

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 118**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2004 E 04814626 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 1696920**

54 Título: **Compuestos y procedimientos de desarrollo de moduladores de Ret**

30 Prioridad:

19.12.2003 US 531281 P
31.03.2004 US 558581 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.01.2015

73 Titular/es:

PLEXXIKON INC. (100.0%)
91 Bolivar Drive, Suite A
Berkeley, CA 94710, US

72 Inventor/es:

IBRAHIM, PRABHA;
WEST, BRIAN;
KUMAR, ABHINAV;
KRUPKA, HELKE;
ZUCKERMAN, REBECCA;
ZHU, YONG;
ZHANG, JIAZHONG;
ZHANG, CHAO;
NESPI, MARIKA;
MAMO, SHUMEYE;
HURT, CLARENCE R.;
HABETS, GASTON;
BREMER, RYAN y
ARTIS, RICHARD DEAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 527 118 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

Compuestos y procedimientos de desarrollo de moduladores de Ret

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere al campo del desarrollo de ligandos para Ret.

5 La presente invención se refiere a la proteína Ret y al desarrollo de moduladores de actividad de Ret.

Ret (Reordenado durante Transformación) se identificó como un oncogén humano reordenado en el ensayo de transformación de NIH3T3 clásico (Takahashi y col., 1985, Cell 42(2):581-8) y posteriormente se caracterizó como una tirosina cinasa de receptor (Takahashi y col., 1988, Oncogene 3(5):571-8).

10 Ret y NTRK1 son proteínas tirosina cinasa de receptor (RTK) que desempeñan una función en el desarrollo y la maduración de componentes específicos del sistema nervioso. Sus alteraciones se han asociado a varias enfermedades humanas, que incluyen algunas formas de cáncer y anomalías del desarrollo. Estas características han contribuido al concepto de que un gen puede ser responsable de más de una enfermedad. Además, ambos genes que codifican las dos RTK muestran alteraciones genéticas que pertenecen a la clase de mutaciones de tanto "ganancia de función" como de "pérdida de función". En realidad, las reordenaciones de receptor o mutaciones
15 puntuales convierten Ret y NTRK1 en genes transformantes que actúan de forma dominante conduciendo a tumores de tiroides, mientras que las mutaciones inactivantes, asociadas a enfermedad de Hirschsprung (HSCR) e insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA), alteran las funciones de Ret y NTRK1, respectivamente.

La implicación de Ret en la tumorigénesis humana se indicó por la frecuente identificación de secuencias de Ret reordenado que transformaban células NIH3T3 en el ADN aislado de ADN de carcinoma papilar de tiroides.
20 Bongarzone y col., 1989, Oncogene 4(12):1457-62). En estos casos, el gen Ret se fusionó con secuencias de ADN de CPT hasta ahora desconocidas en el ADN de tumor, pero no el ADN de paciente normal (Grieco y col., 1990, Cell 60(4):557-63). Además, el mapeo cromosómico de Ret con el cromosoma 10q11.2 se co-localizó con datos de mapeo genético que implicaron un gen que participa en pacientes con NEM2A (neoplasia endocrina múltiple 2A) (Ishizaka y col. 1989 Oncogene 4(12):1519-21). El análisis de expresión del oncogén RET en varios tumores
25 humanos detectó coherentemente la expresión de transcritos de tamaño normal del proto-oncogén RET en feocromocitomas humanos y en carcinomas medulares de tiroides (CMT) humanos, ambos de tipo familiar y esporádico (Santoro y col., 1990, Oncogene 5(10):1595-8).

El análisis posterior del ADN de tumor de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM2A) y carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) identificó mutaciones en la secuencia de RET, produciendo cambios de
30 aminoácidos en la proteína Ret codificada (Donis-Keller 1993, Hum Mol Genet. 2(7):851-6). Asimismo, las mutaciones en el gen RET se correlacionaron con enfermedad de Hirschsprung, un trastorno del desarrollo con deleciones y mutaciones genéticas en la localización cromosómica del gen RET (Luo y col., 1993, Hum Mol Genet. 2(11):1803-8).

A principios de 1994, múltiples artículos describieron la inactivación del gen RET en pacientes con enfermedad de
35 Hirschsprung y fenotipo similar en ratones inactivados. Además, las mutaciones activantes en Ret se identifican ahora en pacientes con NEM2A, NEM2B y CMTF (revisado por van Heyningen V., 1994, Nature 367(6461):319-20).

Se determinó que c-Ret regula la supervivencia celular. Las moléculas de transducción de señales que forman un complejo con c-Ret como resultado de estos restos de fosforilo, tales como GRB2, SOS, ras y raf, propagan una
40 señal en la célula que promueve la supervivencia neural. Así, los compuestos que promueven las interacciones de las moléculas estimulantes de c-Ret potenciarían la actividad de c-Ret. Alternativamente, las proteínas fosfatasa pueden eliminar los restos de fosforilo dispuestos sobre la región intracelular de c-Ret en respuesta a GDNF, y así inhibir la capacidad de señalización de c-Ret. Así, los compuestos que inhiben fosfatasa de c-Ret potenciarán probablemente la capacidad de señalización de c-Ret.

C-Ret participa en el desarrollo y la supervivencia de neuronas entéricas, sinápticas y sensitivas y neuronas del sistema renal tras la estimulación por GDNF (Jing, y col., 1996, Cell 85:1113-1124; Trupp, y col., 1996, Nature
45 381:785-789; Durbec, y col., 1996, Nature 381:789-793). El carecer de mutaciones funcionales en c-Ret puede conducir a enfermedad de Hirschsprung, por ejemplo, que se manifiesta a sí misma como una disminución en la inervación del tubo intestinal en mamíferos. Así, los compuestos que activan c-Ret son posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad
50 de Hirschsprung, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica. Los compuestos que inhiben la función de c-Ret también pueden ser agentes antineoplásicos ya que la expresión en exceso de c-Ret en células participa en cánceres, tales como cáncer de tiroides.

La modulación de la actividad de c-Ret también puede ser útil en el tratamiento de cánceres del tejido nervioso, tales como neuroblastoma, incluso si una anomalía no se encuentra en la ruta de señalización.

55 Como se ha establecido anteriormente, el gen RET es responsable de síndromes de NEM2, que son heredados de

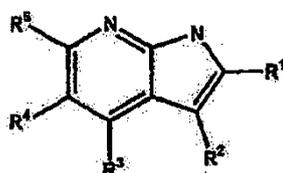
un modo dominante autosómico con alta penetrancia y diversas manifestaciones clínicas. La mutación de RET predominante es la mutación de aminoácido que está limitada a 9 codones (codones 609, 611, 618, 620, 630, 634, 768, 804 y 918). Los síndromes NEM2 tienen 3 subtipos: neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM2A), NEM2B y carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). Las mutaciones de aminoácidos en el exón 10 (codones 609, 611, 618 y 620) y el exón 11 (codones 630 y 634) se han identificado en el 98 % de las familias de NEM2A y en el 85 % de las familias de CMTF. Se sabe que las mutaciones de aminoácidos en los codones 768 y 804 son responsables del 5 a aproximadamente el 10 % de casos de CMTF. Además, las mutaciones de aminoácidos en el exón 16 (codón 918) se han encontrado en el 95 % de los casos de NEM2B.

El documento US 6235769 desvela derivados de indol como moduladores de receptores de c-Ret.

10 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos activos sobre Ret. Así, la invención proporciona compuestos novedosos que pueden usarse para procedimientos terapéuticos que implican la modulación de Ret. La materia de la presente invención es un compuesto como se define en la reivindicación 1. Las reivindicaciones dependientes se refieren a realizaciones preferidas del mismo. Materia adicional de la invención es una composición como se define en la reivindicación 4, y un compuesto para su uso como se define en la reivindicación 5.

Generalmente, en el presente documento se desvelan compuestos de fórmula I que tienen la siguiente estructura:



Fórmula I

en la que, con referencia a la fórmula I:

20 R^1 y R^5 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, trifluorometilo), alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, $-C(X)NR^{16}R^{17}$, $-C(X)R^{20}$ o $-NR^{22}R^{23}$

30 R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo opcionalmente sustituido, tioalcoxi opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido (por ejemplo, trifluorometilo), alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heteroaralquilo opcionalmente sustituido, $-C(X)R^{20}$, $C(X)NR^{16}R^{17}$, $S(O)_2NR^{16}R^{17}$, $-NR^{22}R^{23}$ o $-S(O)_nR^{21}$,

35 R^{16} y R^{17} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o R^{16} y R^{17} forman juntos un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-7 miembros;

40 R^{20} es hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, amina opcionalmente sustituida, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

45 R^{21} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, amina opcionalmente sustituida, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

50 R^{22} y R^{23} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, $-C(X)R^{20}$, $C(X)NR^{16}R^{17}$ o $-S(O)_2R^{21}$;

R²⁴ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

w, y, y z son independientemente O, S, N o CR²;

q es N o C;

5 X = O o S; y

N = 0, 1 o 2.

Los compuestos de la presente invención son compuestos según la fórmula I, en la que R¹, R³ y R⁵ son hidrógeno, y R² y R⁴ son como se definen más adelante en el presente documento.

A propósito de los compuestos de fórmula I se aplican las siguientes definiciones.

10 "Halo" o "Halógeno" - solos o en combinación significan todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br), yodo (I).

"Hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Tiol" o "mercapto" se refiere al grupo -SH.

15 "Alquilo", solo o en combinación, significa un radical derivado de alcano que contiene de 1 a 20, preferentemente 1 a 15, átomos de carbono (a menos que se defina específicamente). Es un alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado o cicloalquilo. Preferentemente, grupos alquilo lineales o ramificados que contienen de 1-15, más preferentemente 1 a 8, incluso más preferentemente 1-6, aún más preferentemente 1-4 y lo más preferentemente 1-2, átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y similares. El término "alquilo inferior" se usa en el presente documento para describir los grupos alquilo de cadena lineal descritos inmediatamente anteriormente.

20 Preferentemente, los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y similares. Alquilo también incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene o está interrumpido por una porción de cicloalquilo. El grupo alquilo de cadena lineal o ramificada está unido en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable. Ejemplos de éste incluyen, pero no se limitan a, 4-(isopropil)-ciclohexiletilo o 2-metil-ciclopropilpentilo. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado o cicloalquilo definido previamente, independientemente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o similares.

30

"Alquenilo", solo o en combinación, significa un hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene 2-20, preferentemente 2-17, más preferentemente 2-10, incluso más preferentemente 2-8, lo más preferentemente 2-4, átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, preferentemente 1-3, más preferentemente 1-2, lo más preferentemente uno. En el caso de un grupo cicloalquilo, la conjugación de más de un doble enlace carbono-carbono no es tal como para conferir aromaticidad al anillo. Los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar contenidos tanto dentro de una porción de cicloalquilo, con la excepción de ciclopropilo, como dentro de una cadena lineal o porción ramificada. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, ciclohexenilo, ciclohexenilalquilo y similares. Un alquenilo sustituido es el grupo alquenilo de cadena lineal, alquenilo ramificado o cicloalquenilo definido previamente, independientemente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, o similares, unidos en cualquier punto disponible para producir un compuesto estable.

40

45

"Alquinilo", solo o en combinación, significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-20, preferentemente 2-17, más preferentemente 2-10, incluso más preferentemente 2-8, lo más preferentemente 2-4, átomos de carbono que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono, preferentemente uno. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares. Un alquinilo sustituido se refiere al alquinilo de cadena lineal o alquenilo ramificado definido previamente, independientemente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o similares, unidos en cualquier punto disponible para producir un

50

55

compuesto estable.

"Alquilalqueno" se refiere a un grupo $-R-CR'=CR''$ R''' en el que R es alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido, R', R'', R''' pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, hetarilo o hetarilo sustituido como se define más adelante.

5 "Alquilalquino" se refiere a un grupo $-RCCR'$ en los que R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, R' es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, hetarilo o hetarilo sustituido como se define más adelante.

10 "Alcoxi" indica el grupo $-OR$ en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido como se define.

"Alquiltio" o "tioalcoxi" indica el grupo $-SR$, $-S(O)_{n-1-2}-R$, en el que R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido como se define en el presente documento.

"Acilo" indica grupos $-C(O)R$ en los que R es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido y similares como se define en el presente documento.

15 "Arioxi" indica grupos $-Oar$ en los que AR es grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido como se define en el presente documento.

"Amino" o amina sustituida indica el grupo NRR' en la que R y R' pueden independientemente por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo o heteroarilo sustituido como se define en el presente documento, acilo o sulfonilo.

20 "Amido" indica el grupo $-C(O)NRR'$ en el que R y R' pueden independientemente por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido como se define en el presente documento.

"Carboxilo" indica el grupo $-C(O)OR$ en el que R es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, hetarilo y hetarilo sustituido como se define en el presente documento.

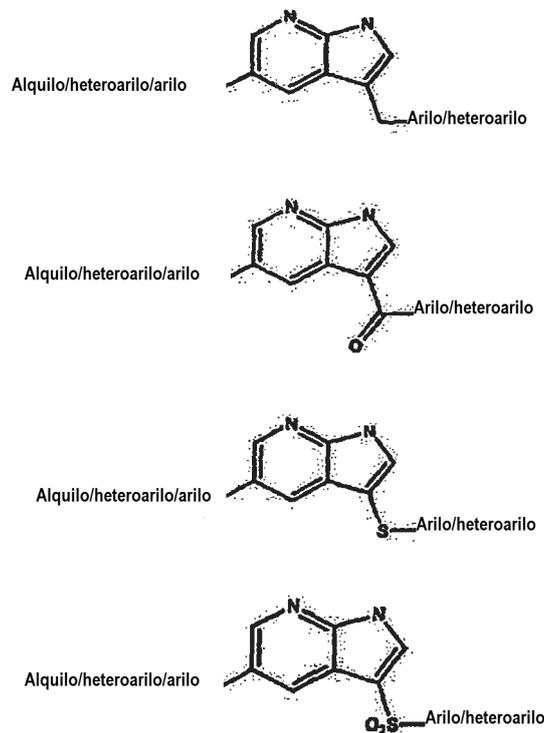
25 "Arilo", solo o en combinación, significa fenilo o naftilo opcionalmente carbocíclico condensados con un cicloalquilo de preferentemente 5-7, más preferentemente 5-6, miembros de anillo y/o opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, arioxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o similares.

30 "Arilo sustituido" se refiere a arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, arioxi, heterociclo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

35 "Heterociclo" se refiere a un grupo carbocíclico saturado, insaturado o aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, morfolino, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftiridilo, quinoxalilo, quinolinilo, indolizínilo o benzo[b]tíenilo) y que tiene al menos un heteroátomo, tal como N, O o S, dentro del anillo, que puede opcionalmente estar sin sustituir o sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, arioxi, heterociclo, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.

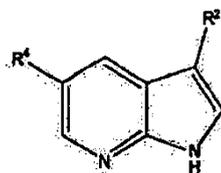
40 "Heteroarilo", solo o en combinación, significa un estructura de anillo aromático monocíclica que contiene 5 o 6 átomos de anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferentemente 1-4, más preferentemente 1-3, incluso más preferentemente 1-2, heteroátomos independientemente seleccionados del grupo O, S y N, y opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, arioxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o similares. Heteroarilo también pretende incluir S o N oxidado, tal como sulfonilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno del anillo terciario. Un átomo de carbono o de nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillo de heteroarilo de forma que se retenga un anillo aromático estable. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazinilo, furanilo, benzofurilo, indolilo y similares. Un heteroarilo sustituido contiene un sustituyente unido en un carbono o nitrógeno disponible para producir un compuesto estable.

- 5 "Heterociclilo", solo o en combinación, significa un grupo cicloalquilo no aromático que tiene de 5 a 10 átomos en el que de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con heteroátomos de O, S o N, y están opcionalmente benzocondensados o son heteroarilo condensado de 5-6 miembros de anillo y/o están opcionalmente sustituidos como en el caso de cicloalquilo. Heterociclilo también pretende incluir S o N oxidados, tales como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno del anillo terciario. El punto de unión es en un átomo de carbono o de nitrógeno. Ejemplos de grupos heterociclilo son tetrahidrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo, dihidroindolilo y similares. Un heterociclilo sustituido contiene un nitrógeno sustituyente unido en un carbono o nitrógeno disponible para producir un compuesto estable.
- 10 "Heteroarilo sustituido" se refiere a un heterociclo opcionalmente mono o polisustituido con uno o más grupos funcionales, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.
- 15 "Aralquilo" se refiere al grupo -R-Ar en el que Ar es un grupo arilo y R es alquilo inferior o grupo alquilo inferior sustituido. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sin sustituir o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.
- 20 "Heteroalquilo" se refiere al grupo =R-Het en el que Het es un grupo heterociclo y R es un grupo alquilo inferior. Los grupos heteroalquilo pueden estar opcionalmente sin sustituir o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.
- "Heteroarilalquilo" se refiere al grupo -R-HetAr en el que HetAr es un grupo heteroarilo y R alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sin sustituir o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi, alquiltio, acetileno, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.
- 25 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico o policíclico divalente que contiene 3 a 15 átomos de carbono.
- "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que comprende uno o más sustituyentes con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi, alquiltio, acetileno, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.
- 30 "Cicloheteroalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo están sustituidos con un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o P).
- "Cicloheteroalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloheteroalquilo como se define en el presente documento que contiene uno o más sustituyentes, tales como halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.
- 35 "Alquilocicloalquilo" indica el grupo -R-cicloalquilo en el que cicloalquilo es un grupo cicloalquilo y R es un alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sin sustituir o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, acetileno, amino, amido, carboxilo, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, hetarilo, hetarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.
- 40 "Alquilocicloheteroalquilo" indica el grupo -R-cicloheteroalquilo en el que R es un alquilo inferior o alquilo inferior sustituido. Los grupos cicloheteroalquilo pueden estar opcionalmente sin sustituir o sustituidos con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio, amino, amido, carboxilo, acetileno, hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, nitro, ciano, tiol, sulfamido y similares.
- El compuesto de la invención tiene una estructura según una de las siguientes estructuras genéricas.



Los grupos alquilo, heteroarilo y arilo de R^2 y R^4 pueden estar independientemente sin sustituir o sustituidos. En otras realizaciones, el grupo alquilo, arilo o heteroarilo en R^4 está ligado mediante un nitrógeno, por ejemplo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo o -NH-alquilo, o mediante oxígeno, por ejemplo, -O-arilo, -O-heteroarilo o -O-alquilo.

- 5 Un compuesto de la presente invención tiene la siguiente estructura química



en la que:

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 -CH₂-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfinilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino o heteroarilcarbonilamino,

- 15 -CH₂-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfinilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino o heteroarilcarbonilamino,

- 20 -C(O)-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente

opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino o heteroarilcarbonilamino,

5 -O-alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino,

10 -O-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino,

15 -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino o heteroarilcarbonilamino,

20 -NH-alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, ariloxi, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino o heteroarilcarbonilamino,

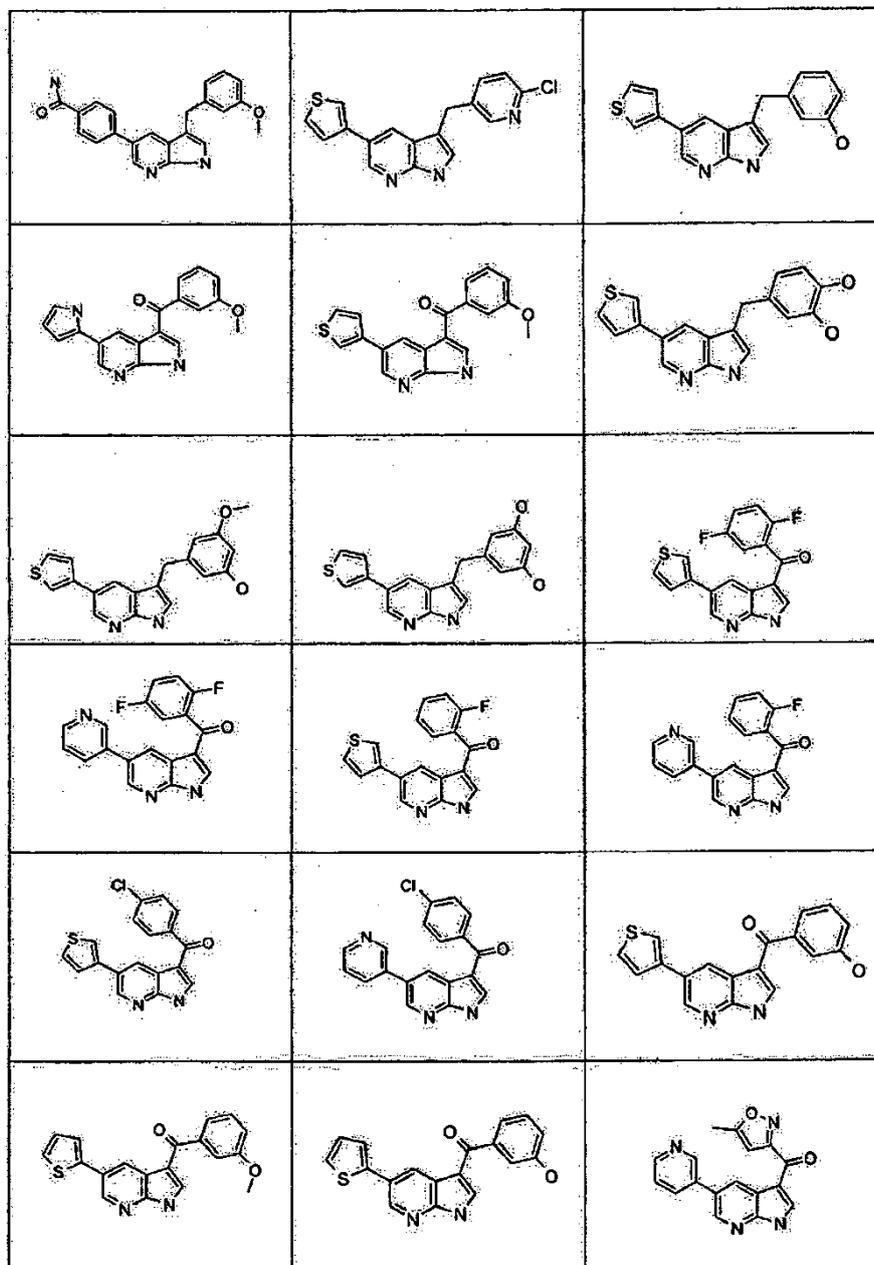
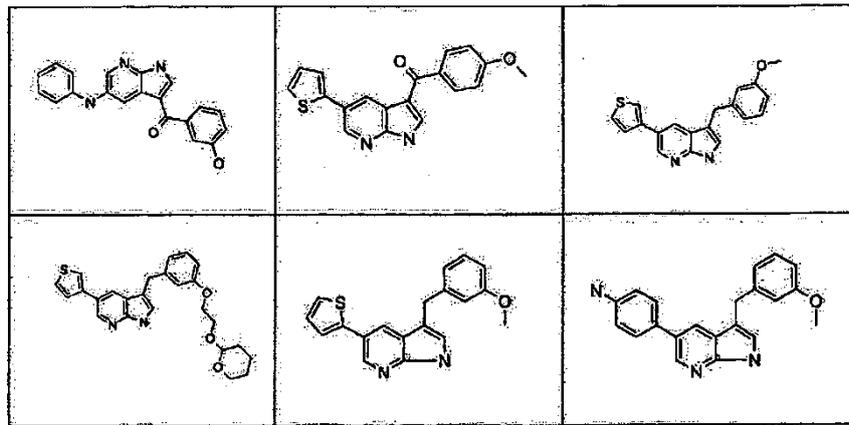
25 -NH-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, y

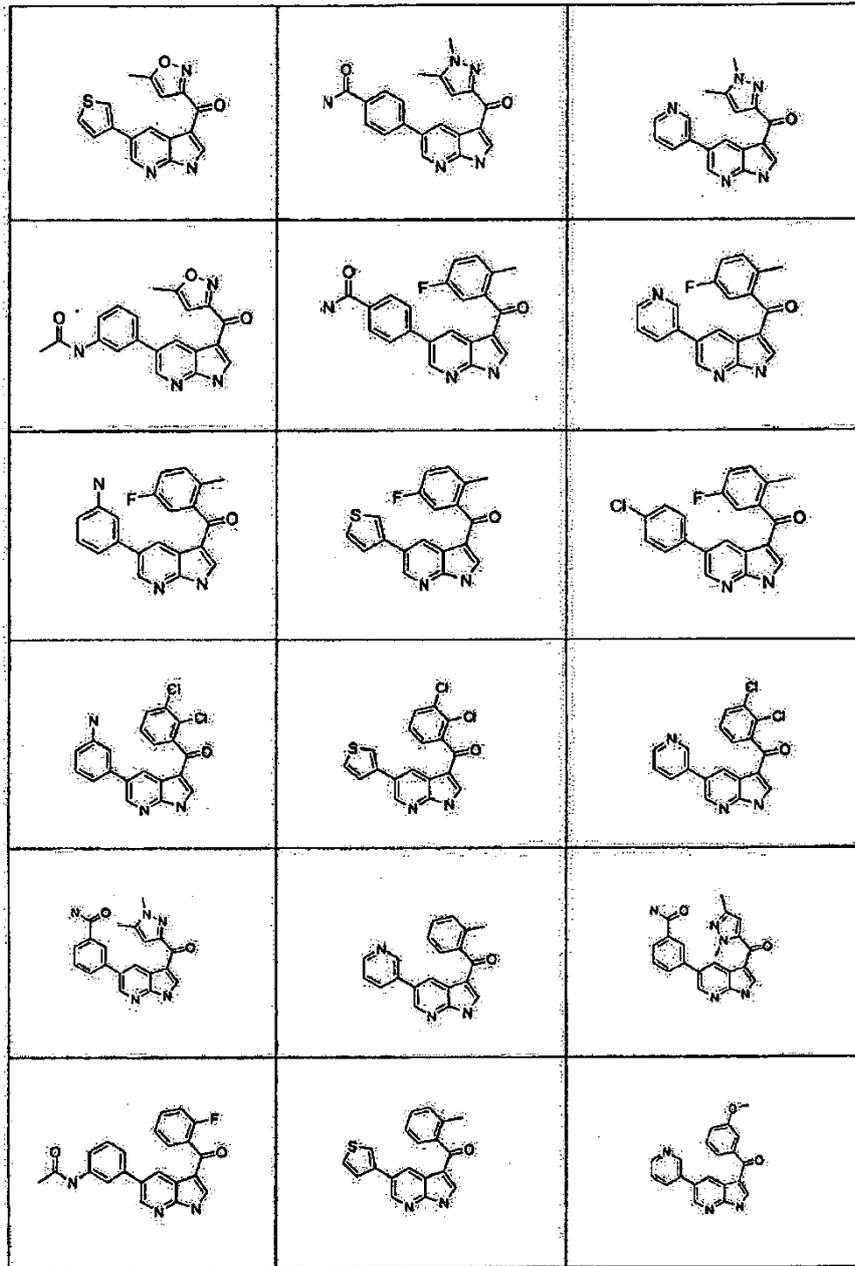
30 -NH-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente sustituida con grupos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, aminosulfonilo opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino o heteroarilcarbonilamino;

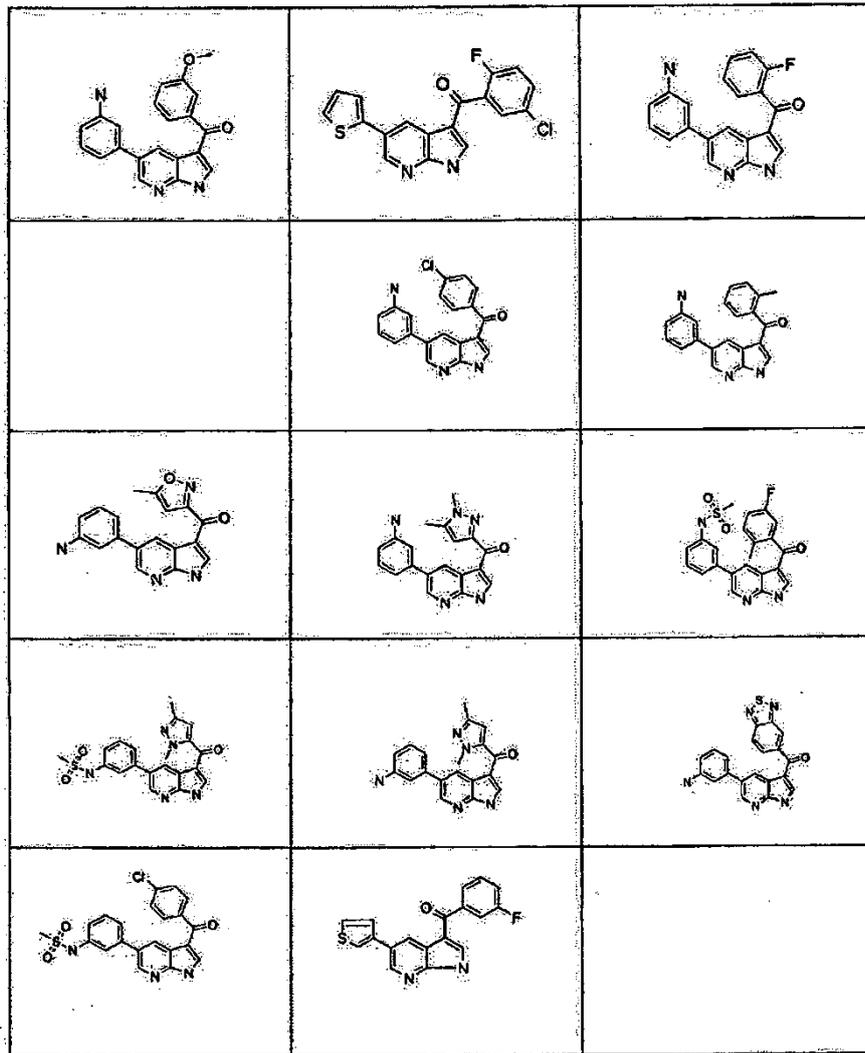
45 en la que en cada aparición el término "alquilo" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado o cicloalquilo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, y el término "alquilo inferior" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

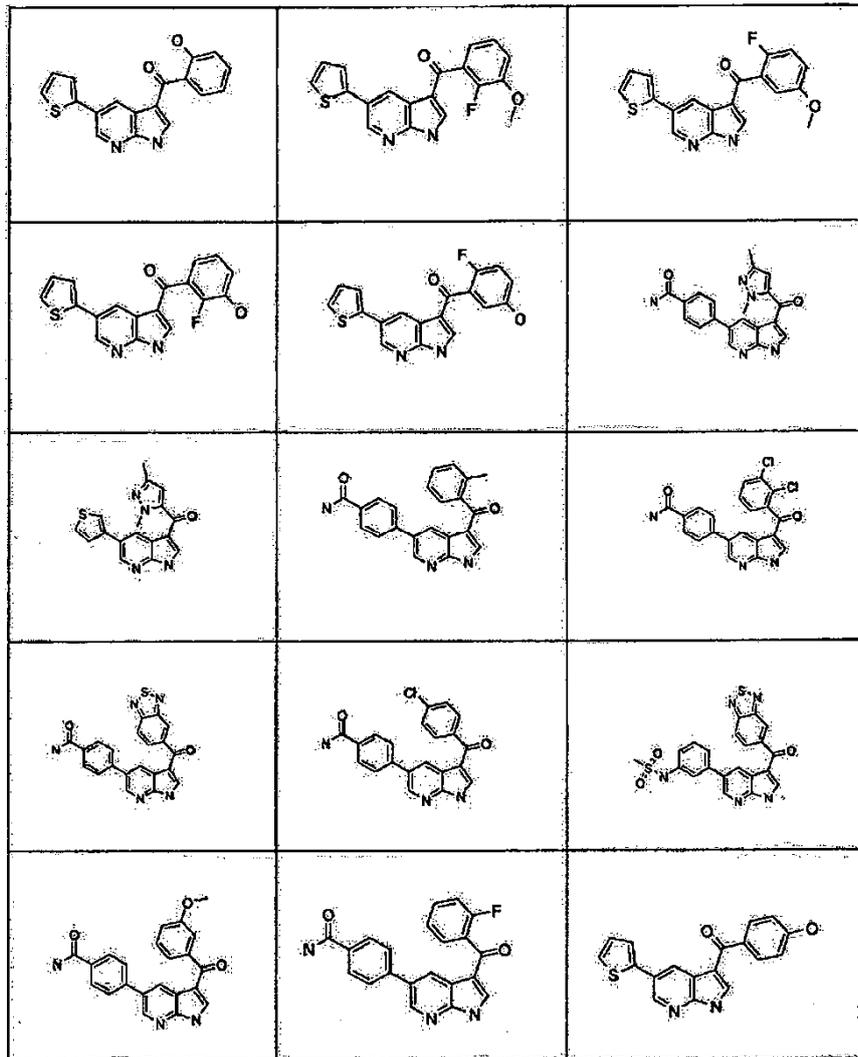
En algunas realizaciones de la presente invención, R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

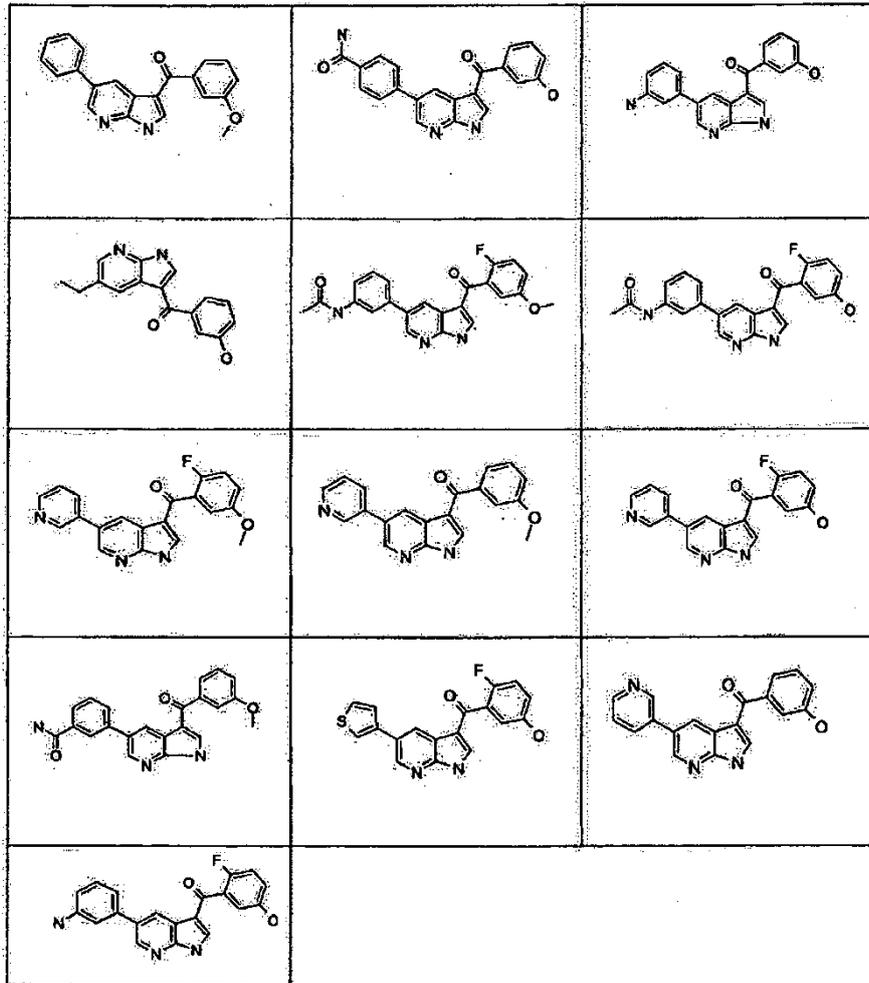
En realizaciones específicas de la presente invención, el compuesto está seleccionado de un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:











Un aspecto relacionado de la presente invención se refiere a composiciones que incluyen un compuesto según la invención y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede incluir una pluralidad de compuestos farmacológicamente activos diferentes, que puede ser una pluralidad de compuestos según la presente invención, y también puede incluir otros compuestos en combinación con uno o más compuestos según la presente invención.

En otro aspecto relacionado, los compuestos según la presente invención pueden usarse en un procedimiento para tratar un paciente que padece o en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en neoplasia endocrina múltiple, tipo IIA (NEM2A), neoplasia endocrina múltiple, tipo IIB (NEM2B), enfermedad de Hirschsprung (HSCR; megacolon agangliónico), carcinoma medular de tiroides (CMT), carcinomas medulares de tiroides familiares (CMTF) y carcinomas papilares de tiroides (CPT).

La identificación de los compuestos de fórmula I activos sobre Ret también proporciona un procedimiento de identificación o desarrollo de compuestos adicionales activos sobre Ret, por ejemplo, moduladores mejorados, determinando si cualquiera de una pluralidad de compuestos de prueba de fórmula I activos sobre Ret proporciona una mejora en una o más propiedades farmacológicas deseadas con respecto a un compuesto de referencia activo sobre Ret, y seleccionando un compuesto, si se selecciona alguno, que tiene una mejora en la propiedad farmacológica deseada, proporcionando así un modulador mejorado.

En aspectos particulares del desarrollo de moduladores, la propiedad farmacológica deseada es la semivida en suero superior a 2 h o superior a 4 h o superior a 8 h, solubilidad acuosa, biodisponibilidad oral superior al 10 %, biodisponibilidad oral superior al 20 %.

También en aspectos particulares del desarrollo de moduladores, el compuesto de referencia es un compuesto de fórmula I. El procedimiento puede repetirse múltiples veces, es decir, múltiples rondas de preparación de derivados y/o selección de compuestos relacionados adicionales y evaluación de tales derivados adicionales de compuestos relacionados, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más rondas adicionales.

La información estructural sobre Ret puede utilizarse, por ejemplo, conjuntamente con compuestos de fórmula I o un andamiaje molecular o núcleo de andamiaje de fórmula I. Además, puede usarse información estructural sobre uno o

más sustitutos de Ret, por ejemplo, sustitutos como se describen en el presente documento.

También se desvela un procedimiento de desarrollo de ligandos que se unen a Ret, incluyendo el procedimiento identificar como andamiajes moleculares uno o más compuestos que se unen a un sitio de unión de la cinasa; determinar la orientación de al menos un andamiaje molecular en co-cristales con la cinasa o un sustituto; identificar estructuras químicas de uno o más de los andamiajes moleculares que, cuando se modifican, alteran la afinidad de unión o especificidad de unión o ambas entre el andamiaje molecular y la cinasa; y sintetizar un ligando en el que una o más de las estructuras químicas del andamiaje molecular se modifica para proporcionar un ligando que se une a la cinasa con afinidad de unión o especificidad de unión alteradas o ambas. Un andamiaje tal puede, por ejemplo, ser un compuesto de fórmula I, o incluir el núcleo de fórmula L.

- 5
- 10 Los términos "Ret" y "c-Ret" significan una cinasa enzimáticamente activa que contiene una porción con más del 90 % de identidad de secuencias de aminoácidos con residuos de aminoácidos que incluyen el sitio de unión a ATP, para un alineamiento máximo sobre un segmento de longitud igual; o que contiene una porción con más del 90 % de identidad de secuencias de aminoácidos con al menos 200 aminoácidos contiguos de Ret nativo que retiene la unión al ligando de Ret natural. Preferentemente, la identidad de secuencias es al menos el 95, 97, 98, 99, o incluso el 100 %.
- 15 % Preferentemente, el nivel de identidad de secuencias especificado está por encima del de una secuencia de al menos 300 residuos de aminoácidos contiguos de longitud.

- 20 El término "dominio de cinasa Ret" se refiere a un Ret de longitud reducida (es decir, más corto que un Ret de longitud completa al menos 100 aminoácidos que incluye la región catalítica de cinasa en Ret. Altamente preferentemente para su uso en la presente invención, el dominio de cinasa retiene la actividad de cinasa, preferentemente al menos el 50 % del nivel de actividad de cinasa en comparación con el Ret nativo, más preferentemente al menos el 60, 70, 80, 90 o el 100 % de la actividad nativa.

- 25 Como se usa en el presente documento, los términos "ligando" y "modulador" se usan equivalentemente para referirse a un compuesto que modula la actividad de una biomolécula diana, por ejemplo, una enzima tal como una cinasa o cinasa. Generalmente, un ligando o modulador será una molécula pequeña, en la que "molécula pequeña se refiere a un compuesto con un peso molecular de 1500 dalton o menos, o preferentemente 1000 dalton o menos, 800 dalton o menos, o 600 dalton o menos. Así, un "ligando mejorado" es uno que posee mejores propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas que un compuesto de referencia, en el que "mejor" puede definirse por una persona para un sistema biológico o uso terapéutico particular. En términos del desarrollo de ligandos a partir de andamiajes, un ligando es un derivado de un andamiaje.

- 30 En el contexto de compuestos de unión, andamiajes moleculares y ligandos, el término "derivado" o "compuesto derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura química que contiene una estructura química central común como compuesto parental o de referencia, pero se diferencia por tener al menos una diferencia estructural, por ejemplo, por tener uno o más sustituyentes añadidos y/o eliminados y/o sustituidos, y/o por tener uno o más átomos sustituidos con diferentes átomos. A menos que se indique claramente lo contrario, el término "derivado" no significa que el derivado se sintetice usando el compuesto parental como material de partida o como producto intermedio, aunque en algunos casos, el derivado puede sintetizarse a partir del parental.
- 35

Así, el término "compuesto parental" se refiere a un compuesto de referencia para otro compuesto, que tiene características estructurales constantes en el compuesto derivado. Frecuentemente, pero no siempre, un compuesto parental tiene una estructura química más simple que el derivado.

- 40 Por "estructura química" o "subestructura química" se indica cualquier átomo o grupo de átomos definible que constituya una parte de una molécula. Normalmente, las subestructuras químicas de un andamiaje o ligando pueden tener una función en la unión del andamiaje o ligando a una molécula diana, o pueden influir en la forma tridimensional, carga electrostática y/o propiedades conformacionales del andamiaje o ligando.

- 45 El término "se une" a propósito de la interacción entre una diana y un posible compuesto de unión indica que el posible compuesto de unión se asocia con la diana a un grado estadísticamente significativo en comparación con la asociación con proteínas generalmente (es decir, unión no específica). Así, el término "compuesto de unión" se refiere a un compuesto que tiene una asociación estadísticamente significativa con una molécula diana. Preferentemente, un compuesto de unión interacciona con una diana especificada con una constante de disociación (K_d) de 1 mM o menos. Un compuesto de unión puede unirse con "baja afinidad", "muy baja afinidad", "afinidad extremadamente baja", "afinidad moderada", "afinidad moderadamente alta" o "afinidad alta" como se describe en el presente documento.
- 50

- 55 En el contexto de los compuestos que se unen a una diana, el término "mayor afinidad" indica que el compuesto se une más estrechamente que un compuesto de referencia, o que el mismo compuesto en una condición de referencia, es decir, con una menor constante de disociación. En realizaciones particulares, la mayor afinidad es afinidad al menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000 o 10.000 veces mayor.

También en el contexto de los compuestos que se unen a una diana biomolecular, el término "mayor especificidad" indica que un compuesto se une a una diana especificada a un mayor grado que a otra biomolécula o biomoléculas que pueden estar presentes bajo condiciones de unión relevantes, produciendo la unión a tales otras biomoléculas

una actividad biológica diferente a la unión a la diana especificada. Normalmente, la especificidad es con referencia a un conjunto limitado de otras biomoléculas, por ejemplo, en el caso de Ret, otras tirosina cinasas o incluso otro tipo de enzimas. En realizaciones particulares, la mayor especificidad es especificidad al menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500 o 1000 veces mayor.

5 Como se usa a propósito de la unión de un compuesto con una diana, el término "interaccionar" indica que la distancia de un compuesto unido a un residuo de aminoácido particular será 5,0 angstroms o menos. En realizaciones particulares, la distancia del compuesto al residuo de aminoácido particular es 4,5 angstroms o menos, 4,0 angstroms o menos, o 3,5 angstroms o menos. Tales distancias pueden determinarse, por ejemplo, usando co-cristalografía, o estimarse usando ajuste informático de un compuesto en un sitio activo.

10 Referencia a residuos de aminoácidos particulares en el número de residuos de polipéptidos Ret se define por la numeración proporcionada en NCBI NP_065681.1 (secuencia de ADNc NM_0020630.2).

Referencia a residuos de aminoácidos particulares en FGFR1 es por referencia a NCBI NP_000595.1 (secuencia de ADNc NM_000604.2).

15 "Sustituto 1 de Ret" se refiere al fragmento de FGFR A458 a E765 con seis sustituciones que mutan dos residuos de cisteína expuestos en la superficie (C488 y C584) y modifican los residuos del sitio activo a los homólogos de Ret basados en el alineamiento de secuencias. Las sustituciones son P483T, C488E, N568S, E571G, C584S y A640S. "Sustituto 2 de Ret" es el mismo que el sustituto 1 de Ret, excepto que tiene la sustitución adicional M535L.

20 También se desvela un procedimiento de desarrollo de ligandos específicos para Ret, en el que el procedimiento implica determinar si un derivado de un compuesto que se une a una pluralidad de cinasas tiene mayor especificidad por esa cinasa particular que el compuesto parental con respecto a otras cinasas.

25 Como se usa en el presente documento a propósito de compuestos de unión o ligandos, el término "específico por cinasa Ret", "específico por Ret" y términos de importancia similar significan que un compuesto particular se une a Ret a un grado estadísticamente mayor que a otras cinasas que pueden estar presentes en un organismo particular. Por tanto, si se indica actividad biológica distinta de la unión, el término "específico por Ret" indica que un compuesto particular tiene mayor actividad biológica asociada a la unión de Ret que a otras tirosina cinasas. Preferentemente, la especificidad también es con respecto a otras biomoléculas (no limitadas a tirosina cinasas) que puedan estar presentes de un organismo.

30 También se desvela un procedimiento de obtención de ligandos mejorados que se unen a Ret, implicando el procedimiento identificar un compuesto que se une a esa cinasa particular, determinar si ese compuesto interacciona con uno o más residuos de sitios activos conservados y determinar si un derivado de ese compuesto se une a esa cinasa con mayor afinidad o mayor especificidad o ambas que el compuesto de unión parental. La unión con mayor afinidad o mayor especificidad o ambas que el compuesto parental indica que el derivado es un ligando mejorado. Este procedimiento también puede llevarse a cabo en rondas sucesivas de selección y derivatización y/o con múltiples compuestos parentales para proporcionar un compuesto o compuestos con características de ligando mejoradas. Asimismo, los compuestos derivados pueden probarse y seleccionarse para dar alta selectividad por esa cinasa, o para dar reactividad cruzada por un conjunto particular de dianas, por ejemplo, por un subconjunto de cinasas que incluye Ret. Pueden usarse inhibidores de Ret conocidos, y pueden desarrollarse derivados con mayor afinidad y/o mayor especificidad, preferentemente usando información de la estructura de Ret o de sustitutos de Ret; se desarrolla mayor especificidad por Ret con respecto a otras tirosina cinasas.

40 Por "andamiaje molecular" o "andamiaje" se indica una molécula de unión diana simple a la que uno o más restos químicos adicionales pueden unirse covalentemente, modificarse o eliminarse para formar una pluralidad de moléculas con elementos estructurales comunes. Los restos pueden incluir, pero no se limitan a, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo nitro, un grupo carboxilo, o cualquier otro tipo de grupo molecular que incluye, pero no se limita a, los citados en la presente solicitud. Los andamiajes moleculares se unen a al menos una molécula diana, preferentemente a una pluralidad de moléculas en una familia de proteínas, y la molécula diana puede ser preferentemente una enzima, receptor, u otra proteína. Características preferidas de un andamiaje pueden incluir la unión a un sitio de unión a molécula diana de forma que uno o más sustituyentes sobre el andamiaje se sitúen en sitios de unión en el sitio de unión de la molécula diana; teniendo estructuras químicamente manejables que pueden modificarse químicamente, particularmente por reacciones sintéticas, de manera que pueda construirse fácilmente una biblioteca combinatoria; teniendo posiciones químicas en las que los restos pueden unirse que no interfieren con la unión del andamiaje a un sitio de unión de proteína, de forma que el andamiaje o miembros de biblioteca puedan modificarse para formar ligandos, para lograr características deseables adicionales, por ejemplo, permitiendo que el ligando sea activamente transportado en células y/o a órganos específicos, o permitiendo que el ligando se una a una columna de cromatografía para análisis adicional. Así, un andamiaje molecular es una molécula de unión diana identificada antes de la modificación para mejorar la afinidad de unión y/o especificidad, u otras propiedades farmacológicas.

El término "núcleo de andamiaje" se refiere a la estructura de núcleo de un andamiaje molecular sobre la que pueden unirse diversos sustituyentes. Así, para varias moléculas de andamiaje de una clase química particular, el

núcleo de andamiaje es común a todas las moléculas de andamiaje. En muchos casos, el núcleo de andamiaje consistirá en o incluirá una o más estructuras de anillo.

5 Por "sitio de unión" se indica un área de una molécula diana a la que un ligando pueden unirse no covalentemente. Los sitios de unión forman parte de formas particulares y frecuentemente contienen múltiples sitios de unión presentes dentro del sitio de unión. Las formas particulares se conservan frecuentemente dentro de una clase de moléculas, tales como una familia molecular. Sitios de unión dentro de una clase también pueden contener estructuras conservadas tales como, por ejemplo, restos químicos, la presencia de un sitio de unión y/o una carga electrostática en el sitio de unión o alguna porción del sitio de unión, todos los cuales pueden influir en la forma del sitio de unión.

10 Por "sitio de unión" se indica un volumen específico dentro de un sitio de unión. Un sitio de unión puede ser frecuentemente una forma particular, indentación, o cavidad en el sitio de unión. Los sitios de unión pueden contener grupos químicos o estructuras particulares que son importantes en la unión no covalente de otra molécula tal como, por ejemplo, grupos que contribuyen a interacciones iónicas, de enlace de hidrógeno o de van der Waals entre las moléculas.

15 Por "orientación", en referencia a un compuesto de unión unido a una molécula diana, se indica la relación espacial del compuesto de unión (que puede definirse por referencia a al menos algunos de sus átomos constituyentes) con el sitio de unión y/o átomos de la molécula diana que definen al menos parcialmente el sitio de unión.

20 En el contexto de las moléculas diana en la presente invención, el término "cristal" se refiere a un ensamblaje regular de una molécula diana de un tipo adecuado para cristalografía de rayos X. Es decir, el ensamblaje produce un patrón de difracción de rayos X cuando se ilumina con un haz de rayos X. Así, un cristal se distingue de una aglomeración u otro complejo de molécula diana que no da un patrón de difracción.

Por "co-cristal" se indica un complejo del compuesto, andamiaje molecular o ligando unido no covalentemente a la molécula diana y presente en una forma cristalina apropiada para análisis por rayos X o cristalografía de proteínas. El complejo de molécula diana-ligando puede ser un complejo de proteína-ligando.

25 El término "alterar la afinidad de unión o especificidad de unión" se refiere a cambiar la constante de unión de un primer compuesto con otra, o cambiar el nivel de unión de un primer compuesto con un segundo compuesto en comparación con el nivel de unión del primer compuesto con terceros compuestos, respectivamente. Por ejemplo, la especificidad de unión de un compuesto por una proteína particular aumenta si el nivel relativo de unión a la proteína particular aumenta en comparación con la unión del compuesto a proteínas no relacionadas.

30 Como se usa en el presente documento a propósito de los compuestos de prueba, los compuestos de unión y moduladores (ligandos), el término "sintetizar" y términos similares significa la síntesis química a partir de uno o más materiales precursores.

35 El término "la estructura química del andamiaje molecular se modifica" significa que una molécula derivada tiene una estructura química que se diferencia de la del andamiaje molecular, pero todavía contiene características estructurales químicas del núcleo comunes. La frase no significa necesariamente que el andamiaje molecular se use como precursor en la síntesis del derivado.

40 Por "ensayar" se indica la creación de condiciones experimentales y la recogida de datos referentes al resultado particular de las condiciones experimentales. Por ejemplo, pueden ensayarse enzimas basándose en su capacidad para actuar sobre un sustrato detectable. Un compuesto o ligando puede ensayarse basándose en su capacidad para unirse a una molécula o moléculas diana particulares.

Por un "conjunto" de compuestos se indica una colección de compuestos. Los compuestos pueden o pueden no estar estructuralmente relacionados.

45 Como se usa en el presente documento, el término "andamiaje de azaindol" o "estructura de andamiaje de azaindol" se refiere a un compuesto de fórmula I o la estructura de tal compuesto que tiene no más de dos sustituyentes. Similarmente, el término "núcleo de azaindol" se refiere a la estructura mostrada anteriormente como la fórmula I, excluyendo los grupos R.

La información estructural sobre Ret o sustituto de Ret también puede usarse para ayudar en la determinación de una estructura para otra tirosina cinasa creando un modelo de homología a partir de una representación electrónica de una estructura de Ret o de sustituto de Ret.

50 Normalmente, la creación de un modelo de homología implica identificar residuos de aminoácidos conservados entre la tirosina cinasa conocida que tiene estructuras conocidas, por ejemplo, Ret, y la otra tirosina cinasa de interés; transferir las coordenadas atómicas de una pluralidad de aminoácidos conservados en la estructura conocida a los aminoácidos correspondientes de la otra tirosina cinasa para proporcionar una estructura aproximada de esa tirosina cinasa; y construir estructuras que representan el resto de la otra tirosina cinasa usando representaciones electrónicas de las estructuras de los restantes residuos de aminoácidos en la otra cinasa. Pueden usarse residuos

55

conservados en un sitio de unión.

Como se usa en el presente documento, el término "modulación" o "modular" se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica, especialmente una actividad biológica asociada a una biomolécula particular tal como Ret. Por ejemplo, un agonista o antagonista de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, por ejemplo, una enzima.

El término "actividad de Ret" se refiere a una actividad biológica de Ret, particularmente que incluye actividad de cinasa.

En el contexto de uso, prueba o cribado de los compuestos que son o pueden ser moduladores, el término "poner en contacto" significa que se provoca que el (los) compuesto(s) esté(n) en proximidad suficiente a una molécula, complejo, célula, tejido, organismo, u otro material especificado particular de manera que puedan producirse posibles interacciones de unión y/o reacción química entre el compuesto y otro material especificado.

También se desvela un procedimiento de tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o afección caracterizada por actividad anormal de Ret (por ejemplo, actividad de cinasa), en el que el procedimiento implica administrar al paciente un compuesto como se describe en el presente documento o identificado mediante un procedimiento como se describe en el presente documento.

La invención también se refiere a unir un compuesto de unión de Ret a un componente de unión, además de un procedimiento de identificación de sitios de unión sobre un compuesto de unión de Ret. El procedimiento implica identificar sitios energéticamente permitidos para la unión de un componente de unión para el compuesto de unión unido a un sitio de unión de Ret; y unir el compuesto o un derivado del mismo al componente de unión en el sitio energéticamente permitido.

Los componentes de unión pueden incluir, por ejemplo, conectores (incluyendo conectores sin dejar rastro) para la unión a una fase sólida o a otra molécula u otro resto. Tal unión puede formarse sintetizando el compuesto o derivado sobre el conector unido a un medio de fase sólida, por ejemplo, en una síntesis combinatoria en una pluralidad de compuesto. Asimismo, la unión a un medio de fase sólida puede proporcionar un medio de afinidad (por ejemplo, para cromatografía de afinidad).

El componente de unión también puede incluir una marca, que puede ser una marca directamente detectable tal como un fluoróforo, o una indirectamente detectable tal como un miembro de un par de unión específica, por ejemplo, biotina.

La capacidad para identificar sitios energéticamente permitidos sobre un compuesto de unión de Ret, es decir, en un aspecto relacionado, proporciona compuestos de unión modificados que tienen conectores unidos, preferentemente en un sitio energéticamente permitido para la unión del compuesto modificado a Ret. El conector puede unirse a un componente de unión como se ha descrito anteriormente.

Como se usa en el presente documento a propósito de secuencias de aminoácidos o de ácidos nucleicos, el término "aislada" indica que la secuencia se separa de al menos una porción de las secuencias de aminoácidos y/o de ácidos nucleicos con la que normalmente se asociaría.

A propósito de las secuencias de aminoácidos o nucleicas, el término "purificada" indica que la molécula particular constituye una proporción significativamente mayor de las biomoléculas en una composición que en una composición previa, por ejemplo, en un cultivo celular. La mayor proporción puede ser 2 veces, 5 veces, 10 veces o mayor.

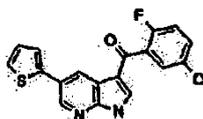
Aspectos y realizaciones adicionales serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 muestra un árbol de la familia de cinasas parcial que muestra la relación del grupo FGFR y Ret.

La FIGURA 2 muestra la estructura del dominio de cinasa RetD3 de longitud completa.

La FIGURA 3A muestra una vista del sitio activo en un complejo de co-cristal con estaurosporina, y la FIGURA 3B muestra una vista del sitio activo en un complejo de co-cristal con el siguiente compuesto:



La FIGURA 4 muestra la estructura del dominio RetS de longitud completa co-cristalizada con el compuesto 68.

La FIGURA 5 muestra esquemas del sitio de unión a ATP en cada una de las estructuras de co-cristal de RetS con compuestos de unión a modo de ejemplo, los compuestos 68 (Fig. 5 A), 14 (Fig. 5B) y 28 (Fig. 5C). En cada caso, el sitio de unión está ocupado por el compuesto de unión correspondiente que hace interacciones con la proteína. Las moléculas de agua, si están presentes, se muestran como esferas.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La Tabla 1 proporciona las estructuras, pesos moleculares y nombres de un conjunto de compuestos a modo de ejemplo de fórmula I activos sobre Ret, y que tiene una CI_{50} igual o inferior a 10.

I. General

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de Ret, y al uso de modelos del sitio de unión de Ret, información estructural y composiciones relacionadas para desarrollar compuestos mejorados con aquellas estructuras que modulan la actividad de Ret.

Varios artículos han indicado que se han identificado diferentes inhibidores de Ret. Por ejemplo, se estudió que la inhibición de Ret invertía el fenotipo transformado de células NIH3T3 y TPC-1 de carcinoma papilar de tiroides transfectadas. El tratamiento de NIH3T3 transformadas con Ret con el inhibidor de tirosina cinasas herbimicina A invirtió el fenotipo celular a una morfología más plana no transformada. También disminuyó la actividad de la cinasa Ret intracelular por incubación con el inhibidor (Taniguchi M y col., 1993).

Asimismo, el inhibidor de tirosina cinasas K-252b inhibió el funcionamiento normal de Ret en la diferenciación inducida por GDNF en cultivos de neuronas dopaminérgicas (Pong K y col., 1997).

Una específica mediada por ribozima de cabeza de martillo para una mutación prevalente en NEM2A invirtió el fenotipo transformante de NIH3T3 transformadas con Ret en las que se expresó la ribozima (Parthasarathy R y col., 1999).

Se ha descrito la inhibición de la actividad transformante de la oncoproteína ret/ptc1 por un derivado de 2-indolinona. Lanzi C y col., 2000.

Se expuso una línea de células de CMT (células TT, con mutante de RetC634) cultivada en medio RPMI a concentraciones variables de STI571, genisteína o alil-geldanamicina que inhibe el crecimiento celular. Cohen MS, Hussain HB, Moley JF.

Se describió un grupo de compuestos de indolina como inhibidores de c-Ret en Clary, patente de EE.UU. 6.235.769, titulada METHODS OF PREVENTING AND TREATING NEUROLOGICAL DISORDERS WITH COMPOUNDS THAT MODULATE THE FUNCTION OF THE C-RET RECEPTOR PROTEIN TYROSINE KINASE.

Se estableció que ZD6474, inhibidor de VEGF de Astra Zeneca, inhibía Ret en células e *in vitro*. Carlomagno, F. y col. 2002

Además, la cinasa Ret está estrechamente relacionada con la familia de receptores FGFR TK con más del 50 % de identidad en el dominio catalítico (véase la **Figura 1** para el árbol de la familia de cinasas parcial que muestra relación del grupo FGFR y Ret).

Así, la disponibilidad de inhibidores para cinasas relacionadas con FGFR, PDGF, FLT y KDR similares a Ret puede ser útil como compuestos de referencia y en el diseño de inhibidores específicos. Además, el dominio de cinasa de FGFR1 se ha co-cristalizado con compuestos inhibidores de VEGF de oxindol. Esta información y el modelo de homología de Ret basado en la estructura del sustituto de Ret derivado de FGFR pueden usarse en el diseño de potentes inhibidores de Ret, por ejemplo, en procedimientos descritos en el presente documento.

Enfermedades ejemplares asociadas a Ret.

Función de Ret normal: Funciones del receptor de c-Ret en las rutas de señalización que controlan la diferenciación y morfogénesis de células derivadas del tejido de la cresta neural. Los ligandos que controlan estos procesos son miembros de la familia de GDNF (factor neurotrófico derivado de células de la glía) que actúan mediante el receptor de Ret mediante una subunidad de co-receptor anclada a GPI llamada GFR α 1. Ret inicia muchas de las mismas rutas de transducción de señales activadas por otras tirosina cinasas de receptor que incluyen las rutas de Ras/Raf y de PI3K.

Las mutaciones en el gen RET están asociadas a los trastornos neoplasia endocrina múltiple, tipo IIA (NEM2A), neoplasia endocrina múltiple, tipo IIB (NEM2B), enfermedad de Hirschsprung (HSCR; megacolon agangliónico) y carcinoma medular de tiroides (CMT). Se identifican una variedad de mutaciones puntuales y reordenamientos cromosómicos en la cinasa c-Ret y producen ampliamente dos fenotipos (base de datos OMIM con mutaciones genéticas).

La pérdida de mutaciones de función en c-Ret conduce en seres humanos al fracaso del desarrollo de neuronas entéricas (enfermedad de Hirschsprung HSCR). Este síndrome es un trastorno del desarrollo complejo dominante autosómico; individuos con mutaciones nulas funcionales presentan retraso mental, desarrollo motor retardado, epilepsia, y un amplio espectro de características clínicamente heterogéneas sugerentes de neurocristopatías a niveles cefálicos, cardíacos y vagales (registro OMIM de Hirschsprung). La enfermedad de Hirschsprung o megacolon agangliónico es un trastorno congénito caracterizado por la ausencia de ganglios entéricos a lo largo de una longitud variable del intestino.

Las mutaciones hereditarias y espontáneas que activan la cinasa Ret conducen a varios tipos de cánceres, que incluyen neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B (NEM2A y NEM2B), carcinomas medulares de tiroides familiares (CMTF) y carcinomas papilares de tiroides (CPT). Los subconjuntos de mutaciones se asocian con cada uno de estos tipos de cáncer. Las mutaciones de aminoácidos en una de cinco cisteínas del dominio extracelular de Ret están presentes en casi todos los casos de NEM2A y CMTF, y supuestamente activan constitutivamente la actividad de tirosina cinasas de Ret imitando los efectos de la unión del ligando al dominio extracelular. La mayoría de los pacientes con NEM2B alojan mutaciones en el codón 918 (Met-> Thr) en el sitio de unión de ATP del dominio de tirosina cinasa intracelular. Esta mutación activa supuestamente la cinasa y altera su especificidad por sustrato.

CPT es el tumor maligno endocrino más prevalente, frecuentemente asociado a una exposición a radiación ionizante. En CPT, las inversiones o translocaciones cromosómicas producen la recombinación del dominio que codifica la tirosina cinasa intracelular de Ret con el extremo 5' de genes heterólogos. Las secuencias quiméricas resultantes se llaman "RET/PTC" y ejercen actividad oncogénica. RET/PTC1 (la fusión H4-RET) y RET/PTC3 (la fusión RFG-RET) son las variantes más prevalentes. RET/PTC3 ha sido particularmente frecuente en CPT que se han producido después del accidente de Chernobil y está asociado con variantes de CPT agresivas.

Los moduladores de la función de Ret pueden así usarse contra enfermedades tales como aquellas indicadas anteriormente.

IX. Ensayos de unión

Los procedimientos desvelados pueden implicar ensayos que pueden detectar la unión de compuestos a una molécula diana. Tal unión es a un nivel estadísticamente significativo, preferentemente con un nivel de confianza de al menos el 90 %, más preferentemente al menos el 95, 97, 98, 99 % o mayor nivel de confianza que la señal del ensayo que representa la unión a la molécula diana, es decir, se distingue del fondo. Preferentemente se usan controles para distinguir la unión a diana de la unión no específica. Los ensayos también pueden incluir compuestos de ensayo para unión de baja afinidad a la molécula diana. Se conocen una gran variedad de ensayos indicativos de unión para diferentes tipos de diana y pueden usarse para la presente invención. Es probable que los compuestos que actúan ampliamente a través de las familias de proteínas no tengan una alta afinidad contra dianas individuales, debido a la amplia naturaleza de su unión. Así, los ensayos descritos en el presente documento permiten la identificación de compuestos que se unen con baja afinidad, muy baja afinidad y afinidad extremadamente baja. Por tanto, la potencia (o afinidad de unión) no es el indicio primario, ni incluso el más importante, de la identificación de un compuesto de unión potencialmente útil. Más bien, incluso los compuestos que se unen con baja afinidad, muy baja afinidad o afinidad extremadamente baja pueden considerarse andamiajes moleculares que pueden continuar a la siguiente fase del procedimiento de diseño de ligandos.

Por unión con "baja afinidad" se indica la unión a la molécula diana con una constante de disociación (k_d) superior a 1 μ M bajo condiciones estándar. Por unión con "muy baja afinidad" se indica la unión con una k_d por encima de aproximadamente 100 μ M bajo condiciones estándar. Por unión con "afinidad extremadamente baja" se indica la unión a una k_d por encima de aproximadamente 1 mM bajo condiciones estándar. Por "afinidad moderada" se indica unir con una k_d de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 1 μ M bajo condiciones estándar. Por "afinidad moderadamente alta" se indica unir a una k_d de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 200 nM. Unir a "alta afinidad" indica unir a una k_d de por debajo de aproximadamente 1 nM bajo condiciones estándar. Por ejemplo, la unión de baja afinidad puede producirse debido a un ajuste más pobre en el sitio de unión de la molécula diana o debido a un número más pequeño de enlaces no covalentes, o enlaces covalentes más débiles presentes que producen la unión del andamiaje o ligando al sitio de unión de la molécula diana con respecto a casos en los que se produce la unión de mayor afinidad. Las condiciones estándar para la unión son a pH 7,2 a 37 °C durante una hora. Por ejemplo, pueden usarse 100 μ l/pocillo en tampón HEPES 50 mM a pH 7,2, NaCl 15 mM, ATP 2 μ M y albúmina de suero bovino 1 μ g/pocillo, 37 °C durante una hora.

Los compuestos de unión también pueden caracterizarse por su efecto sobre la actividad de la molécula diana. Así, un compuesto de "baja actividad" tiene una concentración inhibitoria (CI_{50}) o concentración de excitación (CE_{50}) superior a 1 μ M bajo condiciones estándar. Por "muy baja actividad" se indica una CI_{50} o CE_{50} por encima de 100 μ M bajo condiciones estándar. Por "actividad extremadamente baja" se indica una CI_{50} o CE_{50} por encima de 1 mM bajo condiciones estándar. Por "actividad moderada" se indica una CI_{50} o CE_{50} de 200 nM a 1 μ M bajo condiciones estándar. Por "actividad moderadamente alta" se indica una CI_{50} o CE_{50} de 1 nM a 200 nM. Por "alta actividad" se indica una CI_{50} o CE_{50} por debajo de 1 nM bajo condiciones estándar. La CI_{50} (o CE_{50}) se define como la concentración de compuesto a la que se pierde (o gana) el 50 % de la actividad de la actividad de la molécula diana (por ejemplo, enzima u otra proteína) que se mide con respecto a la actividad cuando no está presente compuesto.

La actividad puede medirse usando procedimientos conocidos para los expertos habituales en la materia, por ejemplo, midiendo cualquier producto detectable o señal producida por manifestación de una reacción enzimática, u otra actividad por una proteína que se mide.

5 Por "señal de fondo" en referencia a un ensayo de unión se indica la señal que se registra bajo condiciones estándar para el ensayo particular en ausencia de un compuesto de prueba, andamiaje molecular o ligando que se une a la molécula diana. Los expertos habituales en la materia se darán cuenta de que existen procedimientos aceptados y están ampliamente disponibles para determinar la señal de fondo.

10 Por "desviación estándar" se indica la raíz cuadrada de la varianza. La varianza es una medida de cómo de dispersa es una distribución. Se calcula como la desviación al cuadrado promedio de cada número de su media. Por ejemplo, para los números 1, 2 y 3, la media es 2 y la varianza es:

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0,667$$

15 Para diseñar o descubrir andamiajes que actúan ampliamente a través de las familias de proteínas, las proteínas de interés pueden ensayarse contra una colección o conjunto de compuestos. Los ensayos pueden ser preferentemente ensayos enzimáticos o de unión. Puede desearse potenciar la solubilidad de los compuestos que se criban y a continuación analizar todos los compuestos que muestran actividad en el ensayo, que incluyen los que se unen con baja afinidad o producen una señal con más de aproximadamente tres veces la desviación estándar de la señal de fondo. Los ensayos pueden ser cualquier ensayo adecuado tal como, por ejemplo, ensayos de unión que miden la afinidad de unión entre dos componentes de unión. Diversos tipos de ensayos de cribado que pueden ser útiles en la práctica de la presente invención se conocen en la técnica, tales como los descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.763.198, 5.747.276, 5.877.007, 6.243.980, 6.294.330 y 6.294.330.

20 En diversos de los ensayos, al menos un compuesto, al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, o al menos aproximadamente el 25 % de los compuestos pueden unirse con baja afinidad. En general, hasta aproximadamente el 20 % de los compuestos puede mostrar actividad en el ensayo de cribado y estos compuestos pueden a continuación analizarse directamente con co-cristalografía de alto rendimiento, análisis computacional para agrupar los compuestos en clases con propiedades estructurales comunes (por ejemplo, características de núcleo estructural y/o forma y polaridad), y la identificación de estructuras químicas comunes entre compuestos que muestran actividad.

30 El experto habitual en la materia se dará cuenta de que las decisiones pueden basarse en criterios que son apropiados para las necesidades de la situación particular, y que las decisiones pueden tomarse por programas de software informático. Pueden crearse clases que contienen casi cualquier número de andamiajes, y los criterios seleccionados pueden basarse en criterios cada vez más exigentes hasta que se llegue a un número arbitrario de andamiajes para cada clase que se considera que es ventajoso.

Conectores

35 Los conectores adecuados para su uso en la invención pueden ser de muchos tipos diferentes. Los conectores pueden seleccionarse para aplicaciones particulares basadas en factores tales como química de conectores compatibles para la unión a un compuesto de unión y a otro componente utilizado en la aplicación particular. Factores adicionales pueden incluir, sin limitación, longitud del conector, estabilidad del conector y capacidad para eliminar el conector en un momento apropiado. Conectores a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hexilo, hexatrienilo, etilenglicol y conectores de péptido. También pueden usarse conectores sin dejar rastro, por ejemplo, como se describen en Plunkett, M. J., y Ellman, J. A., (1995), *J. Org. Chem.*, 60:6006.

40 Grupos funcionales típicos que se utilizan para ligar el (los) compuesto(s) de unión incluyen, pero no se limitan a, ácido carboxílico, amina, hidroxilo y tiol (pueden encontrarse ejemplos en *Solid-supported combinatorial and parallel synthesis of small molecular weight compound libraries*; (1998) *Tetrahedron organic chemistry series*, vol. 17; Pergamon; p85).

Marcas

50 Como se indica anteriormente, también pueden unirse marcas a un compuesto de unión o a un conector unido a un compuesto de unión. Tal unión puede ser directa (unido directamente al compuesto de unión) o indirecta (unido a un componente que está directamente o indirectamente unido al compuesto de unión). Tales marcas permiten la detección del compuesto tanto directa como indirectamente. La unión de marcas puede realizarse usando químicas convencionales. Las marcas pueden incluir, por ejemplo, marcas fluorescentes, radiomarcas, partículas de dispersión de la luz, partículas absorbentes de la luz, partículas magnéticas, enzimas y agentes de unión específica (por ejemplo, biotina o un resto diana de anticuerpo).

Medios en fase sólida

Ejemplos adicionales de componentes que pueden unirse directa o indirectamente a un compuesto de unión incluyen diversos medios en fase sólida. Similar a la unión de conectores y marcas, la unión a medios en fase sólida puede realizarse usando químicas convencionales. Tales medios en fase sólida pueden incluir, por ejemplo, componentes pequeños tales como perlas, nanopartículas y fibras (por ejemplo, en suspensión o en un gel o matriz cromatográfica). Asimismo, los medios en fase sólida pueden incluir objetos mayores tales como placas, chips, portaobjetos y tubos. En muchos casos, el compuesto de unión se unirá en solo una porción de un objeto tal, por ejemplo, en un punto u otro elemento local sobre una superficie generalmente plana o en un pocillo o porción de un pocillo.

10 IX. Ensayos de actividad de cinasa

Pueden utilizarse varios ensayos diferentes para la actividad de cinasa para ensayar moduladores activos y/o determinar la especificidad de un modulador por una cinasa particular o grupo de cinasas. Un experto habitual en la materia conocerá otros ensayos que pueden utilizarse y pueden modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos artículos referentes a las cinasas describieron ensayos que pueden usarse.

15 Un ensayo para la actividad de cinasa que puede usarse para Ret o sustituto de Ret puede realizarse usando Ret purificado o sustituto de Ret.

Ensayos alternativos adicionales pueden emplear determinaciones de unión. Por ejemplo, este tipo de ensayo puede organizarse tanto en un formato de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) como usando un formato AlphaScreen (ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificada) variando los reactivos donantes y aceptores que están unidos a estreptavidina o el anticuerpo específico de fósforo.

XI. Administración

Los procedimientos y compuestos normalmente se usarán en terapia para pacientes humanos. Sin embargo, también pueden usarse para tratar enfermedades similares o idénticas en otros vertebrados tales como otros primates, animales para deportes y mascotas tales como caballos, perros y gatos.

25 Formas de dosificación adecuadas, en parte, dependen del uso o la vía de administración, por ejemplo, oral, transdérmica, transmucosa, o mediante inyección (parenteral). Tales formas de dosificación deben permitir que el compuesto alcance las células diana. Otros factores son muy conocidos en la técnica, e incluyen consideraciones tales como toxicidad y formas de dosificación que retardan que el compuesto o composición ejerza sus efectos. Las técnicas y formulaciones generalmente pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990 (incorporado por este documento por referencia en el presente documento).

Los compuestos pueden formularse como sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se administran. La preparación de tales sales puede facilitar el uso farmacológico alterando las características físicas de un compuesto sin prevenir que ejerza su efecto fisiológico. Alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen reducir el punto de fusión para facilitar la administración transmucosa y aumentar la solubilidad para facilitar administrar mayores concentraciones del fármaco.

35 Sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido tales como aquellas que contiene sulfato, cloruro, clorhidrato, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básicas tales como aquellas que contienen benzetina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y cinc, cuando los grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol están presentes. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, vol. 2, pág. 1457, 1995. Tales sales pueden prepararse usando las bases correspondientes apropiadas.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por técnicas convencionales. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto se disuelve en un disolvente adecuado, tal como un alcohol acuoso o acuoso en disolución que contiene el ácido apropiado y a continuación se aísla evaporando la disolución. En otro ejemplo, se prepara una sal haciendo reaccionar la base y el ácido libre en un disolvente orgánico.

55 La sal farmacéuticamente aceptable de los diferentes compuestos puede estar presente como un complejo. Ejemplos de complejos incluyen complejo de 8-cloroteofilina (análogo a, por ejemplo, complejo de

dimenhidrinato:difenhidramina 8-cloroteofilina (1:1); Dramamine) y diversos complejos de inclusión de ciclodextrina.

Pueden usarse vehículos o excipientes para producir composiciones farmacéuticas. Los vehículos o excipientes pueden elegirse para facilitar la administración del compuesto. Ejemplos de vehículos incluyen carbonato cálcico, fosfato de calcio, diversos azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa, o tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales, polietilenglicoles y disolventes fisiológicamente compatibles. Ejemplos de disolventes fisiológicamente compatibles incluyen disoluciones estériles de agua para inyección (WFI), solución salina y dextrosa.

Los compuestos pueden administrarse por diferentes vías que incluyen intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, transmucosa, rectal o transdérmica. Se prefiere la administración por vía oral. Para la administración por vía oral, por ejemplo, los compuestos pueden formularse en formas de dosificación oral convencionales tales como cápsulas, comprimidos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse, por ejemplo, combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico, o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Los núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar se proveen de recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente, por ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos recubiertos de azúcar para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina ("gelcaps"), además de cápsulas selladas blandas hechas de gelatina, y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos (PEG). Además, pueden añadirse estabilizadores.

Alternativamente, puede usarse inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Para inyección, los compuestos de la invención se formulan en disoluciones líquidas estériles, preferentemente en tampones o disoluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, disolución de Hank o disolución de Ringer. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes de uso. También pueden producirse formas liofilizadas.

La administración también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados a la barrera que va a permearse. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosa, por ejemplo, puede ser mediante esprays nasales o supositorios (rectales o vaginales).

Las cantidades de diversos compuestos que van a administrarse pueden determinarse mediante procedimientos convencionales teniendo en cuenta factores tales como la Cl_{50} del compuesto, la semivida biológica del compuesto, la edad, tamaño y peso del paciente, y el trastorno asociado al paciente. La importancia de estos y otros factores son muy conocidos para los expertos habituales en la materia. Generalmente, una dosis estará entre aproximadamente 0,01 y 50 mg/kg, preferentemente 0,1 y 20 mg/kg del paciente que está tratándose. Pueden usarse múltiples dosis.

Ejemplos

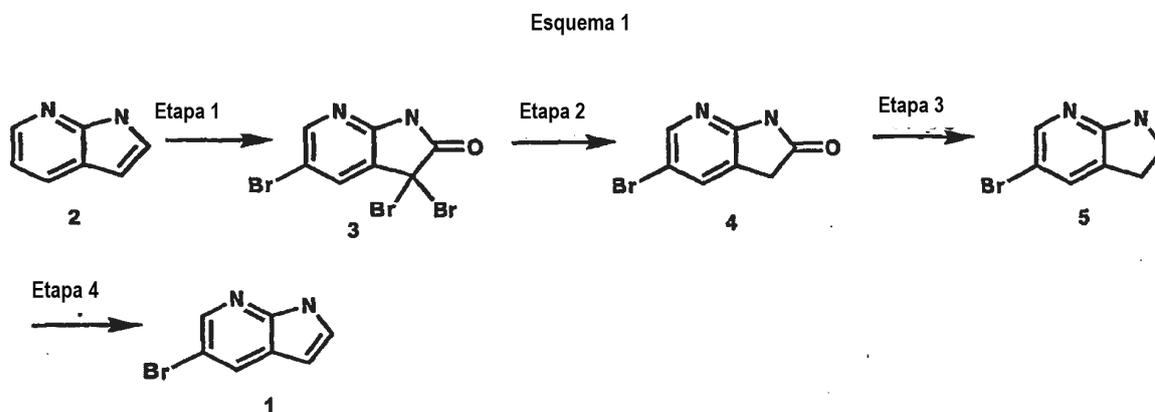
Varios de los ejemplos que participan en la presente invención se describen a continuación. En la mayoría de los casos, también podrían usarse técnicas alternativas. Los ejemplos pretenden ser ilustrativos y no son limitantes o restrictivos del ámbito de la invención.

Los ejemplos generalmente ilustran la síntesis de compuestos según la fórmula I, que no son necesariamente compuestos según la presente invención.

A. Síntesis de productos intermedios clave:

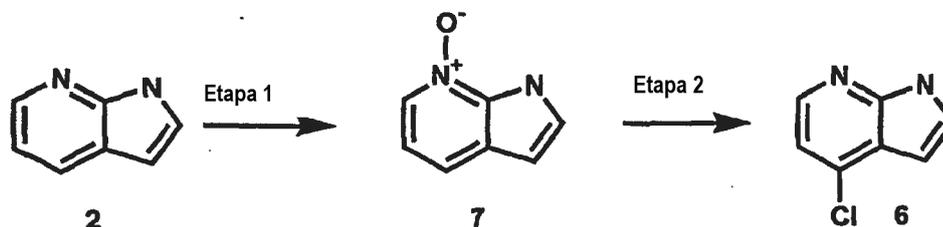
Los Esquemas 1 y 2 describen la síntesis de los compuestos 1 y 6, respectivamente. Estos compuestos se usan en varios de los esquemas sintéticos y ejemplos a modo de ejemplo descritos más adelante.

Síntesis de 5-bromo-7-azaindol, compuesto 1:



El compuesto 1 se sintetizó como se muestra en el Esquema - 1 en 4 etapas siguiendo el procedimiento bibliográfico por Viaud y col., *Heterocycles*, 1999, 50, 1065-1080.

Síntesis de 4-cloro-7-azaindol, compuesto 6:

Esquema 210 **Etapa - 1 - Síntesis del compuesto 7**

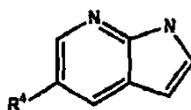
El compuesto 7 se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 2 comercialmente disponible con un agente de oxidación (por ejemplo, *m*-CPBA) en un disolvente inerte (por ejemplo, DME) como se describe por Schneller, S. W.; Luo, Jiann-Kuan. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4045-4048. El producto se aisló por filtración del sólido resultante que se forma dejándolo estar a 5 °C durante normalmente 1-3 h.

15 **Etapa - 2 - Síntesis del compuesto 6**

El compuesto de fórmula 6 se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 7 con un agente de cloración (por ejemplo, POCl₃) puro como se describe por Schneller, S. W.; Luo, Jiann-Kuan. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 4045-4048. La disolución resultante después de calentar durante 3-5 h a temperaturas elevadas (100-150 °C) se neutralizó con una base (por ejemplo, NH₄OH) hasta que precipitó un sólido. El sólido se aisló por filtración.

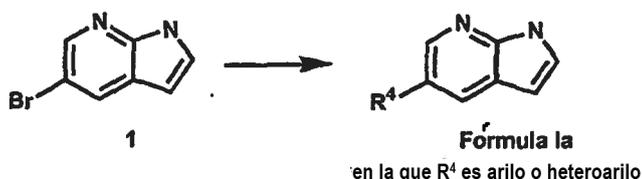
20 **B. Síntesis del compuesto de fórmula Ia, en la que R¹, R², R³ y R⁵ son hidrógeno:**

Los compuestos de fórmula Ia son compuestos de fórmula I en los que R⁴ es el único sustituyente sobre la estructura de núcleo. Esquemas sintéticos a modo de ejemplo para los grupos de compuestos dentro de la fórmula Ia se muestran en los Esquemas 3a, 3b, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 para diferentes selecciones de R⁴.



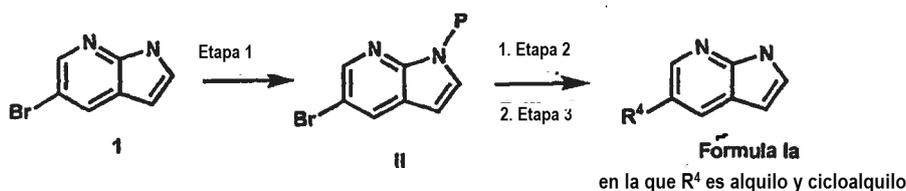
Fórmula Ia

Esquema 3a - Síntesis de compuestos de fórmula Ia, en la que R⁴ es arilo o heteroarilo



- 5 El compuesto de fórmula Ia, en la que R⁴ es arilo o heteroarilo, se sintetizó a partir del compuesto **1** bajo condiciones de reacción de Suzuki usando ácidos aril- o heteroaril-borónicos (por ejemplo, ácido fenilborónico, ácido 3-tienilborónico), en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄).

Esquema 3b - Síntesis de compuestos de fórmula Ia, en la que R⁴ es alquilo o cicloalquilo



10 *Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula II*

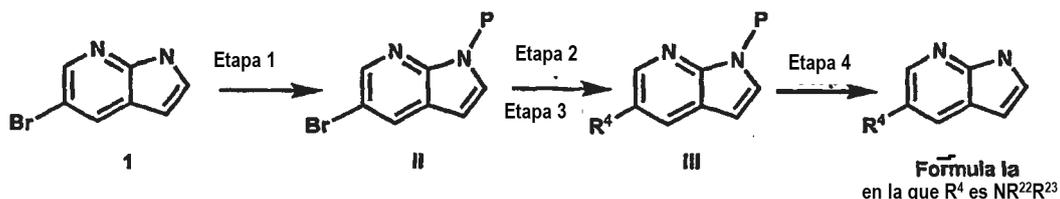
El compuesto de fórmula II, en la que P es un grupo protector, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto **1** con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. La reacción se dejó avanzar, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y el producto deseado se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción) (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3^a ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981).

Etapa - 2 - Síntesis de un producto intermedio del compuesto de fórmula Ia, en la que R⁴ es alquilo y cicloalquilo.

Un producto intermedio del compuesto de fórmula Ia, en la que R⁴ es alquilo y cicloalquilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con alquil- o cicloalquil-Grignard (por ejemplo, bromuro de etilmagnesio) en presencia de catalizador (por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II)) en un disolvente inerte (por ejemplo, tolueno) a baja temperatura (por ejemplo, -78 °C). El producto se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) como se ha descrito (T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu; J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 158-163).

25 *Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula Ia, en la que R⁴ es alquilo y cicloalquilo*

El compuesto de fórmula Ia, en la que R⁴ es alquilo o cicloalquilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar un producto intermedio del compuesto de fórmula Ia de la etapa 2 con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol). El producto se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice).

Esquema 4 - Síntesis de compuestos de fórmula Ia, en la que R^4 es $NR^{16}R^{17}$ *Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula II*

El compuesto de fórmula II, en la que P es un grupo protector, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 1 con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. La reacción se dejó avanzar, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y el producto deseado se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981).

10 *Etapa - 2 - Síntesis de un producto intermedio del compuesto de fórmula III, en la que R^4 es $NR^{16}R^{17}$*

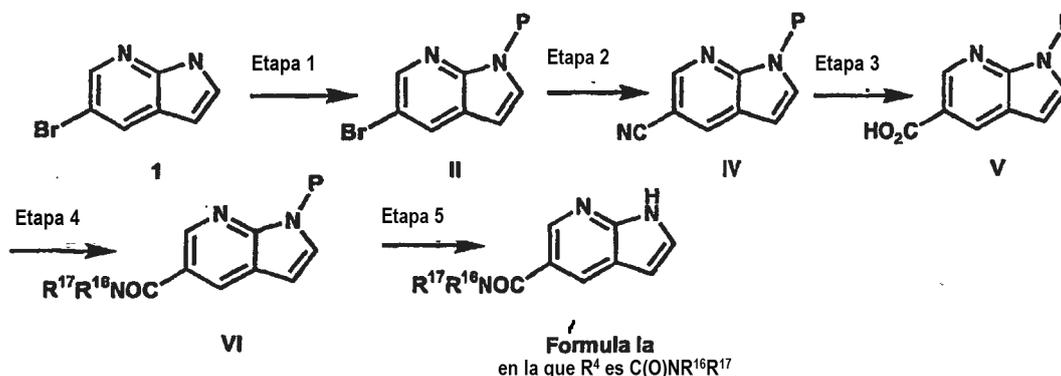
Se sintetizó un producto intermedio del compuesto de fórmula III, en la que R^4 es $NR^{16}R^{17}$, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con una amina de fórmula $NHR^{16}R^{17}$ (por ejemplo, anilina) en un disolvente (por ejemplo, tolueno), en presencia de una base (por ejemplo, *terc*-butoxido de sodio) y un catalizador compuesto de un metal (por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)) y un ligando (por ejemplo, tri-*terc*-butilfosfina) con calentamiento, normalmente a 95 °C, durante 8-12 horas como se ha descrito (Thomas y col., J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 9404) sustituyendo el N-sustituido-3,6-dibromocarbazol por el compuesto de fórmula II. El compuesto deseado se purificó por cromatografía en gel de sílice. Este producto intermedio se usó directamente en la etapa 4 para proporcionar el compuesto de fórmula Ia en la que R^4 es $NR^{22}R^{23}$ y R^{22} y R^{23} no son $-C(X)R^{20}$, $-C(X)NR^{16}R^{17}$ o $-S(O)_2R^{21}$, o alternativamente, puede sustituirse adicionalmente como se describe en la Etapa 3.

20 *Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula III, en la que R^4 es $NR^{22}R^{23}$*

El producto intermedio de la etapa 2 puede modificarse adicionalmente cuando R^{16} o R^{17} es hidrógeno. En este caso, el producto intermedio de la etapa 2 puede hacerse reaccionar con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), seguido de reacción con un reactivo alquilante (por ejemplo, bromuro de bencilo) o un reactivo acilante (por ejemplo, cloruro de benzoilo, isocianato de fenilo, fenilisotiocianato, cloruro de fenilsulfonilo) normalmente a temperatura ambiente o con calentamiento hasta 80 °C durante 1-12 horas. El producto deseado puede purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice). ¿Referencia?

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula Ia, en la que R^4 es $NR^{22}R^{23}$

El compuesto de fórmula Ia, en la que R^4 es $NR^{22}R^{23}$, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula III con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol). El producto final puede aislarse mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción).

Esquema 5 - Síntesis de compuestos de fórmula Ia, en la que R^4 es $C(O)NR^{16}R^{17}$ 

Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula II

El compuesto de fórmula II, en la que P es un grupo protector, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto **1** con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo, cloruro de bencenosulfonilo) para la introducción de un grupo protector. La reacción se dejó avanzar, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y el producto deseado se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis I*, 3ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981).

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula IV

El compuesto de fórmula IV, en la que R⁴ es CN, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con cianuro de sodio en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte, en presencia de catalizadores (por ejemplo, tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) y yoduro cuproso) siguiendo el procedimiento descrito por Buchwald y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 2890-2891, sustituyendo 5-bromo-indol por 5-bromo-7-azaindol.

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula V

El compuesto de fórmula V, en la que R⁴ es COOH, se sintetizó calentando el compuesto de fórmula IV con base acuosa (por ejemplo, KOH ac.) en presencia de un alcohol (por ejemplo, etanol) a mayores temperaturas (por ejemplo, 90 °C) durante el tiempo requerido, normalmente 24 h, como se describe en *Org. Syn. Collective*, volumen 2, 292 (1943).

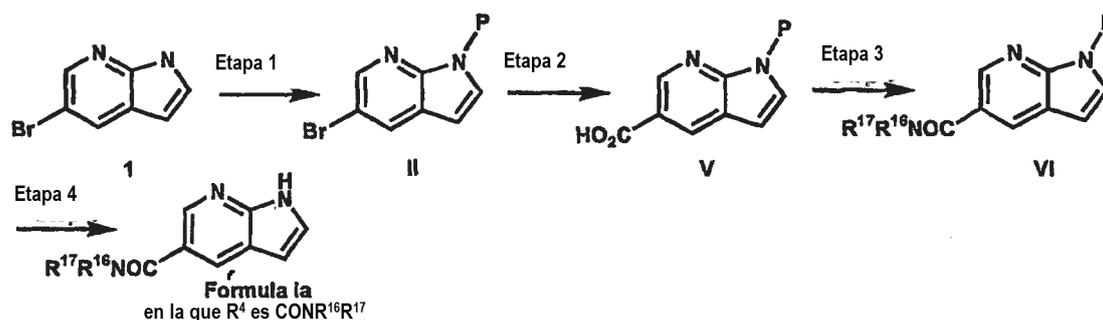
Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula VI

El compuesto de fórmula VI, en la que R⁴ es C(O)NR¹⁶R¹⁷, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula V con una amina (por ejemplo, bencilamina) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte, en presencia de PyBroP (hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio) siguiendo el procedimiento descrito por Coste y col., *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 2437.

Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula Ia

El compuesto de fórmula Ia, en la que R⁴ es C(O)NR¹⁶R¹⁷, se sintetizó escindiendo el grupo protector (por ejemplo, TIPS) del compuesto de fórmula VI con reactivos apropiados (por ejemplo, TBAF) y aislando el producto (procesamiento y cromatografía en columna de gel de sílice).

Esquema 6 - Síntesis de compuestos de fórmula Ia, en la que R⁴ es C(O)NR¹⁶R¹⁷



30

Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula II

El compuesto de fórmula II, en la que P es un grupo protector, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto **1** con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. La reacción se dejó avanzar, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y el producto deseado se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis I*, 3ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981).

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula V

El compuesto de fórmula V, en la que R⁴ es COOH, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con una base fuerte (por ejemplo, n-butil-litio) y cloroformiato de bencilo en un disolvente inerte (por ejemplo, THF), y adicionalmente desbencilación hidrogenando el éster bencilico obtenido con hidrógeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo, 20 % de Pd(OH)₂/C) a temperatura ambiente. El producto se aisló por filtración y

40

evaporación.

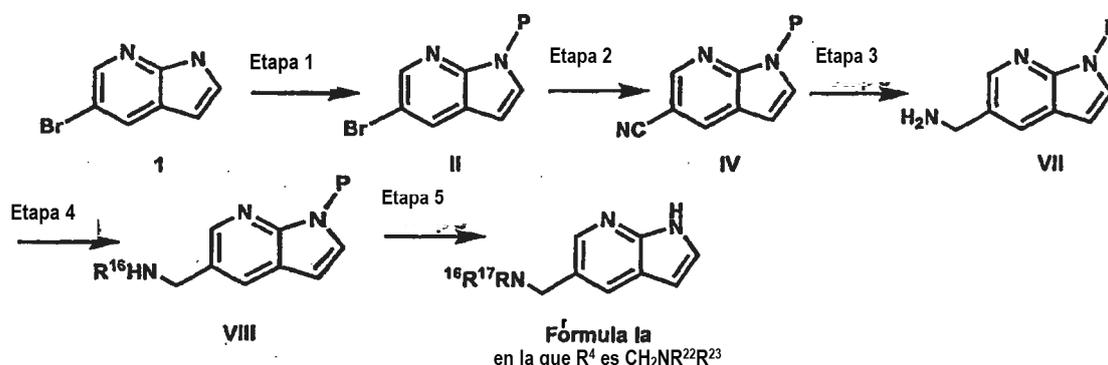
Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula VI

El compuesto de fórmula VI, en la que R^4 es $C(O)NR^{16}R^{17}$, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula V con una amina (por ejemplo, bencilamina) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte, en presencia de un agente de condensación (PyBrop, hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio) siguiendo el procedimiento descrito por Coste y col., J Org. Chem., 1994, 59, 2437.

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula Ia

El compuesto de fórmula Ia, en la que R^4 es $C(O)NR^{16}R^{17}$, se sintetizó escindiendo el grupo protector (por ejemplo, TIPS) del compuesto de fórmula VI con reactivos apropiados (por ejemplo, TBAF). El producto se aisló siguiendo el procedimiento convencional (procesamiento y cromatografía en columna de gel de sílice).

Esquema 7 - Síntesis de compuestos de fórmula Ia, en la que R^4 es $CH_2NHR^{16}R^{17}$



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula II

El compuesto de fórmula II, en la que P es un grupo protector, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 1 con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. La reacción se dejó avanzar, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y el producto deseado se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981).

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula IV

El compuesto de fórmula IV, en la que R^4 es CN, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con cianuro de sodio en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte, en presencia de catalizadores (por ejemplo, tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) y yoduro cuproso) siguiendo el procedimiento descrito por Buchwald y col., J Am. Chem. Soc., 2003, 125, 2890-2891, sustituyendo 5-bromo-indol por 5-bromo-7-azaindol.

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula VII

El compuesto de fórmula VII, en la que R^4 es CH_2NH_2 , puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula IV bajo condición de hidrogenación usando un catalizador (por ejemplo, PtO_2) en una atmósfera de H_2 como se describe por Secrist III y col., J Org. Chem., 1972, 37, 335-336.

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula VIII

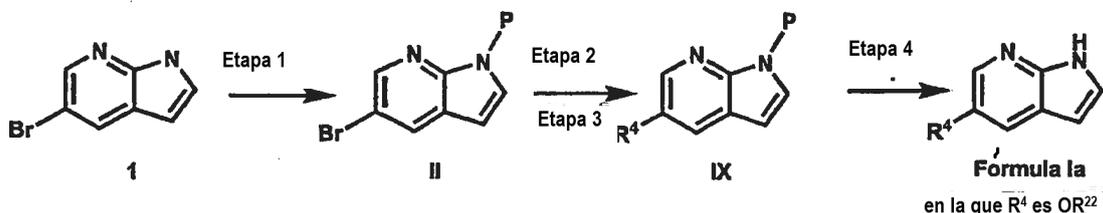
El compuesto de fórmula VIII, en la que R^4 es CH_2NHR^{16} , puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula VII con un reactivo electrófilo (por ejemplo, bromuro de bencilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de benzoílo, isocianato de fenilo, fenilisotiocianato) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte, en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3 , Et_3N). El producto se aisló mediante procedimientos convencionales (procesamiento acuoso y cromatografía en columna de gel de sílice).

Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula Ia

El compuesto de fórmula VIIIa, en la que R^4 es $CH_2NHR^{16}R^{17}$, puede sintetizarse a partir del compuesto de fórmula VIII con un reactivo electrófilo (por ejemplo, bromuro de bencilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de benzoílo, isocianato de fenilo, fenilisotiocianato) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte,

en presencia de una base (por ejemplo, K_2CO_3 , Et_3N), seguido de desprotección del grupo protector con condiciones apropiadas.

Esquema 8 - Síntesis de compuestos de fórmula Ia, en la que R^4 es OR^{22}



5 **Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula II**

El compuesto de fórmula II, en la que P es un grupo protector, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 1 con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. Puede permitirse que la reacción avance normalmente a temperatura ambiente durante 8-12 horas y el producto deseado se aísla mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis I*, 3ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981).

10 **Etapa - 2 - Síntesis de producto intermedio del compuesto de fórmula IX, en la que R^4 es OR^{16}**

Un compuesto intermedio de fórmula IX, en la que R^4 es OR^{16} , puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con un reactivo de fórmula $R^{16}OH$ (por ejemplo, metanol o agua) en presencia de base (por ejemplo, metóxido de sodio o hidróxido sódico) y bromuro de cobre (I) en un disolvente (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) normalmente con calentamiento a reflujo durante 2-8 horas como se describe por Mazeas y col., en *Heterocycles*, 1999, 50, 1065. El producto intermedio deseado puede purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice). Si R^{16} es hidrógeno, este producto intermedio puede sustituirse adicionalmente en la etapa 3 o puede usarse directamente en la etapa 4 para proporcionar el compuesto de fórmula Ia, en la que R^4 es OR^{22} y R^{22} no es $-C(X)R^{20}$, $-C(X)NR^{16}R^{17}$ o $-S(O)_2R^{21}$.

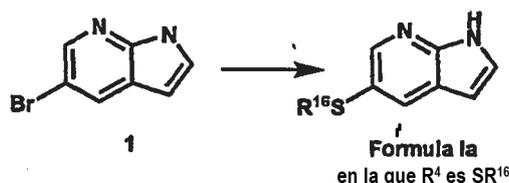
15 **Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula IX, en la que R^4 es OR^{22}**

El producto intermedio de la etapa 2 puede modificarse adicionalmente si R^{16} es hidrógeno. En este caso, el producto intermedio de la etapa 2 puede hacerse reaccionar con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), seguido de reacción con un reactivo alquilante (por ejemplo, bromuro de bencilo) o un reactivo acilante (por ejemplo, cloruro de benzoílo, isocianato de fenilo) normalmente a temperatura ambiente o con calentamiento hasta 80 °C durante 1-12 horas. El producto deseado puede purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice).

20 **Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula Ia, en la que R^4 es OR^{12}**

El compuesto de fórmula Ia, en la que R^4 es OR^{22} , puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IX con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector, P, (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol). El producto final puede aislarse mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción).

25 **Esquema 9 - Síntesis de compuestos de fórmula Ia, en la que R^4 es SR^{16}**



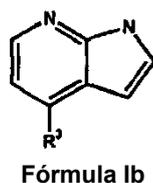
35 El compuesto de fórmula Ia, en la que R^4 es SR^{16} , puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto 1 con una base fuerte (por ejemplo, hidruro de potasio o *t*-butil-litio) y disulfuros de dialquilo (por ejemplo, disulfuro de dimetilo) o tiofenoles (por ejemplo, 4-metoxitiofenol) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) en una atmósfera inerte siguiendo el procedimiento descrito por Yang y col., *Heterocycles*, 1992, 34, 1169, sustituyendo 5-bromo-indol por 5-bromo-7-azaindol.

Esquema – 9a



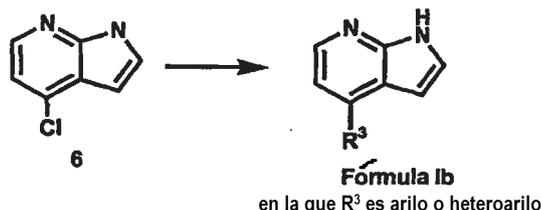
5 Los compuestos de fórmula Ia, en la que R^4 es $S(O)R^{16}$, o $S(O)_2R^{16}$ pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto Ia, en la que R^4 es R^{16} , con 1 o 2 equivalentes de Oxone, respectivamente, en un disolvente polar, usando procedimientos convencionales.

C. Síntesis del compuesto de fórmula Ib, en la que R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son hidrógeno:



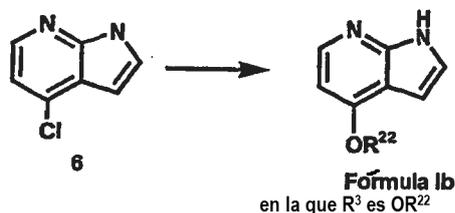
10 Los compuestos de fórmula Ib son compuestos de fórmula I en la que R^3 es el único sustituyente sobre la estructura de núcleo. Esquemas sintéticos a modo de ejemplo para los grupos de compuestos dentro de la fórmula Ib se muestran en los Esquemas 10, 11, 12, 13, 14 y 15 para diferentes selecciones de R^3 .

Esquema 10 - Síntesis de compuestos de fórmula Ib, en la que R^3 es arilo o heteroarilo

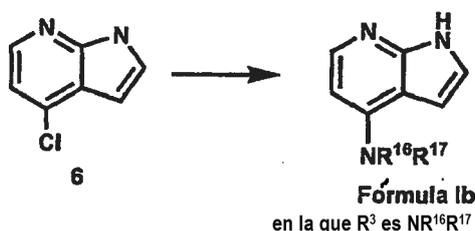


15 El compuesto de fórmula Ib, en la que R^3 es arilo o heteroarilo, se sintetizó a partir del compuesto **6** bajo condiciones de reacción de Suzuki usando ácido aril- o heteroaril-borónicos (por ejemplo, ácido fenilborónico, ácido 3-tienilborónico) (M. Allegretti, Synlett, 2001, 5, pág. 609).

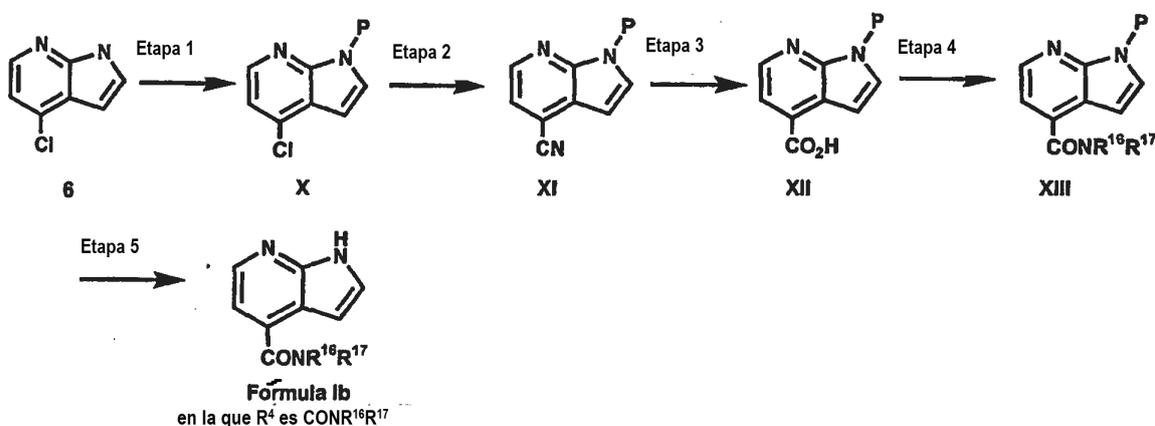
Esquema 11 - Síntesis de compuestos de fórmula Ib, en la que R^3 es OR^{22}



20 El compuesto de fórmula Ib, en la que R^3 es OR^{22} , puede sintetizarse calentando el compuesto **6** con base acuosa (por ejemplo, NaOH ac.) en presencia de un alcohol (por ejemplo, metanol, alcohol bencílico) a mayores temperaturas (por ejemplo, 150 °C) durante el tiempo requerido, normalmente 12 h, como se describe por Girgis y col., en J. Heterocyclic Chemistry, 1989, 26, 317. El producto puede aislarse siguiendo el procedimiento de procesamiento estándar.

Esquema 12 - Síntesis de compuestos de fórmula Ib, en la que R³ es NR¹⁶R¹⁷

- 5 El compuesto de fórmula Ib, en la que R³ es NR¹⁶R¹⁷, se sintetizó calentando el compuesto 6 con una amina (por ejemplo, dimetilamina, N-metilnilina) y se calentó en un baño de aceite, normalmente a 180 °C, durante 1-5 horas. El producto puede aislarse siguiendo cualquiera de los procedimientos convencionales o purificando por cromatografía en columna de gel de sílice (Nabih y col., J. Heterocyclic Chemistry, 1989, 26, 317).

Esquema 13 - Síntesis de compuestos de fórmula Ib, en la que R³ es CONR¹⁶R¹⁷*Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula X*

- 10 El compuesto de fórmula X puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto 6 con un cloruro de sililo (por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF), en presencia de una base (por ejemplo, NaH), como se describe por Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3^a ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981. El producto puede purificarse por técnicas cromatográficas estándar.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XI

- 15 El compuesto de fórmula XI se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto X con una fuente de cianuro (por ejemplo, Zn(CN)₂) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF), en presencia de un catalizador (por ejemplo, tetraquitrifenilfosfina-paladio) como se describe en Anderson y col., J. Org. Chem. 1998; 63, 8224A. Se usa procesamiento estándar y el compuesto de fórmula XI puede purificarse por procedimientos de cristalización o cromatográficos estándar.

- 20 *Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula XII*

El compuesto de fórmula XII puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto XI con una base (por ejemplo, NaOH) en un disolvente inerte (por ejemplo, EtOH) como se describen en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations; VCH: NY, 1989, pág. 993. Se realizan procedimientos de procesamiento estándar y purificaciones.

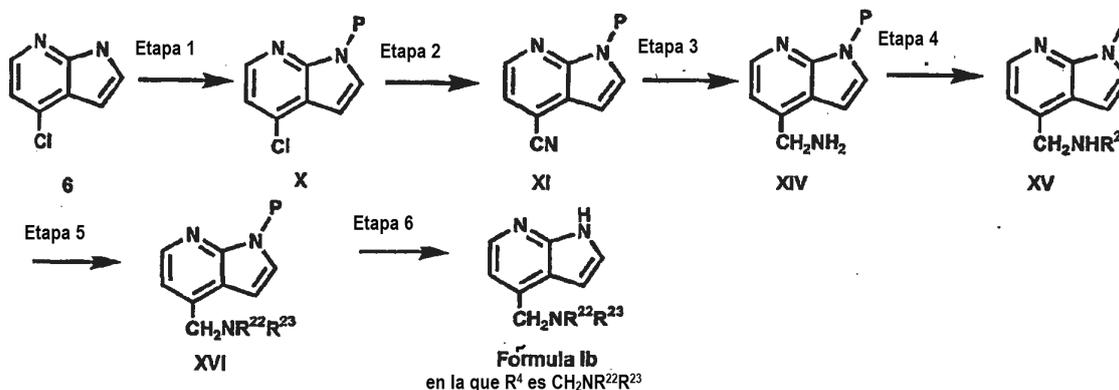
Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula XIII

- 25 El compuesto de fórmula XIII puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto XII con una amina (por ejemplo, bencilamina) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF), en presencia de un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio (PyBrop)), y en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina) como se describe en Coste, J. y col., J. Org. Chem. 1994; 158, 2437. Se utiliza un procesamiento típico y la purificación se logra por procedimientos cromatográficos estándar.

Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula Ib, en la que R³ es CONR¹⁶R¹⁷

El compuesto de fórmula Ib, en la que R³ es CONR¹⁶R¹⁷, puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto XIII con una fuente de fluoruro (por ejemplo, NH₄F) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF) como se describe en Tetrahedron Lett. 2001, 42(44); 7759. La purificación se logra con técnicas cromatográficas estándar.

5 **Esquema 14 - Síntesis de compuestos de fórmula Ib, en la que R³ es CH₂NR²²R²³**



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula X

El compuesto de fórmula X se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto **6** con un cloruro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo) en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano), en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido sódico) como se describe en Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3^a ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981. El producto puede aislarse por filtración de la suspensión resultante sobre Celite.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XI

El compuesto de fórmula XI se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto X con una fuente de cianuro (por ejemplo, Zn(CN)₂) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF), en presencia de un catalizador (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio) como se describe en Anderson y col., J. Org. Chem. 1998; 63, 8224. Se usa un procesamiento estándar y se purifica por procedimientos de cristalización o cromatográficos estándar.

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula XIV

El compuesto de fórmula XIV se preparó haciendo reaccionar el compuesto XI con un agente reductor (por ejemplo, H₂) en un disolvente inerte (por ejemplo, MeOH) con un catalizador añadido (por ejemplo, paladio sobre carbono) como se describe por Stavenger, R. A. y col., Pct Int Appl., WO 03/028724 A1, 10 de abril de 2003. La purificación puede lograrse por procedimientos cromatográficos estándar.

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula XV

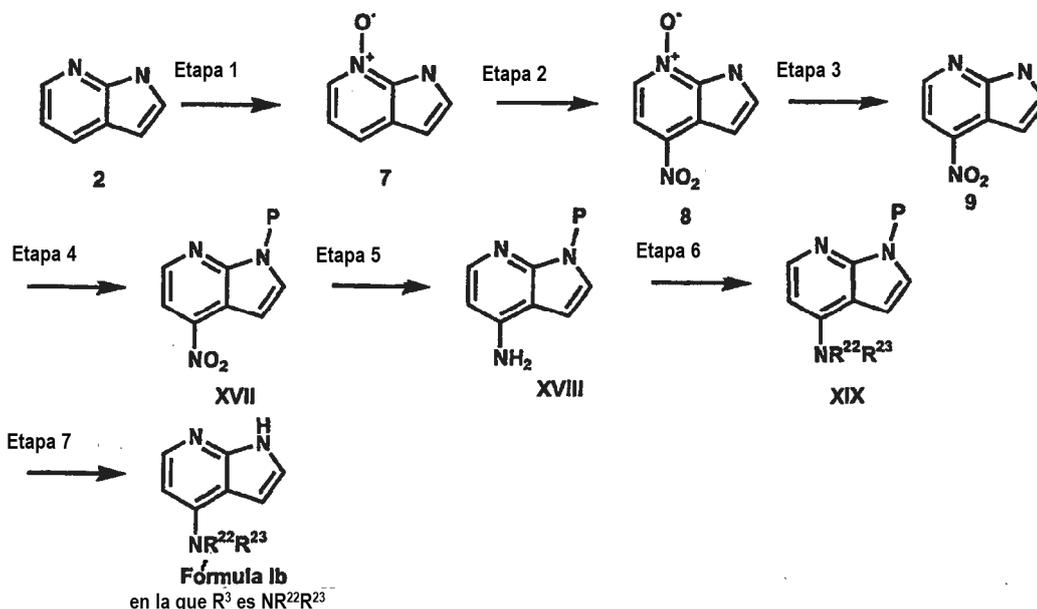
El compuesto de fórmula XV se preparó haciendo reaccionar el compuesto XIV con un agente alquilante (por ejemplo, bromuro de bencilo) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF), en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina). Se usa un procesamiento estándar y se purifica por procedimientos de cristalización o cromatográficos estándar.

Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula XVI

El compuesto de fórmula XVI puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto XV con un agente alquilante (por ejemplo, bromuro de bencilo) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF), en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina). Se usa un procesamiento estándar y se purifica por procedimientos de cristalización o cromatográficos estándar.

Etapa - 6 - Síntesis del compuesto de fórmula Ib, en la que R³ es CH₂NR²²R²³

El compuesto de fórmula Ib, en la que R³ es CH₂NR²¹R²³, se sintetizó tratando el compuesto de fórmula XVI con una base (por ejemplo, KOH) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, EtOH) mientras que se calentaba de 60-80 °C durante normalmente 1-3 h como se describe en Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3^a ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981. Se usa un procesamiento estándar y se purifica por procedimientos cromatográficos estándar.

Esquema 15 - Síntesis de compuestos de fórmula Ib, en la que R³ es NR²²R²³

Etapa - 1 - Síntesis del compuesto 7

5 El compuesto 7 se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 2 con 85 % de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico en un disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano) normalmente a temperatura ambiente durante 1-4 horas como se ha descrito (Schneller y Luo, J. Org. Chem., 1980, 45, 4045). El sólido resultante puede recogerse por filtración y lavarse con éter etílico. El sólido puede suspenderse en agua y basificarse con una base acuosa (por ejemplo, carbonato de potasio). Tras enfriarse, el precipitado puede recogerse por filtración y purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, recristalización) proporcionando el compuesto 7.

10 Etapa - 2 - Síntesis del compuesto 8

15 El compuesto 8 se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 7 con ácido nítrico fumante en una disolución de ácido trifluoroacético normalmente a 0 °C como se ha descrito (Schneller y Luo, J. Org. Chem., 1980, 45, 4045). La mezcla de reacción se vierte inmediatamente sobre hielo y se basifica con hidróxido sódico proporcionando un precipitado que puede recogerse por filtración. La purificación mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, recristalización) puede proporcionar el compuesto 8.

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto 9

20 El compuesto 9 se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 8 con tricloruro de fósforo en un disolvente (por ejemplo, acetato de etilo) con calentamiento normalmente a 80 °C durante algunos minutos como se ha descrito (Schneller y Luo, J. Org. Chem., 1980, 45, 4045). La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con base acuosa (por ejemplo, carbonato sódico) y se extrajo con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo). El compuesto 9 puede aislarse de las porciones orgánicas y purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, recristalización).

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula XVII

25 El compuesto de fórmula XVII, en la que P es un grupo protector, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto 9 con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. Puede permitirse que la reacción avance normalmente a temperatura ambiente durante 8-12 horas y el producto deseado se aísla mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice).

30 Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula XVIII

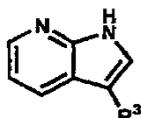
35 El compuesto de fórmula XVIII puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XVII con un agente reductor (por ejemplo, gas hidrógeno) en presencia de un catalizador (por ejemplo, níquel Raney) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol) normalmente a temperatura ambiente durante 2-4 horas como se ha descrito (Antonini y col., J. Med. Chem. 1982, 25, 1258). El compuesto de fórmula XVIII puede aislarse mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, filtración y evaporación).

Etapa - 6 - Síntesis del compuesto de fórmula XIX

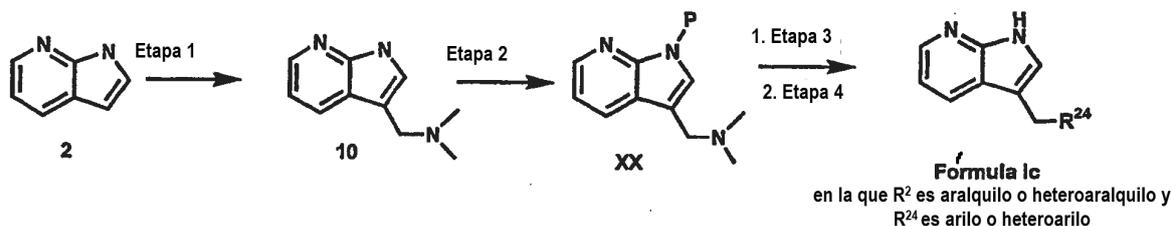
El compuesto de fórmula XIX puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XVII con uno de los muchos posibles agentes alquilantes o acilantes (por ejemplo, bromuro de isobutilo, cloruro de benzoilo, isocianato de fenilo, o cloruro de fenilsulfonilo). El compuesto de fórmula XIX puede purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice).

Etapa - 7 - Síntesis del compuesto de fórmula Ib, en la que R^3 es $NR^{22}R^{23}$

El compuesto de fórmula Ib, en la que R^3 es $NR^{22}R^{23}$, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XIX con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector, P, (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol). El producto final puede aislarse mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción).

D. Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno:**Fórmula Ic**

Los compuestos de fórmula Ic son compuestos de fórmula I en la que R^2 es el único sustituyente sobre la estructura de núcleo. Esquemas sintéticos a modo de ejemplo para los grupos de compuestos dentro de la fórmula Ic se muestran en los Esquemas 16-32, para diferentes selecciones de R^2 .

Esquema 16 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R^2 es aralquilo o heteroaralquilo y R^{24} es arilo o heteroarilo**Etapa - 1 - Síntesis del compuesto 10**

El compuesto **10** se sintetizó a partir del 7-azaindol comercialmente disponible siguiendo el procedimiento bibliográfico (Robinson, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, pág. 457).

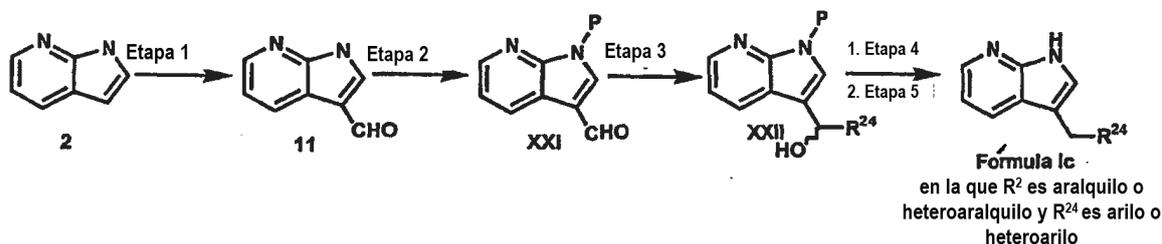
Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XX

El compuesto de fórmula XX se sintetizó por desprotonación usando base (por ejemplo, BuLi, NaH) en disolvente aprótico como THF o éter y haciendo reaccionar el anión con un cloruro de sililo (por ejemplo, TIPS) o un anhídrido (por ejemplo, anhídrido de Boc). El producto se aisló siguiendo el procedimiento convencional (extinción con salmuera fría en hielo, procesamiento y purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice).

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic

El compuesto de fórmula Ic se sintetizó mediante la reacción de compuestos de fórmula XX con cloroforniato de isopropilo (o cloroforniato de etilo) a temperatura ambiente en tolueno dando un producto intermedio de 3-clorometilo. Este producto intermedio se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se hizo reaccionar inmediatamente con un reactivo de organocobre, que se generó a partir de la reacción entre un reactivo de Grignard (o reactivo de organolitio) y una disolución de cianuro de cobre y LiCl. La mezcla se agitó a $78\text{ }^\circ\text{C}$ durante una hora, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una disolución de 4:1 de cloruro de amonio: hidróxido de amonio. La reacción se procesó del modo usual y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dando el producto protegido con nitrógeno. El producto final puede realizarse mediante la desprotección del grupo protector (Boc, TIPS) usando condiciones estándar (TFA o NH_4F) a temperatura ambiente.

Esquema 17 - Síntesis alternativa de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es aralquilo o heteroaralquilo y R²⁴ es arilo o heteroarilo



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto 11

- 5 El compuesto **11** se sintetizó haciendo reaccionar 7-azaindol comercialmente disponible, el compuesto **2**, con hexametiltetramina y ácido acético en agua con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después de enfriarse, el producto deseado precipitó y se recogió por filtración.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XXI

- 10 El compuesto de fórmula XXI, en la que P es un grupo protector, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto **11** con un reactivo apropiado para introducir un grupo protector (por ejemplo, dianhídrido de *tert*-butiloxycarbonilo) y una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF) normalmente a temperatura ambiente durante 12-18 horas. El producto puede aislarse mediante medios convencionales (por ejemplo, extracción).

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula XXII

- 15 El compuesto de fórmula XXII se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXI en un disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano) con un reactivo de Grignard de fórmula R²⁴MgCl (por ejemplo, bromuro de fenilmagnesio) o un nucleófilo equivalente en un disolvente (por ejemplo, THF) bajo atmósfera inerte normalmente enfriada a -10 °C. La reacción se dejó normalmente calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12-18 horas. El producto deseado se purificó por cromatografía líquida de alta presión de fase inversa.

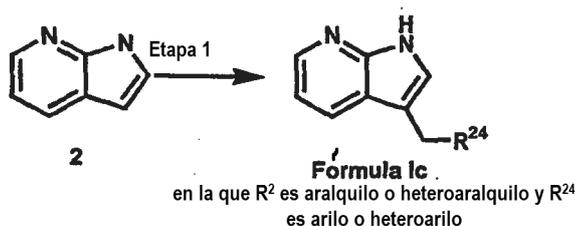
- 20 *Etapa - 4 - Síntesis de un producto intermedio del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es aralquilo o heteroaralquilo y R²⁴ es arilo o heteroarilo*

Se sintetizó un producto intermedio del compuesto de fórmula Ic haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXII con un agente reductor (por ejemplo, borohidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, etanol) normalmente con calentamiento a 80 °C durante 1-4 horas. La reacción se inactivó con la adición de metanol y se concentró y se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa.

- 25 *Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es aralquilo o heteroaralquilo y R²⁴ es arilo o heteroarilo*

- 30 El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es aralquilo o heteroaralquilo y R²⁴ es arilo o heteroarilo, se sintetizó haciendo reaccionar el producto intermedio de la etapa 4 con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector, P, (por ejemplo, ácido clorhídrico) en un disolvente apropiado (por ejemplo, dioxano). El producto final se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión preparativa de fase inversa).

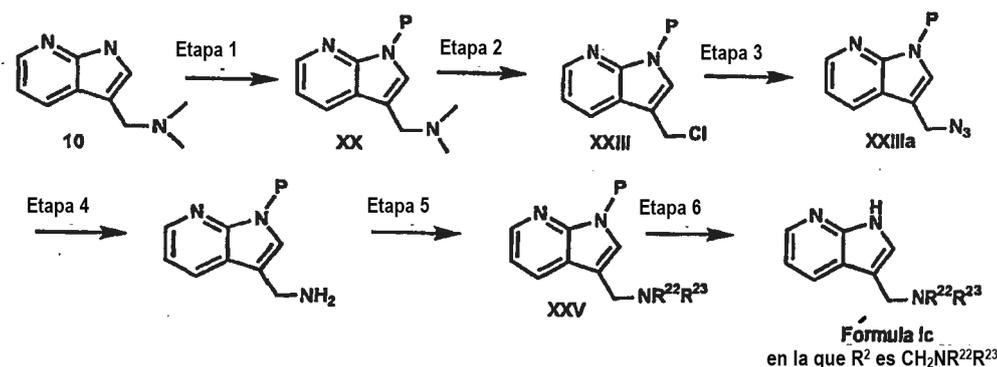
Esquema 18 - Síntesis alternativa de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es aralquilo o heteroaralquilo y R²⁴ es arilo o heteroarilo



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es aralquilo o heteroaralquilo y R²⁴ es arilo o heteroarilo

- 5 El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es aralquilo o heteroaralquilo y R²⁴ es arilo o heteroarilo, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 2 con un agente de activación (por ejemplo, bromuro de metilmagnesio y dicloruro de cinc o cloruro de aluminio anhidro) y un bromuro de aralquilo (por ejemplo, bromuro de bencilo) o bromuro de heteroaralquilo (bromuro de piridinbencilo) en un disolvente inerte (por ejemplo, cloruro de metileno), bajo atmósfera inerte (por ejemplo, argón), a temperatura ambiente o con calentamiento hasta reflujo durante 18-24 horas. El producto se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en gel de sílice).

Esquema 19 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es CH₂NR²²R²³



Etapa 1: Síntesis del compuesto de fórmula XX

El compuesto de fórmula XX se preparó a partir del compuesto 10 por desprotonación con una base fuerte (por ejemplo, NaH, BuLi) a 0 °C en un disolvente aprótico (THF), seguido de la adición de P-X (por ejemplo, TIPS-Cl, anhídrido de Boc). El producto se aisló siguiendo el procedimiento de procesamiento estándar.

15 *Etapa 2: Síntesis del compuesto de fórmula XXIII*

El compuesto de fórmula XXIII se preparó a partir del compuesto de fórmula XX mediante adición de cloroformiato (por ejemplo, formiato de etilo, formiato de isopropilo) a 25 °C en un disolvente aprótico (tolueno). El producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Etapa 3: Síntesis de producto intermedio de fórmula XXIIIa

- 20 El compuesto de fórmula XXIIIa se preparó a partir del compuesto de fórmula XXIII mediante adición de yoduro de sodio en acetona a 60 °C. Después de varias horas, normalmente 4 h, se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en DMF, seguido de la adición de azida de sodio. La reacción se agitó, normalmente a temperatura ambiente, durante un corto periodo de tiempo, 1 h. El producto se aisló siguiendo el procedimiento de procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dio el producto intermedio de azida. ¿Referencia?

25 *Etapa 4: Síntesis del compuesto de fórmula XXIV*

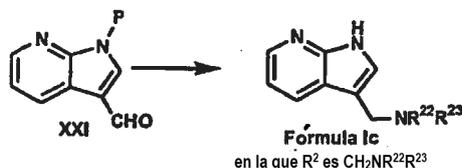
El compuesto de fórmula XXIV se preparó a partir de la azida de fórmula XXIIIa mediante hidrogenación en un disolvente inerte (por ejemplo, THF) con cantidad catalítica de ácido (por ejemplo, HCl, ácido acético) y en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd/C). El producto se aisló siguiendo el procedimiento de procesamiento estándar. ¿Referencia?

30 *Etapa 5: Síntesis del compuesto de fórmula XXV*

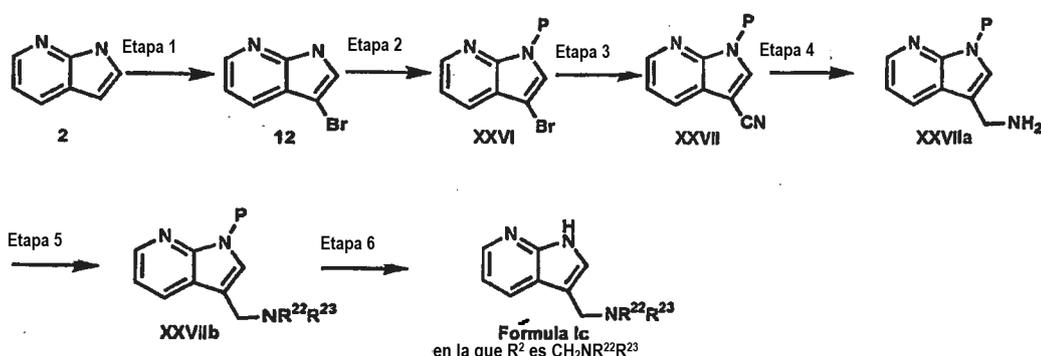
El compuesto de fórmula XXV se preparó a partir del compuesto de fórmula XXIV, usando diversos grupos electrófilos (isocianatos, cloruro de sulfonilo) en presencia de una base fuerte de (por ejemplo, NaH, BuLi, TEA) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF). Los productos se aislaron siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. ¿Referencia?

35 *Etapa 6: Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es CH₂NR²²R²³*

El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es CH₂NR²²R²³, se preparó a partir del compuesto de fórmula XXV mediante la adición de un ácido (por ejemplo, HCl, TFA) en diclorometano a temperatura ambiente. El producto se aisló siguiendo el procedimiento de procesamiento estándar.

Esquema 20 - Síntesis alternativa de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es CH₂NR²²R²³

5 El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es CH₂NR²²R²³, se sintetizó a partir del compuesto de fórmula XXI por aminación reductora con sulfonamida, amida o urea (por ejemplo, bencenosulfonamida, benzamida, fenilurea) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF) y triacetoxiborohidruro de sodio y desprotegiendo el producto resultante. El producto final se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice (Dube y Scholte; Tetrahedron Lett. 1999, 40, 2295).

Esquema 21 - Síntesis alternativa de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es CH₂NR²²R²³**Etapa - 1 - Síntesis del compuesto 12**

10 El compuesto **12** se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto **2** con un agente de bromación (por ejemplo, bromo) en a co-disolvente (por ejemplo, tetracloruro de carbono:cloroformo) como se describe en Synthesis 1999, 4; 615-620. Se realiza una extracción de fases típica y la fase acuosa resultante se trata con una base (por ejemplo, NaOH). El sólido resultante se aísla por técnicas de filtración estándar.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XXVI

15 El compuesto de fórmula XXVI se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto **12** con un cloruro de sulfonylo (por ejemplo, cloruro de bencenosulfonylo) en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano), en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido sódico) como se describe en Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3^a ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981. El producto puede aislarse por filtración de la suspensión resultante sobre Celite.

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula XXVII

20 El compuesto de fórmula XXVII se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto XXVI con una fuente de cianuro (por ejemplo, Zn(CN)₂) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF), en presencia de un catalizador (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio) como se describe en Anderson y col. J. Org. Chem. 1998; 63, 8224. Se usa un procesamiento estándar y se purifica por procedimientos de cristalización o cromatográficos estándar.

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula XXVIIa

30 El compuesto de fórmula XXVIIa se preparó a partir del compuesto de fórmula XXVII con un agente reductor (por ejemplo, H₂) en un disolvente inerte (por ejemplo, MeOH) con un catalizador añadido (por ejemplo, paladio sobre carbono) como se describe por Stavenger, R. A. y col., Pct Int Appl., WO 03/028724. La purificación se logró por procedimientos cromatográficos estándar.

Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula XXVIIb

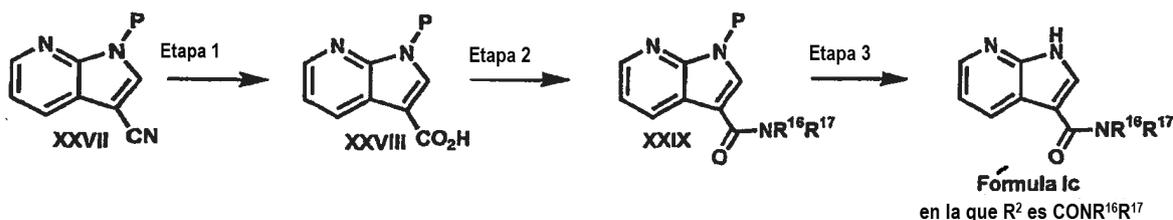
35 El compuesto de fórmula XXVIIb se preparó a partir del compuesto de fórmula XXVIIa tratando con un agente alquilante, agente sulfonylante, cloruros de ácido, o isocianatos e isotiocianatos (por ejemplo, bromuro de bencilo, cloruro de bencenosulfonylo, isocianato de fenilo) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF), en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiltilamina; DMAP). Se usa un procesamiento estándar y se purifica por procedimientos

de cristalización o cromatográficos estándar.

Etapa - 6 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R^2 es $CH_2NR^{21}R^{23}$

5 El compuesto de Ic, en la que R^2 es $CH_2NR^{22}R^{23}$, puede generarse tratando compuesto de fórmula XXVIIb con una base (por ejemplo, KOH) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, EtOH) mientras que se calienta de 60-80 °C durante normalmente 1-3 h como se describe en Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis I, 3ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981. Se usa un procesamiento estándar y se purifica por procedimientos cromatográficos estándar.

Esquema 22 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R^2 es $CONR^{16}R^{17}$



10 **Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula XXVIII**

El compuesto de fórmula XXVIII puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto XXVII con una base (por ejemplo, NaOH) en un disolvente inerte (por ejemplo, EtOH) como se describe en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations; VCH: NY, 1989, pág. 993. Se realizan procedimientos de procesamiento estándar y purificaciones.

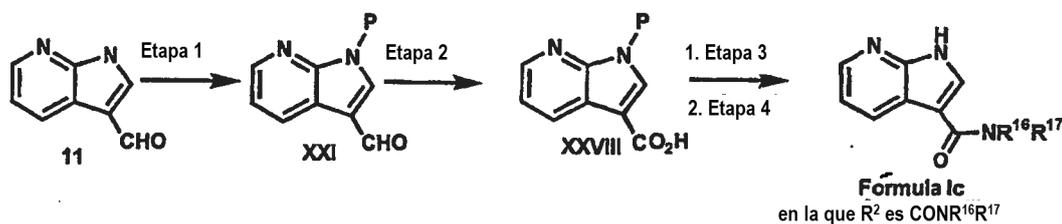
15 **Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XXIX**

20 El compuesto de fórmula XXIX puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto XXVIII con una amina (por ejemplo, bencilamina) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF) en presencia de un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio (PyBrop)), y en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina) como se describen en Coste, J. y col., J. Org. Chem. 1994; 158, 2437. Se utiliza un procesamiento típico y la purificación se logra por procedimientos cromatográficos estándar.

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R^2 es $CONR^{16}R^{17}$

25 El compuesto de fórmula Ic, en la que R^2 es $CONR^{16}R^{17}$, puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto XIII con una fuente de fluoruro (por ejemplo, NH_4F) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF) como se describe en Tetrahedron Lett. 2001, 42(44); 7759. La purificación se logra con técnicas cromatográficas estándar.

Esquema 23 - Síntesis alternativa de compuestos de fórmula Ic, en la que R^2 es $CONR^{16}R^{17}$



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula XXI

El compuesto de fórmula XXI, en la que R^2 es CHO, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 12 con grupos protectores apropiados (por ejemplo, Boc, TIPS).

30 **Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XXVIII**

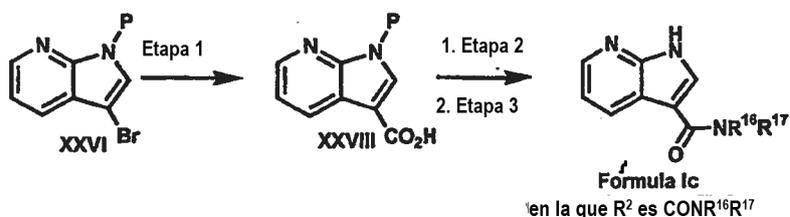
El compuesto de fórmula XXVIII, en la que R^2 es CO_2H , se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXI con un oxidante (por ejemplo, $NaClO_2$ y NH_2SO_3H) en disolventes apropiados (por ejemplo, una mezcla de THF y H_2O) como se describe por Merour y col., Synthesis, 2000, 549-556.

Etapa - 3 y 4 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es CONR¹⁶R¹⁷

El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es CONR¹⁶R¹⁷, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXVIII con una amina (por ejemplo, anilina, dimetilamina) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte en presencia de PyBrop (hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio), seguido de desprotección del grupo protector con reactivos apropiados.

5

Esquema 24 - Síntesis alternativa de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es CONR¹⁶R¹⁷



Etapa - 1 - Síntesis de compuestos de fórmula XXVIII.

El compuesto de fórmula XXVIII puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXVI con un reactivo de litio (por ejemplo, t-butil-litio) a bajas temperaturas, -78 °C, en un disolvente inerte (por ejemplo, THF) y agitación durante un corto periodo de tiempo, 1 h, seguido de la reacción con CO₂ gaseoso y se procesó de la manera usual. El producto puede purificarse por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

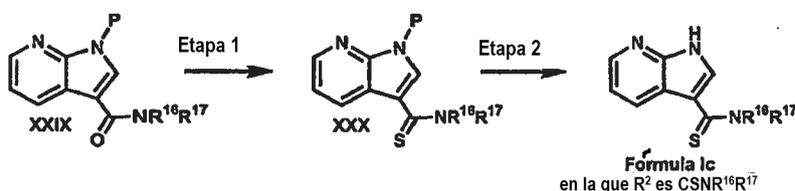
10

Etapa - 3 y 4 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es CONR¹⁶R¹⁷

El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es CONR¹⁶R¹⁷, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXVIII con una amina (por ejemplo, anilina, dimetilamina) en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte en presencia de PyBrop (hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio), seguido de desprotección del grupo protector con reactivos apropiados.

15

Esquema 25 - Síntesis alternativa de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es CSNR¹⁶R¹⁷



Etapa -1- Síntesis de compuestos de fórmula XXX.

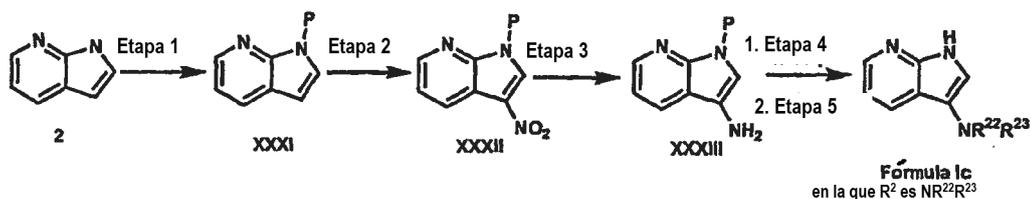
Los compuestos de fórmula XXX pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula XXIX haciéndolos reaccionar con reactivo de Lawesson (o P₄S₁₀) como se describe en la bibliografía (Bull. Soc. Chim. Belg., 1978, 87, 223).

Etapa - 2 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es CSNR¹⁶R¹⁷

Los compuestos de fórmula Ic, en la que R² es CSNR¹⁶R¹⁷, pueden prepararse por desprotección del compuesto de fórmula XXX con ácido (por ejemplo, HCl; TFA) y purificando el producto por cromatografía en columna.

25

Esquema 26 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es NR²²R²³



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula XXXI

El compuesto de fórmula XXXI se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto **2** con un cloruro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo) en un disolvente inerte (por ejemplo, diclorometano), en presencia de una base (por ejemplo, hidróxido sódico) como se describe en Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis I*, 3ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981. El producto puede aislarse por filtración de la suspensión resultante sobre Celite.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XXXII

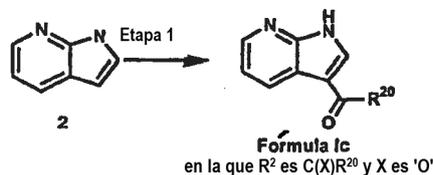
El compuesto de fórmula XXXII se preparó haciendo reaccionar el compuesto XXXI con un agente de nitración (por ejemplo, HNO₃ fumante) puro mientras que se mantenía la temperatura durante 1-3 h entre 0-25 °C como se describe en Robinson, B. L. y col., *J. Am. Chem. Soc.* 1959, 81; 743. La mezcla puede verterse sobre hielo y neutralizarse con una base (por ejemplo, NH₄OH) y el precipitado resultante puede filtrarse y secarse a vacío. La purificación puede lograrse mediante técnicas cromatográficas estándar.

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula XXXIII

El compuesto de fórmula XXXIII se preparó haciendo reaccionar el compuesto XXXII con un agente reductor (por ejemplo, H₂) en un disolvente polar (por ejemplo, MeOH) con un catalizador añadido (por ejemplo, paladio sobre carbono) como se describe por Stavenger, R. A. y col., *Pct Int Appl.*, WO 03/028724. La purificación puede lograrse por procedimientos cromatográficos estándar.

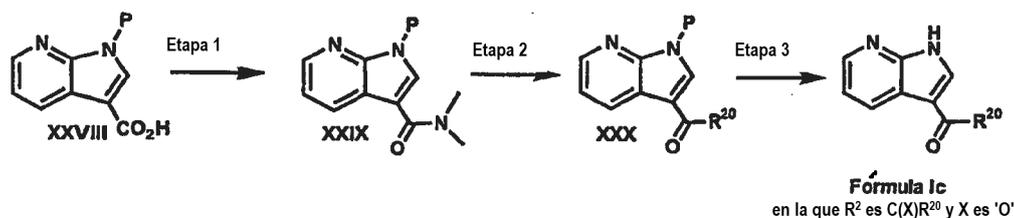
Etapa - 4 y 5 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es NR²²R²³

El precursor del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es NR²²R²³, puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto XXXIII con un agente alquilante, agente sulfonilante, cloruros de ácido, o isocianatos e isotiocianatos (por ejemplo, bromuro de bencilo, cloruro de bencenosulfonilo, isocianato de fenilo) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF), en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiltilamina; DMAP) seguido de desprotección y se usa procesamiento estándar y purificación por procedimientos cromatográficos estándar.

Esquema 27 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es C(X)R²⁰ y X es 'O'

Etapa -1- Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es C(X)R²⁰ y X es 'O'

El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es C(X)R²⁰ y X es 'O', se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto **2** con un cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de benzoílo) en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, tricloruro de aluminio) en un disolvente inerte (por ejemplo, cloruro de metileno) y bajo atmósfera inerte (por ejemplo, argón) a temperatura ambiente o con calentamiento hasta reflujo durante 1-18 horas. El producto se aisló por extracción y cromatografía en columna de gel de sílice.

Esquema 28 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es C(X)R²⁰ y X es 'O'*Etapa - 1 - Síntesis de compuestos de fórmula XXIX*

Los compuestos de fórmula XXIX pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXVIII haciéndolos reaccionar con HCl de N,N-dimetilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento (BOP o yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) (*J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4999; o *Synth. Commun.*, 1995, 25, 1277).

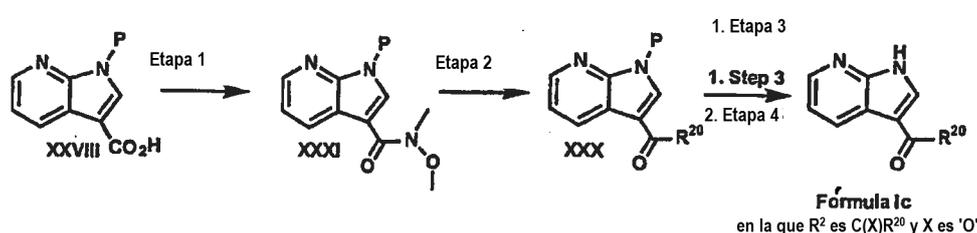
Etapa - 2 - Síntesis de compuestos de fórmula XXX

Los compuestos de fórmula XXX puede prepararse a partir de los compuestos de fórmula XXIX haciéndolos reaccionar con reactivos de Grignard (por ejemplo, bromuro de fenilmagnesio) o reactivos de litio (por ejemplo, fenil-litio) en disolvente inerte (por ejemplo, éter dietílico o THF) a baja temperatura, normalmente 0 °C, calentando hasta temperatura ambiente, y agitación durante un corto periodo de tiempo, normalmente 1 h. La reacción puede inactivarse con ácido clorhídrico diluido (HCl 3 N), someterse a condiciones de procesamiento estándar y purificarse por cromatografía en columna (Olah y col., Synthesis, 1984, 3, 228).

Etapa - 3 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es C(X)R²⁰ y X es 'O'.

El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es C(X)R²⁰ y X es 'O', puede prepararse por desprotección del compuesto XXX usando agente desprotector apropiado (por ejemplo, TBAF o NaOH acuoso) y purificando los productos por condiciones estándar.

Esquema 29 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es C(X)R²⁰ y X es 'O'



Etapa - 1 - Síntesis de compuestos de fórmula XXXI

Los compuestos de fórmula XXXI pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXVIII haciéndolos reaccionar con HCl de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento (reactivo BOP o yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio). (J. Org. Chem., 1996, 61, 4999; o Synth. Commun., 1995, 25, pág. 1277).

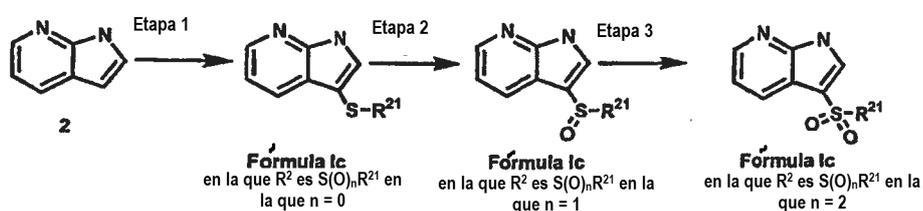
Etapa - 2 - Síntesis de compuestos de fórmula XXX

Los compuestos de fórmula XXX pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula XXXI haciéndolos reaccionar con reactivos de Grignard según la referencia (Tetrahedron Letters, 1981, 22, 3815).

Etapa - 3 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic

Los compuestos de fórmula Ic pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula XXX del mismo modo que se muestra anteriormente en el Esquema 24.

Esquema 30 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R² es S(O)_nR²¹ en la que n = 2



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es S(O)_nR²¹ y n = 0

El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es S(O)_nR²¹ en la que n=0, se preparó a partir del compuesto 2 comercialmente disponible por desprotonación de una base fuerte (por ejemplo, NaH) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF), seguido de la adición de disulfuros de diarilo (por ejemplo, PhSSPh). La reacción normalmente se realizó durante la noche a temperatura ambiente y el producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Atkins y col., 1988, 480).

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R² es S(O)_nR²¹ y n = 1

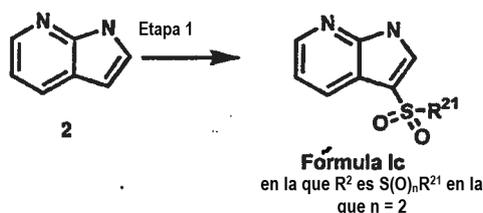
El compuesto de fórmula Ic, en la que R² es S(O)_nR²¹ en la que n=1, se preparó a partir del compuesto de fórmula Ic en la que R² es S(O)_nR²¹ en la que n=0 mediante adición de reactivos oxidantes (*m*-CPBA, Oxone, 0,5 eq.) en diclorometano. El producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R^2 es $S(O)_nR^{21}$ y $n = 2$

El compuesto de fórmula Ic, en la que R^2 es $S(O)_nR^{21}$ en la que $n=2$, se preparó a partir del compuesto de fórmula Ic en la que R^2 es $S(O)_nR^{21}$ en la que $n=1$ mediante adición de reactivos oxidantes (m-CPBA, Oxone, 2,0 eq.) en diclorometano. El producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

5

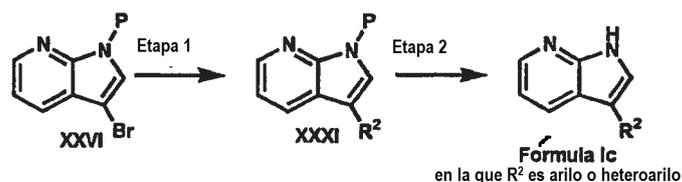
Esquema 31 - Síntesis alternativa de compuestos de fórmula Ic, en la que R^2 es $S(O)_nR^{21}$ en la que $n = 2$



El compuesto de fórmula Ic, en la que R^2 es $S(O)_nR^{21}$ en la que $n=2$, puede prepararse a partir del compuesto 2 mediante reacción con un cloruro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de benzenosulfonilo) en un disolvente polar (por ejemplo, etanol, acetona) a temperatura ambiente como se describe por Ottoni y col., en *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13915. El producto puede aislarse por procedimiento de procesamiento estándar.

10

Esquema 32 - Síntesis de compuestos de fórmula Ic, en la que R^2 es arilo o heteroarilo



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula XXXI

15

El compuesto de fórmula XXXI, en la que P es un grupo protector (por ejemplo, fenilsulfonilo), se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXXVI con un ácido aril- o heteroaril-borónico (por ejemplo, ácido fenilborónico) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato sódico) y un catalizador compuesto de un metal (por ejemplo, tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (0)) y un ligando (tri-*tert*-butilfosfina), y con calentamiento normalmente a 75 °C durante 8-12, horas.

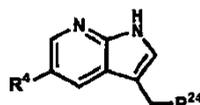
20

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula Ic, en la que R^2 es arilo o heteroarilo

El compuesto de fórmula Ic, en la que R^2 es arilo o heteroarilo, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXXI con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector, P, (por ejemplo, hidróxido potásico) en un disolvente apropiado (por ejemplo, etanol). El producto final se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión preparativa de fase inversa).

25

E. Síntesis del compuesto de fórmula Id, en la que R^1 , R^3 y R^5 son hidrógeno:

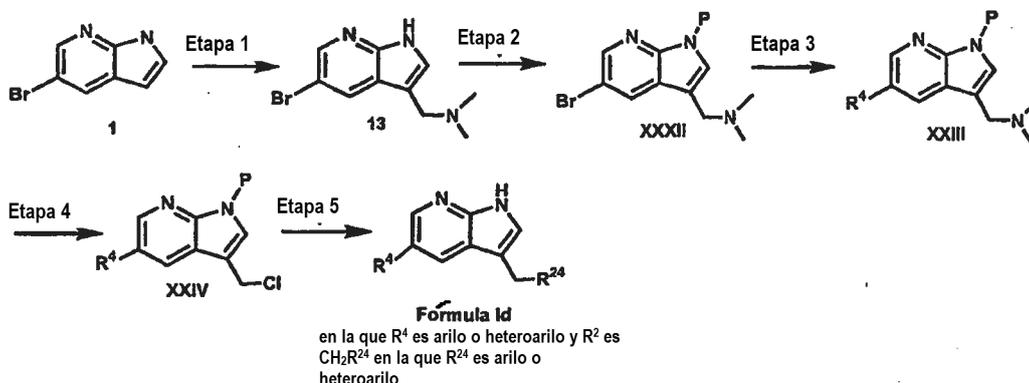


Fórmula Id

Los compuestos de fórmula Id son compuestos de fórmula I en la que R^2 y R^4 son los únicos sustituyentes sobre la estructura de núcleo. Esquemas sintéticos a modo de ejemplo para los grupos de compuestos dentro de la fórmula Id se muestran en los Esquemas 33-38, para diferentes selecciones de R^2 y R^4 .

30

Esquema 33 - Síntesis de compuestos de fórmula Id, en la que R^4 es arilo o heteroarilo y R^2 es $(CH_2)_nR^{24}$ y R^{24} es arilo o heteroarilo



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto 13

- 5 El compuesto 13, en la que R^2 es CH_2NMe_2 , se sintetizó bajo condición de reacción de Mannich usando paraformaldehído y sal de clorhidrato de dimetilamina en un disolvente de alcohol (por ejemplo, isopropanol) como se describe por Robinson, en J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, pág. 457.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XXXII

- 10 El compuesto de fórmula XXXII, en la que R^2 es CH_2NMe_2 , se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 12 con grupos protectores apropiados (por ejemplo, Boc, TIPS).

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula XXIII

El compuesto de fórmula XXIII, en la que R^4 es arilo o heteroarilo, se sintetizó a partir del compuesto XXXII bajo condiciones de reacción de Suzuki usando ácido aril- o heteroaril-borónicos (por ejemplo, ácido fenilborónico, ácido 3-tienilborónico), en presencia de un catalizador (por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$).

- 15 *Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula XXIV*

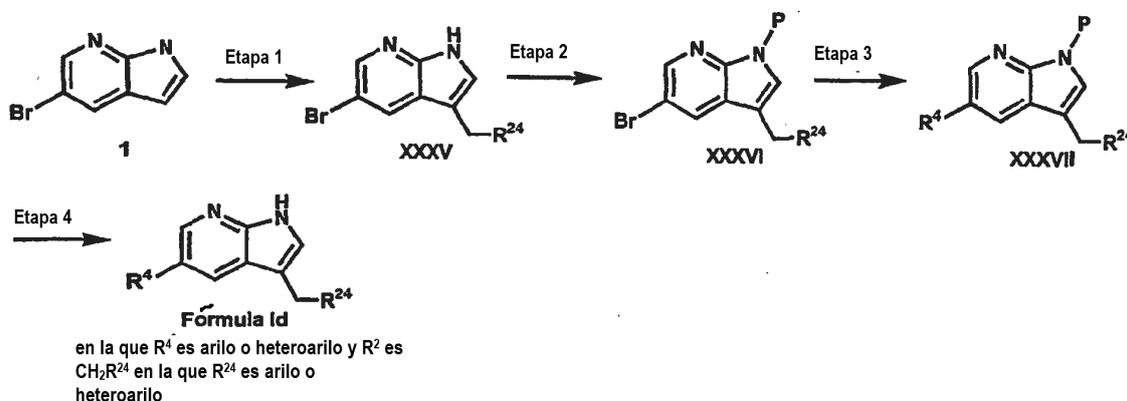
El compuesto de fórmula Id, en la que R^4 es arilo o heteroarilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXIII con cloroformiato de etilo o cloroformiato de isopropilo en un disolvente inerte (por ejemplo, tolueno).

Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula Id, en la que R^2 es $(CH_2)_nR^{24}$ y R^{24} es arilo o heteroarilo

- 20 El compuesto de fórmula Id, en la que R^2 es $(CH_2)_nR^{24}$ y R^{24} es arilo o heteroarilo, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXIV con un reactivo de Grignard (por ejemplo, bromuro de fenilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF), en presencia de un catalizador (por ejemplo, $CuCl \cdot 2LiCl$). El grupo protector (por ejemplo, TIPS) pueden tanto escindirse con un reactivo apropiado (por ejemplo, TBAF) como escindirse durante la reacción (por ejemplo, Boc).

25

Esquema 34 - Síntesis de compuestos de fórmula Id, en la que R⁴ es arilo o heteroarilo y R² es CH₂R²⁴ y R²⁴ es arilo o heteroarilo



Etapa 1:

- 5 El compuesto de fórmula XXXV se preparó a partir del compuesto de fórmula 1, bajo condiciones de alquilación de Friedel-Crafts usando reactivos electrófilos (por ejemplo, haluro de arilo, haluro de heteroarilo...), en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio) en diclorometano a temperatura ambiente. El producto se aisló siguiendo el procedimiento de procesamiento estándar.

Etapa 2:

- 10 El compuesto de fórmula XXXVI se preparó a partir del compuesto de fórmula XXXV, por desprotonación con una base fuerte (por ejemplo, NaH, BuLi,...) a 0 °C en un disolvente aprótico (THF), seguido de grupos protectores (TIPS-Cl, anhídrido de Boc,...). El producto se aisló siguiendo el procedimiento de procesamiento estándar.

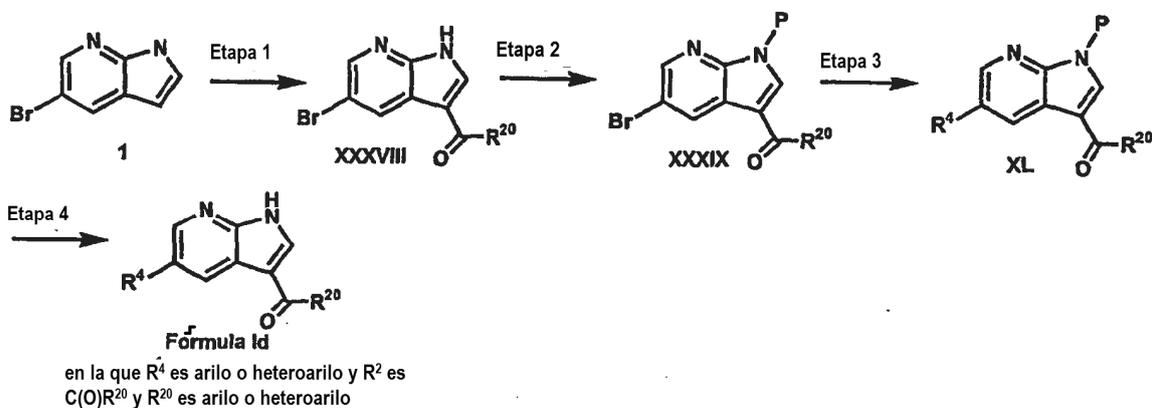
Etapa 3:

- 15 El compuesto de fórmula XXXVII se preparó a partir del compuesto de fórmula XXXVI, bajo reacciones de Suzuki usando ácidos borónicos (por ejemplo, aril o heteroaril), base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, hidróxido sódico,...) y catalisis (por ejemplo, Pd(Ph₃P)₄) en sistema de disolventes acuoso/THF. Después de 12 horas, el producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Etapa 4:

- 20 El compuesto de fórmula Id se preparó a partir del compuesto de fórmula XXXVII, desprotección de grupos protectores usando ácidos (por ejemplo, HCl, TFA,...) en diclorometano. El producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Esquema 35 - Síntesis de compuestos de fórmula Id, en la que R⁴ es arilo o heteroarilo y R² es C(O)R²⁰ y R²⁰ es arilo o heteroarilo



Etapa 1:

El compuesto de fórmula XXXVIII se preparó a partir del compuesto de fórmula 1, bajo condiciones de acilación de Friedel-Craft, cloruros de ácido (por ejemplo, arilo, heteroarilo...), en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio) en diclorometano a temperatura ambiente. El producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Etapa 2:

El compuesto de fórmula XXXIX se preparó a partir del compuesto de fórmula XXXVIII, por desprotonación con una base fuerte (por ejemplo, NaH, BuLi,...) a 0 °C en un disolvente aprótico (THF), seguido de la adición de grupos protectores (TIPS-Cl, anhídrido de Boc,...). El producto se aisló siguiendo el procedimiento de procesamiento estándar.

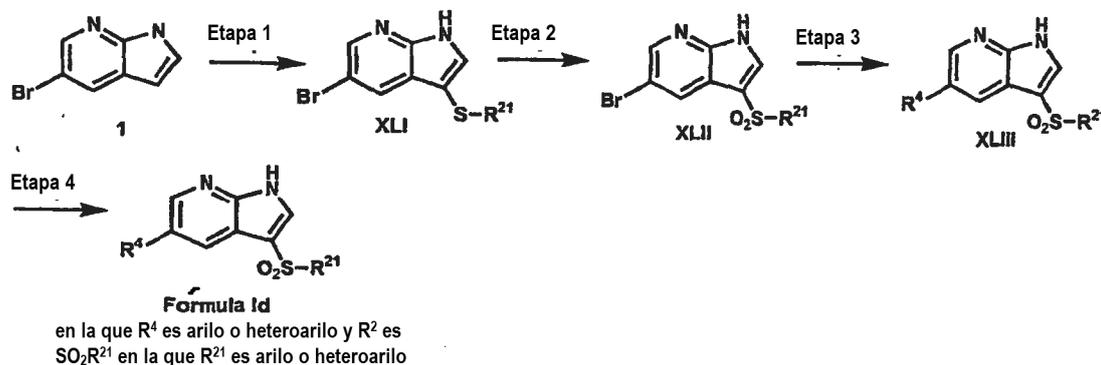
Etapa 3:

El compuesto de fórmula XL se preparó a partir del compuesto de fórmula XXXIX, bajo reacciones de Suzuki usando ácido borónico (por ejemplo, aril o heteroaril), base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, hidróxido sódico) y catálisis (por ejemplo, Pd(Ph₃P)₄) en sistema de disolventes acuoso/THF. Después de 12 horas, el producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Etapa 4:

El compuesto de fórmula Id se preparó a partir del compuesto de fórmula XL, desprotección de grupos protectores usando ácidos (por ejemplo, HCl, TFA) en diclorometano. El producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

20 **Esquema 36 - Síntesis de compuestos de fórmula Id, en la que R⁴ es arilo o heteroarilo y R² es SO₂R²¹ en la que R²¹ es arilo o heteroarilo**

**Etapa 1:**

25 El compuesto de fórmula XLI se preparó a partir del compuesto de fórmula 1 mediante adición de una base fuerte (por ejemplo, NaH) en diclorometano, seguido de la adición de moléculas de disulfuro (por ejemplo, PhSSPh). La reacción se realizó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Etapa 2:

30 El compuesto de fórmula XLII se preparó a partir del compuesto de fórmula XLI mediante adición de reactivos oxidantes (por ejemplo, MCPBA, Oxone, 2,0 eq.) en diclorometano, se realizó durante la noche. El producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Etapa 3:

35 La síntesis de un producto intermedio del compuesto de fórmula XLIII puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XLII por desprotonación usando una base fuerte (BuLi, NaH, ...), seguido de la adición de grupos protectores (por ejemplo, TIPS-Cl, anhídrido de Boc...) en un disolvente inerte THF, dio fórmula XLIII.

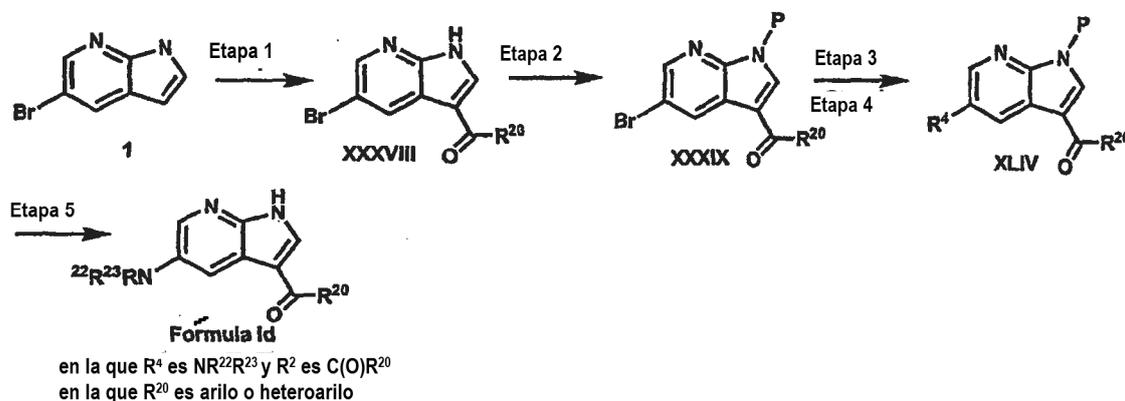
Etapa 4:

El compuesto de fórmula XLIII puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XLII, bajo reacciones de Suzuki usando ácidos borónicos (por ejemplo, aril o heteroaril), base (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, hidróxido sódico,...) y catálisis (por ejemplo, Pd(Ph₃P)₄) en sistema de disolventes acuoso/THF. Después de 12 horas, el producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Etapa 5:

El compuesto de fórmula Id puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XLIII, desprotección de grupos protectores usando ácidos (por ejemplo, HCl, TFA,...) en diclorometano. El producto se aisló siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

10 **Esquema 37 - Síntesis de compuestos de fórmula Id, en la que R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo y R⁴ es NR²²R²³**



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula XXXVIII, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo

15 El compuesto de fórmula XXXVIII se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 1 con un ácido de Lewis (por ejemplo, tricloruro de aluminio) en un disolvente (por ejemplo, diclorometano) bajo una atmósfera inerte, normalmente a temperatura ambiente durante 1-2 horas, seguido de la adición de un cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de benzoilo o cloruro de nicotinoilo) y reacción durante 2-12 horas. La reacción se inactivó con metanol, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XXXIX, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo

20 El compuesto de fórmula XXXIX, en la que P es un grupo protector, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto XXXVIII con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado para la introducción de un grupo protector (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo). La reacción se dejó avanzar normalmente a temperatura ambiente durante 8-12 horas y el producto deseado se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice).

25 **Etapa - 3 - Síntesis de un producto intermedio del compuesto de fórmula XLIV, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo y R⁴ es NR¹⁶R¹⁷**

30 Un producto intermedio del compuesto de fórmula XLIV, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo y R⁴ es NR¹⁶R¹⁷, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XXXIX, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo, con una amina de fórmula NHR¹⁶R¹⁷ (por ejemplo, anilina) en un disolvente (por ejemplo, tolueno), en presencia de una base (por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio) y un catalizador compuesto de un metal (por ejemplo, tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0)) y un ligando (por ejemplo, tri-*tert*-butilfosfina) con calentamiento normalmente a 95 °C durante 8-12 horas como se ha descrito (Thomas y col., J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 9404) sustituyendo el N-sustituido-3,6-dibromocarbazol por el compuesto de fórmula II. El compuesto deseado se purificó por cromatografía en gel de sílice. Este producto intermedio se usó directamente en la etapa 5 proporcionando el compuesto de fórmula Id, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo y R⁴ es NR²²R²³ y R²² y R²³ no son -C(X)R²⁰, -C(X)NR¹⁶R¹⁷ o -S(O)₂R²¹, o alternativamente, puede sustituirse adicionalmente en la etapa 4.

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula XLIV, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo y R⁴ es NR²²R²³

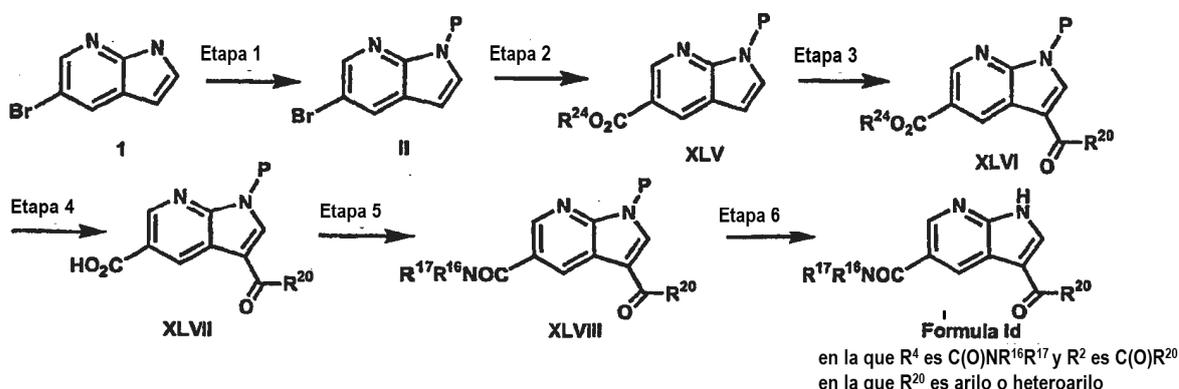
40 El producto intermedio de la etapa 3 puede modificarse adicionalmente cuando al menos R¹⁶ o R¹⁷ es hidrógeno. El producto intermedio de la etapa 3 puede hacerse reaccionar con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), seguido de reacción con un reactivo alquilante (por ejemplo,

bromuro de bencilo) o un reactivo acilante (por ejemplo, cloruro de bencilo, isocianato de fenilo o cloruro de fenilsulfonilo) normalmente a temperatura ambiente o con calentamiento hasta 80 °C durante 1-12 horas. El compuesto de fórmula XLIV, en la que R^{20} es arilo o heteroarilo y R^4 es $NR^{22}R^{23}$, puede purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice).

- 5 **Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula Id, en la que R^2 es $C(O)R^{20}$ en la que R^{20} es arilo o heteroarilo y R^4 es $NR^{22}R^{23}$**

El compuesto de fórmula Id, en la que R^2 es $C(O)R^{20}$ en la que R^{20} es arilo o heteroarilo y R^4 es $NR^{22}R^{23}$, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XLIV con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector, P, (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol). El producto final puede aislarse mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción).

Esquema 38 - Síntesis de compuestos de fórmula Id, en la que R^2 es $C(O)R^{20}$ en la que R^{20} es arilo o heteroarilo y R^4 es $C(O)NR^{16}R^{17}$



Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula II

- 15 El compuesto II, en la que R^4 es Br, se sintetizó protegiendo el compuesto 1 con grupos protectores apropiados (por ejemplo, TIPS).

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XLV

- 20 El compuesto de fórmula XLV, en la que R^4 es CO_2R^{24} , se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con una base fuerte (por ejemplo, n-butil-litio) y cloroformiato de bencilo o cloroformiato de metilo en un disolvente inerte (por ejemplo, THF).

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula XLVI

El compuesto de fórmula XLVI, en la que R^2 es $C(O)R^{20}$, puede sintetizarse a partir del compuesto XLV bajo condiciones de reacción de Friedel-Crafts usando cloruro de acilo (por ejemplo, cloruro de bencilo) en dicloruro de metileno, en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, $AlCl_3$).

- 25 **Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula XLVII**

El compuesto de fórmula XLVII, en la que R^4 es $COOH$ y R^2 es $C(O)R^{20}$, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XLVI con una base acuosa (por ejemplo, NaOH), o hidrogenando el compuesto de fórmula XLVII, en la que R^4 es $COOBn$, bajo hidrógeno en disolvente de alcohol (por ejemplo, MeOH), en presencia de un catalizador (por ejemplo, 5 % de Pd/C).

- 30 **Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula XLVIII**

- El compuesto de fórmula XLVIII, en la que R^2 es $C(O)R^{20}$ y R^4 es $C(O)NR^{16}R^{17}$, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XLVII con una amina (por ejemplo, bencilamina, dimetilamina) en un disolvente aprótico no polar (por ejemplo, DMF) en una atmósfera inerte en presencia de PyBrop (hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio) siguiendo el procedimiento descrito por Coste y col., Journal of Organic Chemistry, 1994, 59, 2437.

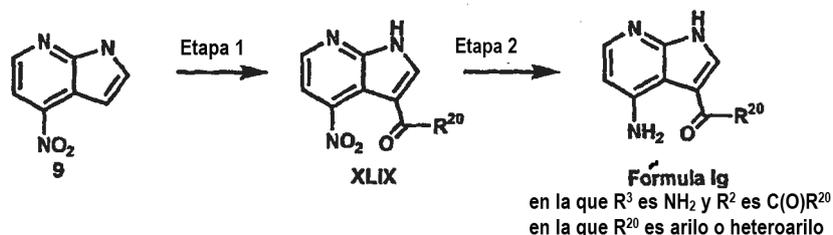
Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula Id

El compuesto de fórmula Id, en la que R^2 es $C(O)R^{20}$ y R^4 es $C(O)NR^{16}R^{17}$, puede sintetizarse escindiendo el grupo protector (por ejemplo, TIPS) en el compuesto de fórmula XLVIII bajo condición apropiada (por ejemplo, TBAF).

F. Síntesis del compuesto de fórmula Ig, en la que R¹, R⁴ y R⁵ son hidrógeno:

Los compuestos de fórmula Ig son compuestos de fórmula I en la que R² y R³ son los únicos sustituyentes sobre la estructura de núcleo. Esquemas sintéticos a modo de ejemplo para los grupos de compuestos dentro de la fórmula Ig se muestran en los Esquemas 39-43, para diferentes selecciones de R² y R³.

5 **Esquema 39 - Síntesis de compuestos de fórmula Ig, en la que R³ es NH₂ y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo**



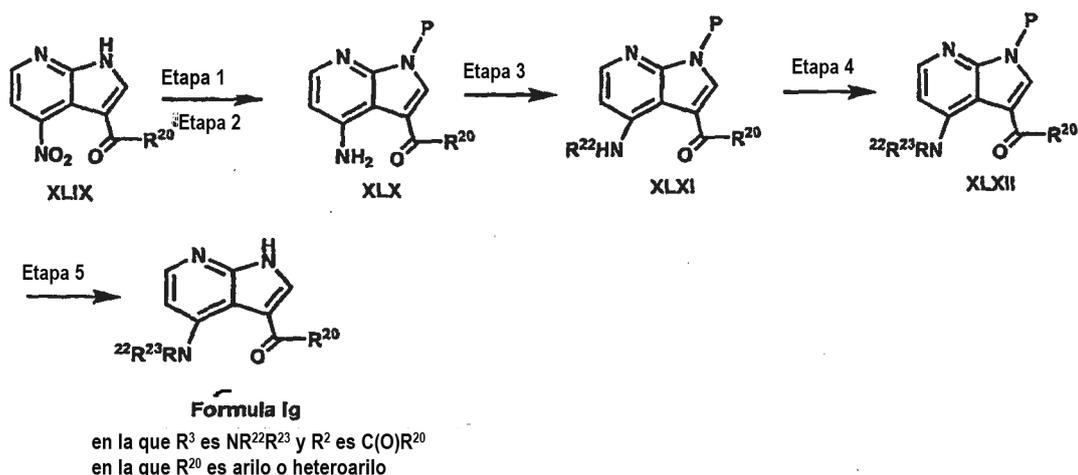
Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula XLIX, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo

10 El compuesto de fórmula XLIX, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto 10 con un ácido de Lewis (por ejemplo, tricloruro de aluminio) en un disolvente (por ejemplo, diclorometano), normalmente a temperatura ambiente durante 1-2 horas, seguido de la adición de un cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de benzoilo o cloruro de nicotinoilo) y reacción durante 2-12 horas. La reacción se inactiva con metanol, se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice.

15 *Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula Ig, en la que R³ es NH₂ y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo*

20 El compuesto de fórmula Ig, en la que R³ es NH₂ y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XLIX con un agente reductor (por ejemplo, gas hidrógeno) en presencia de un catalizador (por ejemplo, níquel Raney) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol) normalmente a temperatura ambiente durante 2-4 horas como se ha descrito (Antonini y col., J. Med. Chem. 1982, 25, 1258). El producto se aisló por filtración y evaporación.

Esquema 40 - Síntesis de compuestos de fórmula Ig, en la que R³ es NR²²R²³ y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo



Etapa - 1 - Síntesis de producto intermedio del compuesto de fórmula XLX, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo

25 Un producto intermedio del compuesto de fórmula XLX, en la que P es un grupo protector, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XLIX con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado para la introducción de un grupo protector (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo). La reacción se deja avanzar normalmente a temperatura ambiente durante 2-6 horas y el producto se aísla mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice).

30

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula XLX, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo

El compuesto de fórmula XLX puede sintetizarse haciendo reaccionar el producto intermedio de la etapa 1 con un agente reductor (por ejemplo, gas hidrógeno) en presencia de un catalizador (por ejemplo, níquel Raney) en un disolvente (por ejemplo, metanol) normalmente a temperatura ambiente durante 2-4 horas como se ha descrito (Antonini y col., J. Med. Chem. 1982, 25, 1258). El producto puede aislarse mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, filtración y evaporación).

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula XLXI, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo

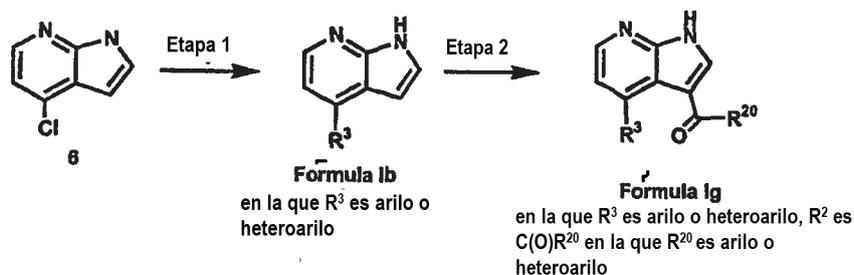
El compuesto de fórmula XLXI, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XLX con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, dimetilformamida), seguido de reacción con un reactivo alquilante (por ejemplo, bromuro de bencilo) o un reactivo acilante (por ejemplo, cloruro de benzoilo, isocianato de fenilo, cloruro de fenilsulfonilo) normalmente a temperatura ambiente o con calentamiento hasta 80 °C durante 1-12 horas. El producto deseado puede purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice).

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto de fórmula XLXII, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo

El compuesto de fórmula XLXII, en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XLXI con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, dimetilformamida), seguido de reacción con un reactivo alquilante (por ejemplo, bromuro de bencilo) o un reactivo acilante (por ejemplo, cloruro de benzoilo, isocianato de fenilo, cloruro de fenilsulfonilo) normalmente a temperatura ambiente o con calentamiento hasta 80 °C durante 1-12 horas. El producto deseado puede purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, cromatografía en gel de sílice).

Etapa - 5 - Síntesis del compuesto de fórmula Ig, en la que R³ es NR²²R²³ y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo

El compuesto de fórmula Ig, en la que R³ es NR²²R²³ y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XLXII con un reactivo apropiado para eliminar el grupo protector, P, (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol). El producto final puede aislarse mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción).

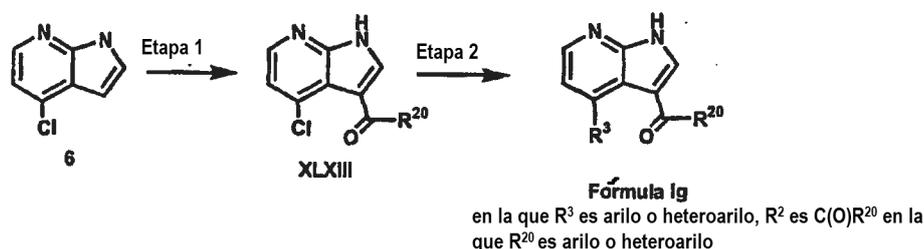
Esquema 41 - Síntesis de compuestos de fórmula Ig, en la que R³ es arilo o heteroarilo y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo*Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula Ib, en la que R³ es arilo o heteroarilo*

El compuesto de fórmula Ib, en la que R³ es arilo o heteroarilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto 6 con un ácido borónico (por ejemplo, ácido 3-metoxifenilborónico) en un disolvente inerte (por ejemplo, dioxano), en presencia de una sal (por ejemplo, KF), en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd₂(dba)₃CHCl₃). La reacción se lleva a cabo bajo un disolvente inerte y normalmente se calienta (100 °C) durante 4-12 h como se describe por Allegretti, M. y col., Synlett 2001; 5, 609. La purificación se logra con técnicas cromatográficas estándar.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula Ig, en la que R³ es arilo o heteroarilo y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo

El compuesto de fórmula Ig, en la que R³ es arilo o heteroarilo y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula Ib, en la que R³ es arilo o heteroarilo, con un ácido de Lewis (por ejemplo, AlCl₃) en un disolvente inerte (por ejemplo, CH₂Cl₂) en presencia de un cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de benzoilo) como se describe por Katritzky, A. R. y col., J. Org. Chem. 2003, 68, 5720. La purificación se logra con técnicas cromatográficas estándar.

Esquema 42 - Síntesis de compuestos de fórmula Ig, en la que R³ es arilo o heteroarilo y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo



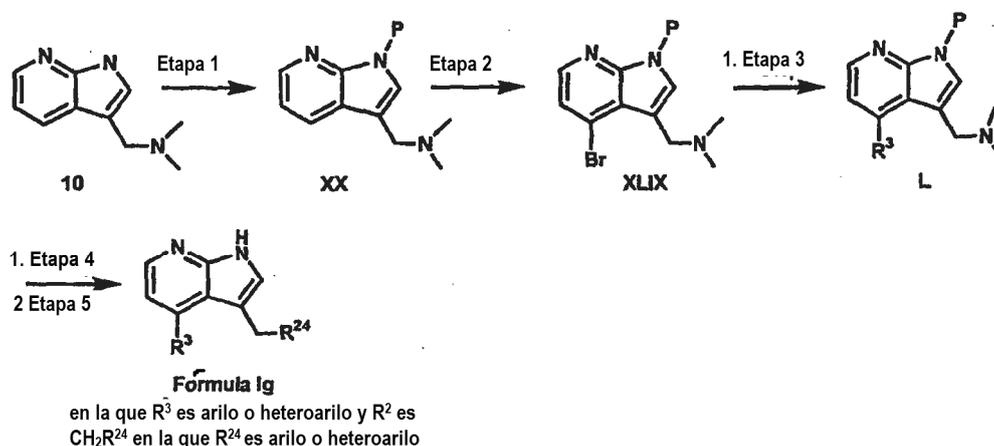
Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de XLXIII

5 El compuesto de fórmula XLXIII puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 6 con un ácido de Lewis (por ejemplo, AlCl₃) en un disolvente inerte (por ejemplo, CH₂Cl₂) en presencia de un cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de benzoílo) como se describe por Katritzky, A. R. y col. J. Org. Chem. 2003, 68, 5720. La purificación se logra con técnicas cromatográficas estándar.

10 *Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula Ig, en la que R³ es arilo o heteroarilo y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo*

15 El compuesto de fórmula Ig, en la que R³ es arilo o heteroarilo y R² es C(O)R²⁰ en la que R²⁰ es arilo o heteroarilo, puede sintetizarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula XLXIII con un ácido borónico (por ejemplo, ácido 3-metoxifenilborónico) en un disolvente inerte (por ejemplo, dioxano), en presencia de una sal (por ejemplo, KF), en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd₂(dba)₃CHCl₃). La reacción se lleva a cabo bajo un disolvente inerte y normalmente se calienta (100 °C) durante 4-12 h como se describe por Allegretti, M. y col., Synlett 2001; 5, 609. La purificación se logra con técnicas cromatográficas estándar.

Esquema 43 - Síntesis de compuestos de fórmula Ig, en la que R³ es arilo o heteroarilo y R² es CH₂R²⁴ en la que R²⁴ es arilo o heteroarilo



20 *Etapa - 1 - Síntesis de compuestos de fórmula XX*

Los compuestos de fórmula XX se prepararon según el procedimiento brevemente expuesto en el Esquema 16.

Etapa - 2 - Síntesis de compuestos de fórmula XLIX

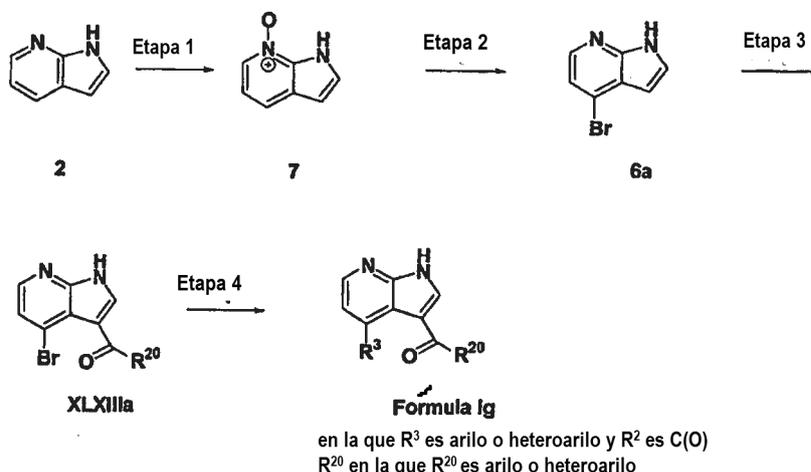
25 Los compuestos de fórmula XLIX se prepararon a partir de compuestos de fórmula XX usando base (n-BuLi, t-BuLi, etc.) para afectar la desprotonación en disolvente aprótico (Et₂O, THF...) a -78 °C. A continuación, el producto intermedio aniónico se hizo reaccionar con una fuente de bromuro (NBS, o dibromoetano) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se procesó de la manera usual. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Etapa - 3 - Síntesis de compuestos de fórmula L

El compuesto de fórmula L, en la que R^3 es arilo o heteroarilo, se sintetizó a partir de compuestos de fórmula XLIX bajo condiciones de reacción de Suzuki usando ácido aril- o heteroaril-borónicos (por ejemplo, ácido fenilborónico, ácido 3-tienilborónico) (M. Allegretti, Synlett, 2001, 5, pág. 609) como se muestra en el Esquema - 10.

5 Etapa - 4 - Síntesis de compuestos de fórmula Ig

Los compuestos de fórmula Ig pueden sintetizarse mediante la reacción de compuestos de fórmula XX con cloroformiato de isopropilo (o cloroformiato de etilo) a temperatura ambiente en tolueno dando un producto intermedio de 3-clorometilo. Este producto intermedio se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se hizo reaccionar inmediatamente con un reactivo de organocobre, que se generó a partir de la reacción entre un reactivo de Grignard (o reactivo de organolitio) y una disolución de cianuro de cobre y LiCl. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante una hora, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una disolución de 4:1 de cloruro de amonio:hidróxido de amonio. La reacción se procesó del modo usual y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dando el producto protegido con nitrógeno. El producto final puede realizarse mediante la desprotección del grupo protector (Boc, TIPS) usando condiciones estándar (TFA o NH_4F) a temperatura ambiente.

15 Esquema 54 - Síntesis de compuestos de fórmula Ig, en la que R^3 es arilo o heteroarilo y R^2 es CH_2R^{24} en la que R^{24} es arilo o heteroarilo**Etapa - 1 - Síntesis del compuesto 7**

El compuesto 7 se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 2 con 85 % de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico en un disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano) normalmente a temperatura ambiente durante 1-4 horas como se ha descrito (Schneller y Luo, J. Org. Chem., 1980, 45, 4045). El sólido resultante puede recogerse por filtración y lavarse con éter etílico. El sólido puede suspenderse en agua y basificarse con una base acuosa (por ejemplo, carbonato de potasio). Tras enfriarse, el precipitado puede recogerse por filtración y purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, recristalización) proporcionando el compuesto 7.

25 Etapa - 2 - Síntesis del compuesto 6a

El compuesto 6a se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 7 con un agente de bromación (por ejemplo, bromuro de tetrametilamonio) en un disolvente inerte (por ejemplo, DMF). La mezcla se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió anhídrido metanosulfónico en porciones. La mezcla de reacción se agita a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante normalmente 4-6 h como se describe en Thibault, C.; y col., Organic Letters, 2003, 5, 5023. La mezcla de reacción se vertió inmediatamente sobre hielo y se basificó con hidróxido sódico proporcionando un precipitado que puede recogerse por filtración. La purificación mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, recristalización) puede proporcionar el compuesto 6a.

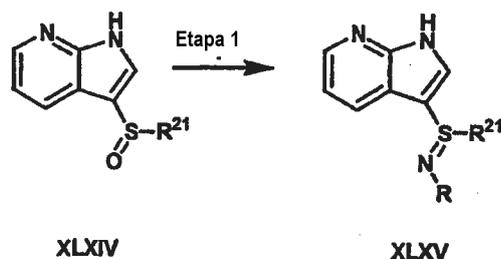
Etapa - 3 - Síntesis del compuesto XLXIIIa

El compuesto XLXIIIa se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 6a con un cloruro de ácido (por ejemplo, cloruro de benzoílo) en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, tricloruro de aluminio) en un disolvente inerte (por ejemplo, cloruro de metileno) y bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, argón) a temperatura ambiente o con calentamiento hasta reflujo durante 1-18 horas. El producto se aisló por extracción y cromatografía en columna de gel de sílice como se describe por Katritzky, A. R.; y col. J. Org. Chem., 2003, 68, 5720.

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto Ig

- 5 El compuesto Ig se sintetizó a partir del compuesto **XLXIIIa** bajo condiciones de reacción de Suzuki usando ácidos aril- o heteroaril-borónicos (por ejemplo, ácido 3-metoxifenilborónico, ácidos fenilborónicos), en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄). El producto se aisló siguiendo el procedimiento convencional (extinción con salmuera fría en hielo, procesamiento y purificación por cromatografía en gel de sílice) como se describe por Allegretti, M. y col., Synlett 2001; 5, 609.

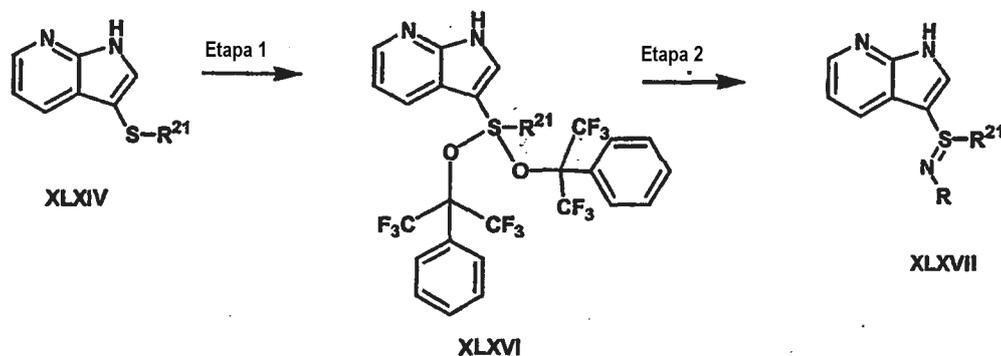
Esquema 55



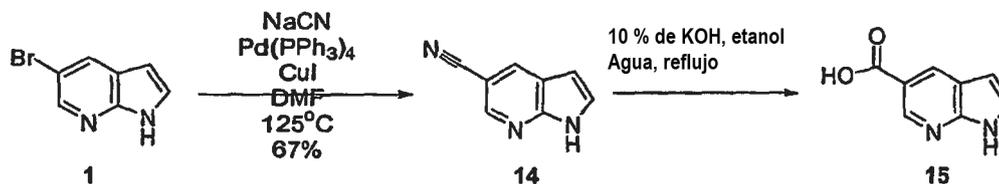
Etapa 1:

- 10 El compuesto de fórmula XLXV puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XLXIV mediante la adición de una amina primaria y un agente de acoplamiento como DCC en AcOH a temperatura ambiente. El producto puede aislarse siguiendo el procesamiento estándar y por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice purificación. **Ref:** Hyde, Carolyn B., JCS, Perkins Trans 2, 1989, 2011 – 2016.

Esquema 56



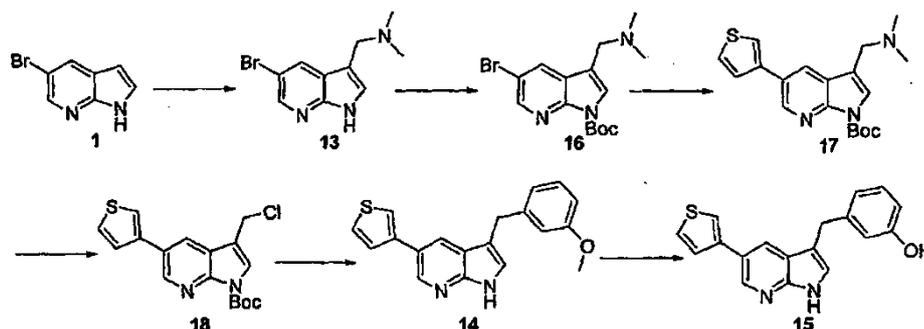
- 15 Etapa 1:
El compuesto de fórmula XLXVI puede prepararse haciendo reaccionar el sulfuro XLXIV con la sal de potasio del alcohol ditrifluorometilbencílico con el sulfuro en CHCl₃ a -78 °C. El producto resultante puede separarse por filtración con rendimientos cuantitativos. **Ref:** Martin, JC, JACS, 1971, 93,2341.
- 20 Etapa 2:
El compuesto de fórmula XIXVII puede prepararse haciendo reaccionar el dialcoxidiarylsulfurano con una amina primaria en un disolvente aprótico polar (DMF, etc.) a 41 °C. El producto puede aislarse por recristalización o cromatografía en sílice. **Ref:** Franz JA, JACS, 1973, 95, 6, 2017.

Ejemplo 1 Síntesis de 5-ciano-7-azaindol 14 y ácido 7-azaindol-5-carboxílico 15**Esquema 44****Etapas - 1 Preparación de 5-ciano-7-azaindol 14**

- 5 A una disolución de 5-bromo-7-azaindol XXX (300 mg, 1,52 mmoles) en DMF (10 ml) se añadieron cianuro de sodio (150 mg, 3,06 mmoles), yoduro cuproso (45 mg, 0,24 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (100 mg, 0,087 mmoles). La reacción se colocó bajo argón, se calentó a 125 °C durante 48 horas, después de lo cual la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluir con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X, 150 ml). A continuación, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con disolución saturada de bicarbonato (3X, 100 ml), antes de secarse sobre sulfato de sodio y evaporarse a presión reducida. El material en bruto se purificó por CCF preparativa, eluyendo con una disolución de 70 % de hexano, 30 % de acetato de etilo con trietilamina como aditivo dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (150 mg, M-1=142,0).

Etapas - 2 Preparación de ácido 7-azaindol-5-carboxílico 15

- 15 A una disolución de 5-ciano-7-azaindol XXX (50 mg, 0,35 mmoles) en etanol (10 ml) se añadió 10 % de hidróxido potásico acuoso (15 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante dos días, después de lo cual la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El pH se ajustó a 6 con 10 % de HCl y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4X, 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con salmuera (100 ml) antes de secarse sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se evaporó a presión reducida dando el producto del título como un sólido blanquecino. (52 mg, M-1, 161,2).

Ejemplo 2 Síntesis de 3-(3-metoxi-bencil)-5-tiofen-3-il-pirrolo[2,3-b]piridina 14 y 3-(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol 15**Esquema 45****Etapas - 1 Síntesis de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-dimetil-amina 13**

- 25 En un matraz redondo se añadió 5-bromo-7-azaindol (540,0 mg, 0,002741 moles) y clorhidrato de dimetilamina (0,24 g, 0,0030 moles) y paraformaldehído (0,090 g, 0,0030 moles) y alcohol isopropílico (40,0 ml, 0,522 moles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de añadir K₂CO₃ hasta pH = 9. A continuación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto 13, 380,0 mg, junto con 180,0 mg de material de partida recuperado.

Etapas - 2 Síntesis de éster terc-butílico del ácido 5-bromo-3-dimetilaminometil-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico 16

- 35 En un matraz redondo se añadió el compuesto 13 (380,0 mg, 0,001495 moles) y N,N-dimetilformamida (10,0 ml, 0,129 moles) e hidruro de sodio (66 mg, 0,0016 moles). 10 minutos después se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (650 mg, 0,0030 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La CCF no indicó material de partida. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó

con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se secó con bomba de aceite durante el fin de semana dando 540 mg del producto 16.

*Etapa - 3 Síntesis de éster *tert*-butílico del ácido 3-dimetilaminometil-5-tiofen-3-il-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxílico 17*

5 En un matraz redondo se añadió el compuesto 16 (628,0 mg, 0,001773 moles) y ácido 3-tiofenborónico (390,0 mg, 0,003048 moles) y carbonato de potasio (800,0 mg, 0,005788 moles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (40,0 mg, 0,0000346 moles) y tetrahidrofurano (16,0 ml, 0,197 moles) y agua (4,0 ml, 0,22 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto 17 (600,0 mg).

10 *Etapa - 4 Éster *tert*-butílico del ácido 3-clorometil-5-tiofen-3-il-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-carboxílico 18*

15 En un matraz redondo se añadió el compuesto 17 (120,0 mg, 0,000034 moles) y tolueno (4,0 ml, 0,038 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió cloroformiato de etilo (40,0 mg, 0,000037 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, dio el cloruro deseado según CCF. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto 18 (74,5 mg).

*Etapa - 5 Síntesis de 3-(3-metoxi-bencil)-5-tiofen-3-il-pirrolo[2,3-*b*]piridina 14*

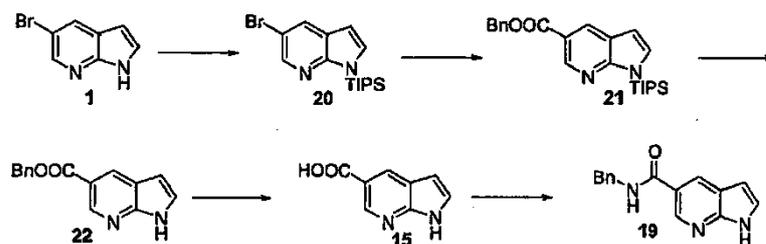
20 En un matraz redondo se añadió 1,0 M de bromuro de 3-metoxifenilmagnesio en tetrahidrofurano (1,0 ml) y tetrahidrofurano (5,0 ml, 0,062 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a -20 Celsius, seguido de la adición de 0,7 M de CuCN·2LiCl en tetrahidrofurano (1 ml). Después de 10 minutos, se añadió fosfito de trimetilo (120 mg, 0,0010 moles) a la mezcla de reacción. A la mezcla de reacción se añadió el compuesto 18 (60,0 mg, 0,000172 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto 6 (M25 mg).

*Etapa - 6 Síntesis de 3-(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-fenol 15*

25 En un matraz redondo se añadió el compuesto 14 (20,0 mg, 0,0000624 moles) y cloruro de metileno (4,0 ml, 0,062 moles) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió 0,1 ml de BBr₃ (1,0 M). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 5 horas. La CCF indicó que la reacción no se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por CCF preparativa dando el producto 15 (5 mg).

30 **Ejemplo 3 - Preparación de bencilamida del ácido 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico 19**

Esquema 46



*Etapa - 1 Síntesis de 5-bromo-1-trisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina 20*

35 En un matraz redondo se añadió 5-bromo-7-azaindol 1 (900,0 mg, 0,004568 moles) y N,N-dimetilformamida (25,0 ml, 0,323 moles) e hidruro de sodio (0,20 g, 0,0050 moles) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos se añadió cloruro de triisopropilsililo (1,1 ml, 0,0050 moles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto 20 (1,2 g).

40 *Etapa - 2 Síntesis de éster bencilico del ácido 1-trisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carboxílico 21*

45 En un matraz redondo se añadió el compuesto 20 (425,0 mg, 0,001203 moles) y éter (8,0 ml, 0,076 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno, -78 Celsius. A la mezcla de reacción se añadió lentamente 1,7 M de *tert*-butil-litio en heptano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 Celsius durante 90 minutos, seguido de la adición de cloroformiato de bencilo (0,20 ml, 0,0014 moles). 2 horas después a -78 Celsius, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y

se purificó con Biotage dando el producto 21 (250 mg).

Etapa - 3 Síntesis de éster bencilico del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico 22

En un matraz redondo se añadió el compuesto 21 (250,0 mg, 0,0006118 moles) y tetrahidrofurano (5,0 ml, 0,062 moles) y fluoruro de tetra-n-butilamonio (190 mg, 0,00073 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto 22 (55 mg).

Etapa - 4 - Síntesis de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico 15

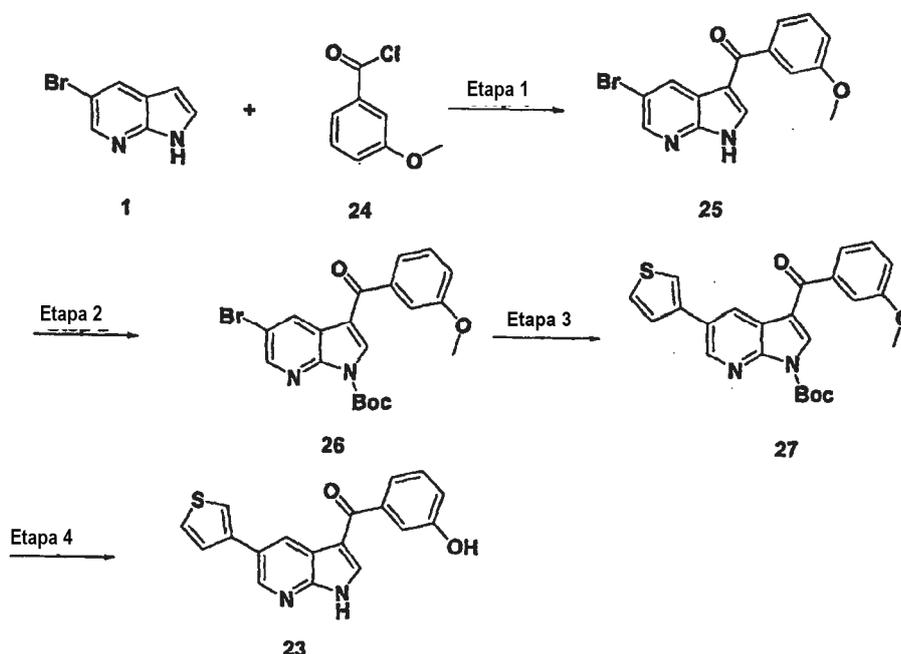
En un matraz redondo se añadió el compuesto 22 (55,0 mg, 0,000218 moles) e hidróxido de paladio, 20 % en peso de Pd sobre carbón, húmedo (20,0 mg, 0,000142 moles) y metanol (5,0 ml, 0,12 moles) bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La filtración y concentración dio el producto 15 (35 mg).

Etapa - 5 Síntesis de bencilamida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico 19

En un matraz redondo se añadió el compuesto 15 (35,0 mg, 0,000216 moles) y bencilamina (0,05 ml, 0,0004 moles) y PyBroP (hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio, 200,0 mg, 0,0004318 moles) y trietilamina (0,093 ml, 0,00067 moles) y tetrahidrofurano (5,0 ml, 0,062 moles) y N,N-dimetilformamida (10,0 ml, 0,129 moles) y cloruro de metileno (5,0 ml, 0,078 moles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto 19 (15 mg).

20 Ejemplo 4 - Síntesis de (3-hidroxi-fenil)-(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-metanona 23

Esquema 47



Etapa 1 - Preparación de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metanona 25

Se añadió 5-bromo-7-azaindol **1** (417 mg, 0,00212 moles) a un matraz redondo seco mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno en CH_2Cl_2 (20 ml). Se añadió cloruro de aluminio (1400 mg, 0,010 moles, 5 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25 °C tras lo cual se añadió cloruro de 3-metoxibenzoílo **24** (740 mg, 0,0053 moles, 2,5 equiv). La reacción continuó agitándose durante una h adicional. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema de disolventes de 70:30 de hexano/EtOAc dando el compuesto 25. El producto 25 se identificó por EM/CL y RMN ^1H . LR-EM (ESI+): $(\text{M}+\text{H}^+)$ 253.

Etapa 2 - Preparación de éster terc-butílico del ácido 5-bromo-3-(3-metoxi-benzoil)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico 26

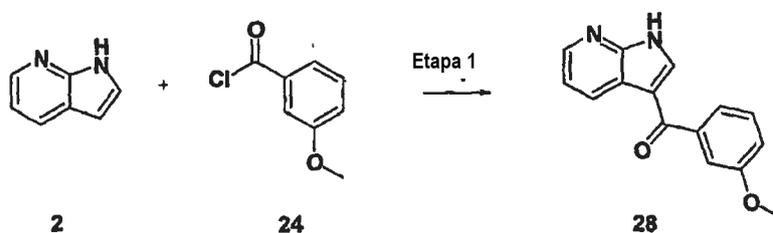
El compuesto 25 (150 mg, 0,00045 moles) se añadió a un matraz redondo seco mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno en THF (15 ml). Se añadió hidruro de sodio (35 mg, 0,0014 moles, 3,2 equiv) en THF (15 ml). Después de agitar durante 20 min a 25 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se introdujo dicarbonato de di-*terc*-butilo (148 mg, 0,000678 moles, 1,5 equiv) en el matraz. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, seguido de eliminar el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ dando el producto 26. El producto deseado se llevó más adelante sin más purificación. La identidad del producto 26 se identificó por RMN ¹H.

Etapa 3 - Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-(3-metoxi-benzoil)-5-tiofen-3-il-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxílico 27.

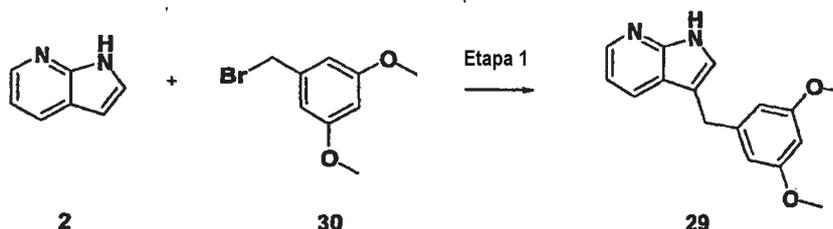
Se añadieron azaindol **26** (33 mg, 0,00076 moles), carbonato de potasio (44 mg, 0,00032 moles), ácido 3-tiofenoborónico (20 mg, 0,0002 moles), THF (7 ml), agua (1,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5 mg, 0,000004 moles) a un matraz redondo. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 70 °C durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema de disolventes de 90:10 de hexano/EtOAc. El producto 27 se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H)⁺ 436,5.

Etapa 4 - Preparación de (3-hidroxi-fenil)-(5-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-metanona 23

Se añadió azaindol **27** (14 mg, 0,000032 moles) a un matraz redondo seco mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió gota a gota tribromuro de boro en heptano (0,06387 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 25 °C. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema de disolventes de 98:2 de CH₂Cl₂/MeOH. El producto 23 se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H)⁺ 321.

Ejemplo 5 - Síntesis de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-metanona 28**Esquema 48**

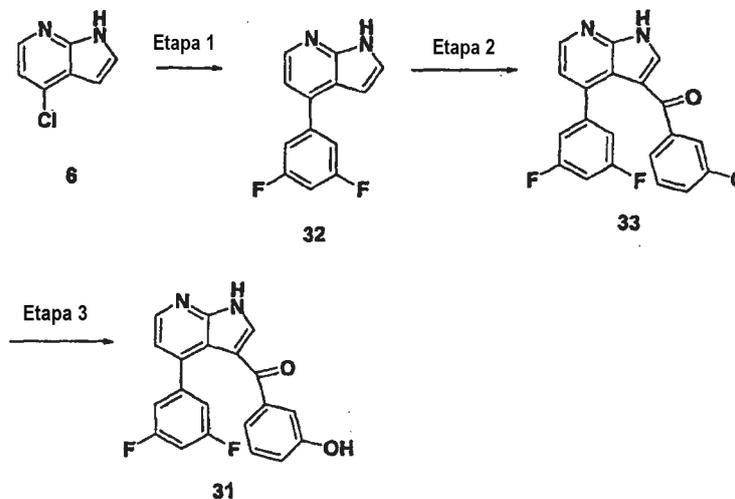
En un matraz redondo, bajo una atmósfera de nitrógeno, se dispuso cloruro de aluminio (1,4 g, 10 mmoles) en disolución con cloruro de metileno (20 ml, 0,3 moles), seguido de la adición de 7-azaindol (1) (0,250 g, 2,12 mmoles). Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, se añadió gota a gota cloruro de 3-metoxi-benzoílo (2) (0,74 ml, 5,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas adicionales. La reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, HCl 0,1 N, bicarbonato sódico (s.s.) y salmuera. Las porciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida con 30 % de acetato de etilo/hexano proporcionó el compuesto **28** como un polvo blanco (205 mg; M+H= 253,2; M-H= 251,2).

Ejemplo 6 - Síntesis de (3,5-dimetoxi-bencil)-pirrolo[2,3-b]piridina 29**Esquema 49**

5 En un matraz redondo, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió bromuro de metilmagnesio (0,16 ml, 1,4 mmoles) a una disolución de 7-azaindol (1) (0,150 g, 1,27 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (12 ml, 0,19 moles), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora antes de añadir dicloruro de cinc (0,21 g, 1,5 mmoles). Después de agitar durante una hora adicional, se añadió bromuro de 3,5-dimetoxibencilo (4) (0,35 g, 1,5 mmoles) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de inactivarse con metanol. La mezcla se evaporó a sequedad, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La porción acuosa se neutralizó con bicarbonato sódico (s.s.) y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las porciones orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 0,1 N, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. La purificación por CCF preparativa con 50 % de acetato de etilo/hexano dio el compuesto **29** como un polvo amarillo (15 mg; M+H= 269,2, M-H= 267,2).

Ejemplo 7 - Síntesis de (3-hidroxi-fenil)-(4-(3,5-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-metanona 31

15

Esquema 50**Etapa 1 - Preparación del compuesto 32**

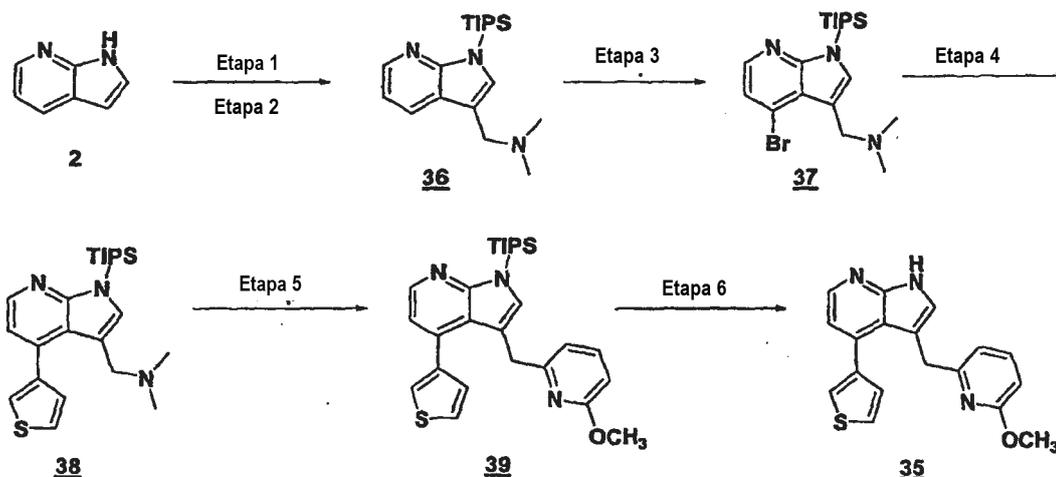
20 Se añadieron 4-cloro-azaindol 6, carbonato de potasio, ácido 3,5-difluoroborónico (20 mg, 0,0002 moles), THF (7 ml), agua (1,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) a un matraz redondo. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 70 °C durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema de disolventes de 90:10 de hexano/EtOAc dando el compuesto **32**.

Etapa - 2 Síntesis de (3-metoxi-fenil)-(4-(3,5-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-metanona 33

25 A una disolución con agitación de 7-azaindol **32** (100 mg, 0,43 mmoles, 1 equiv) en cloruro de metileno seco (DCM, 2 ml) se añadió AlCl₃ (405 mg, 3,04 mmoles, 7 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se añadió cloruro de 3-metoxibenzoílo (185 mg, 1,08 mmoles, 2,5 equiv). La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h y se introdujo metanol (MeOH, 2 ml) para extinguir la reacción. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el sólido residual se purificó por CCF preparativa usando el sistema de disolventes hexanos:acetato de etilo (1:1) dando el compuesto **33** como un sólido blanco. (M+H)⁺: 365,3.

Etapa 2 - Preparación de (3-hidroxi-fenil)-(4-(3,5-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-metanona 31

A una disolución con agitación de azaindol (3) (25 mg, 0,69 mmoles) en tetrahidrofurano seco (THF, 1 ml) bajo una atmósfera de N₂ se añadió gota a gota BBR₃ (170 µl, 1 M en heptano, 2,4 equiv) y se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por CCF preparativa usando el sistema de disolventes hexanos:acetato de etilo (1:1) dando el compuesto **31** como un sólido blanco. (M+H)⁺: 351,3.

Ejemplo 8 - 3-(6-Metoxi-piridin-2-ilmetil)-4-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 35**Esquema 51**

10

Etapa 1 y etapa - 2 Síntesis de azagramina 36

7-Azagramina (5,0 g, 28,53 mmoles), sintetizada a partir de 7-azaindol siguiendo el procedimiento de Robinson (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, pág. 457), se disolvió en THF (90 ml) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. A esta disolución se añadió NaH (1,26 g, 31,5 mmoles 60 % en aceite mineral) en porciones. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó durante 1 hora. La disolución se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió cloruro de triisopropilsililo (6,25 ml, 29,5 mmoles). La mezcla se dejó con agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua fría con hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en sílice usando 5 % de EtOAc/hexanos dando 9,5 g del compuesto **36** como un aceite (rendimiento del 97 %. EM: M + 1 = 332,5).

15

Etapa - 3 Síntesis del compuesto 37

El compuesto **36** (5,0 g, 15,08 mmoles) se disolvió en Et₂O (100 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se añadió t-BuLi (10,0 ml, 16,9 mmoles, 1,7 M en hexanos) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se mantuvo a -78 °C durante 1 hora, y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (1,5 ml, 17 mmoles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 a 3 horas. La mezcla se vertió en agua fría con hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó con cromatografía en sílice usando 20 % de EtOAc/hexanos dando 4,64 g del compuesto **37**, como un aceite (rendimiento del 75 %. EM: M + 1 = 411).

25

Etapa - 4 Síntesis del compuesto 38

El compuesto **37** (1,0 g, 2,43 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml), seguido de ácido 3-tiofenoborónico (625 mg, 4,88 mmoles), KF (850 mg, 8,11 mmoles), Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (39 mg, 0,034 mmoles) y tri-t-butilfosfina (58 mg, 0,29 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (5 % de EtOAc/hexanos) dando 452 mg de aceite, compuesto **38** (rendimiento del 45 %. EM: M + 1 = 414).

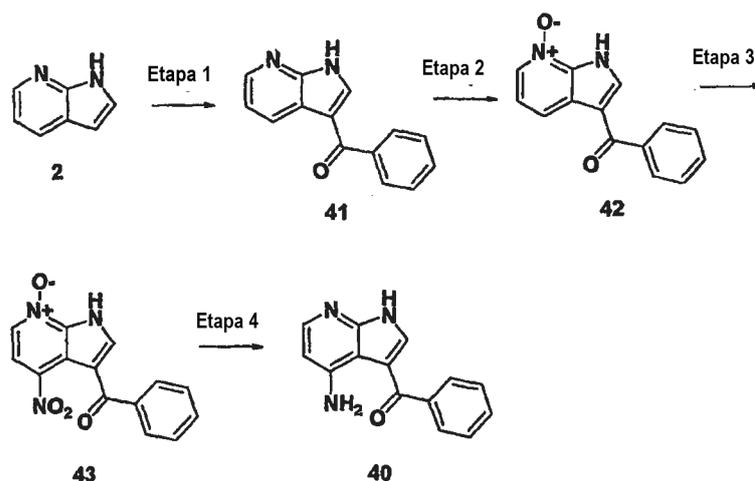
35

Etapa - 5 Síntesis del compuesto 39

El compuesto **38** se disolvió en tolueno (5,0 ml) y se añadió una disolución de cloroformiato de isopropilo (0,36 ml, 0,364 mmoles). La mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente hasta que la CCF indicó la completitud de la reacción (disolución A). En un matraz separado, se disolvió 2-bromo-6-metoxipiridina (169 mg, 0,91 mmoles) en THF y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se añadió n-BuLi (0,58 ml, 0,93 mmoles) y la mezcla se dejó con agitación durante 1,0 hora a -78 °C. A esta disolución a -78 °C se añadió una disolución de CuCN·2LiCl (0,62 ml, 0,364 mmoles, 0,59 M en THF). La mezcla se agitó durante una hora adicional a -78 °C (disolución B). Manteniendo la mezcla de cuprato (disolución B) a -78 °C se añadió la mezcla de cloruro (disolución A). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en una disolución de cloruro de amonio e hidróxido de amonio (4:1) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto **39** como un sólido (rendimiento del 25 %. EM: M+1 = 478).

Etapa - 6 Síntesis de 3-(6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-4-tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 35

El compuesto **39** (75 mg, 0,16 mmoles) se disolvió en THF (5,0 ml) y una disolución de fluoruro de amonio (5,0 ml, 0,5 M en MeOH, 2,5 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó dando un residuo. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con H₂O, salmuera y se secó sobre MgSO₄. La fase orgánica se separó por filtración y se evaporó. Se añadió tolueno (10 ml), la mezcla se evaporó a sequedad. El producto se secó a vacío dando 30 mg del producto **35** (rendimiento del 59,5 %. EM: M + 1 = 322,3).

Ejemplo 9 - Síntesis de (4-amino-1-H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metanona 40**Esquema 52****Etapa 1 - Preparación de 3-benzoyl-7-azaindol 41**

El compuesto **41** se preparó a partir del 7-azaindol **2** usando cloruro de aluminio como se ha descrito previamente para la síntesis del compuesto **25**, sustituyendo el cloruro de *m*-metoxi-benzoilo por cloruro de benzoilo.

Etapa 2 - Preparación del compuesto 42

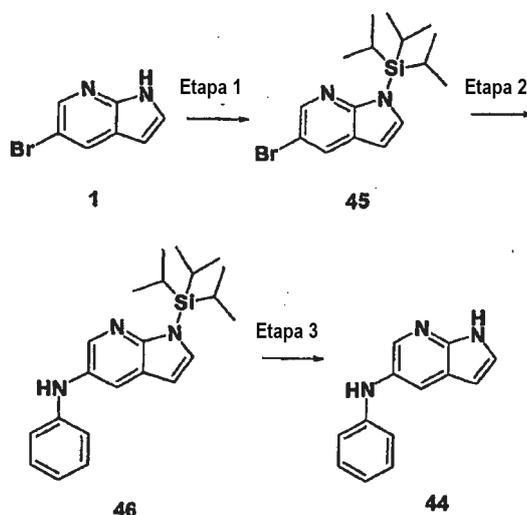
Se disolvió ácido *m*-cloroperbenzoico (1,45 g, 8,40 mmoles) en tetrahidrofurano (THF) (20,0 ml). Se añadió una disolución de 3-benzoyl-7-azaindol **41** (1,00 g, 4,50 mmoles) y THF (40,0 ml) a la reacción gota a gota. Después de varios minutos se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. El precipitado se lavó con THF y se secó proporcionando el compuesto **42** como un polvo blanco (870 mg; M+H=239,2).

Etapa 3 - Preparación del compuesto 43

El compuesto **42** (600,0 mg, 2,518 mmoles) se añadió a ácido nítrico (12,00 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido sulfúrico (1,00 ml) a la reacción lentamente. La reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua con hielo y se formó un precipitado amarillo. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua proporcionando el compuesto **43** como un polvo amarillo (536 mg; M-H=282,1).

Etapa 4 - Preparación del compuesto 40

El compuesto **43** (200 mg, 0,706 mmoles) se disolvió en metanol (40,0 ml) y se añadió níquel Raney (1 g). La mezcla de reacción se agitó sobre un aparato Parr durante 1,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a 20 psi. Se añadió ácido acético (0,500 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se hidrogenó bajo las mismas condiciones durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a sequedad. Se añadió agua al residuo, seguido de hidróxido sódico 2 N. La reacción se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron y se adsorbieron sobre sílice. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida, 4 % de metanol:diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron proporcionando el compuesto **43** como un sólido marrón (29 mg; M+H=238,3).

10 Ejemplo 10: Síntesis de fenil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)amina 44**Esquema 53****Etapa 1 - Preparación del compuesto 45**

El compuesto **1** (500,0 mg, 2,537 mmoles) se disolvió en THF (15,0 ml) en un matraz secado a la llama. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral, (0,102 g, 0,00254 moles). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,591 ml, 2,79 mmoles) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a sequedad a presión reducida proporcionando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida, 100 % de hexanos, proporcionando el compuesto **45** como un sólido cristalino blanco (486 mg).

Etapa 2 - Preparación del compuesto 46

El compuesto **45** (200,6 mg, 0,5676 mmoles) se disolvió en tolueno (11,0 ml) en un matraz secado a la llama bajo una atmósfera de argón. Se añadió anilina (0,200 ml, 2,19 mmoles) a la mezcla de reacción. Se añadieron tri-*t*-butilfosfina (5 mg, 0,02 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5 mg, 0,006 mmoles) y *t*-butóxido de sodio (78,3 mg, 0,815 mmoles) a la reacción. La reacción se calentó a 85 °C durante 24 horas. Por CCF, la reacción estaba incompleta. Anilina (400,0 μ l, 4,390 mmoles), tri-*t*-butilfosfina (10 mg, 0,05 moles), *tert*-butóxido de sodio (170,0 mg, 1,769 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (10,0 mg, 0,011 mmoles). La reacción se calentó a 95 °C durante 18 horas. La reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se redisolvió en acetato de etilo, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, 0 % de acetato de etilo:hexanos al 2 % de acetato de etilo:hexanos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a sequedad proporcionando el compuesto **46** como un aceite marrón (45,7 mg).

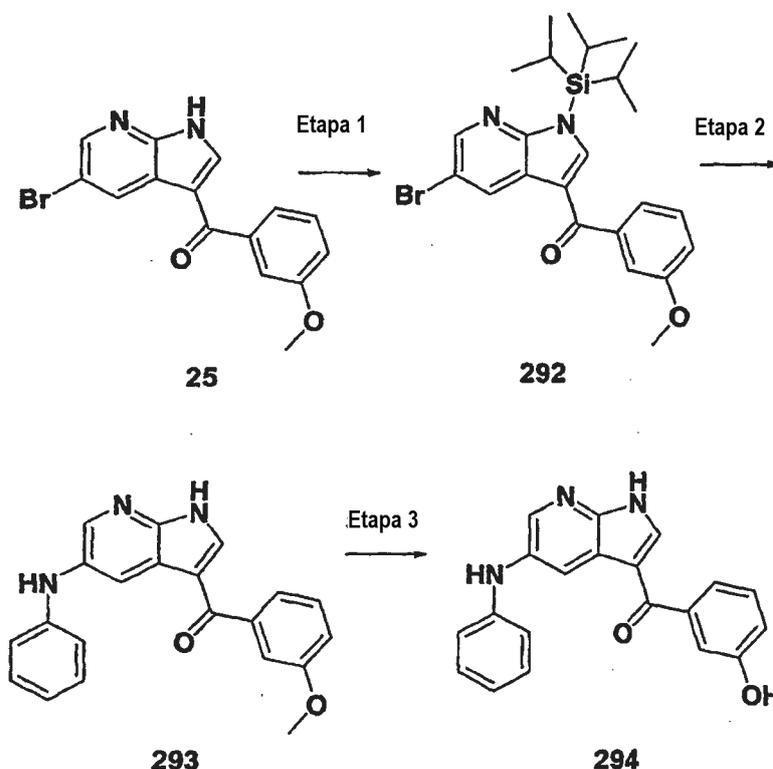
35 Etapa 3 - Preparación del compuesto 44

El compuesto **46** (45,7 mg, 0,125 moles) se disolvió en THF (5,0 ml). Se añadió fluoruro de amonio 0,5 M en metanol (5,0 ml) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La fase

orgánica se extrajo dos veces más con bicarbonato sódico saturado. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a sequedad a presión reducida proporcionando el compuesto **44** como un aceite marrón (16,7 mg; M+H=210,3).

Ejemplo 11: Síntesis de (3-hidroxi-fenil)-(5-aminofenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **294**

5 Esquema 57



Etapa 1 - Preparación de (3-metoxi-fenil)-(5-bromo-1-trisopropilsilil-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **292**

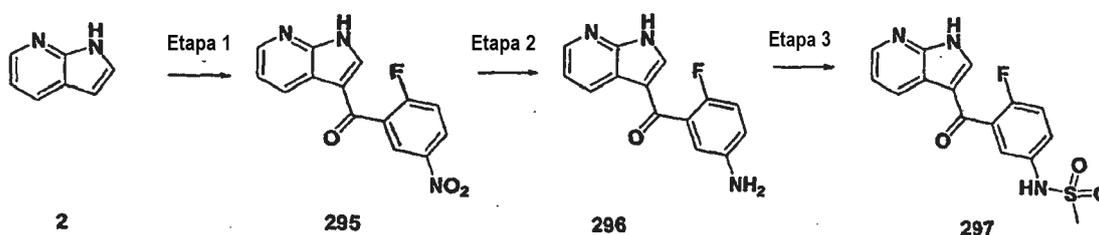
El compuesto **25** (130 mg, 0,39 mmoles) se disolvió en THF (10 ml). La reacción se enfrió a 0 °C. A la reacción se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 157 mg, 0,39 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C. A la reacción se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,091 ml, 0,43 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción estaba incompleta por CCF. La reacción se enfrió a 0 °C. A la reacción se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 157 mg, 0,39 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C. A la reacción se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,091 ml, 0,43 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se concentró a sequedad. La reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado y se lavó dos veces más con bicarbonato sódico saturado. La porción orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró proporcionando un aceite amarillo. El producto deseado **292** se identificó por RMN ¹H.

Etapa 2 - Preparación de (3-metoxi-fenil)-(5-fenilamino-1-H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **293**

El compuesto **292** (135 mg, 0,2769 mmoles) se disolvió en tolueno (4,2 ml), bajo una atmósfera de argón. Se añadieron anilina (0,154 ml, 1,69 mmoles) y *tert*-butóxido de sodio (57,7 mg, 0,60 mmoles) a la reacción. A la reacción se añadió tri-*tert*-butil-fosfina (9,0 mg, 0,040 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (5,0 mg, 0,005 mmoles). La reacción se calentó a 95 °C durante 18 horas. La disolución se concentró a presión reducida. El aceite restante se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La porción acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a sequedad. El residuo se redisolvió en acetato de etilo, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de etapa del 50 % - 60 % de acetato de etilo:hexanos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron a sequedad proporcionando un sólido verde claro. El sólido se lavó con hexanos y se recogió por filtración proporcionando el compuesto **293** como un sólido verde claro (26,6 mg, LR-EM (ESI) [M+H]⁺=344,1.)

Etapa 2 - Preparación de (3-hidroxi-fenil)-(5-fenilamino-1-H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona 294

El compuesto **293** (26,6 mg, 0,079 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (0,3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó con el tiempo, entonces se añadió cloruro de metileno (10 ml), seguido de tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (0,6 ml). La reacción se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (10 ml), se concentró a presión reducida y se extrajo con salmuera y acetato de etilo. La porción orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a sequedad proporcionando un sólido amarillo. El material se purificó por CCF prep (5 % de metanol: cloruro de metileno). Se raspó la banda apropiada y el compuesto eluyó de la sílice con acetato de etilo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró proporcionando el compuesto **294** como un sólido amarillo como se identificó por RMN ¹H y EM (1,2 mg, LR-EM (ESI) [M+H]⁺=330,1).

Ejemplo 12: Síntesis de N-[4-fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida 297**Esquema - XXXX****Etapa 1 - (2-Fluoro-5-nitro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona 295**

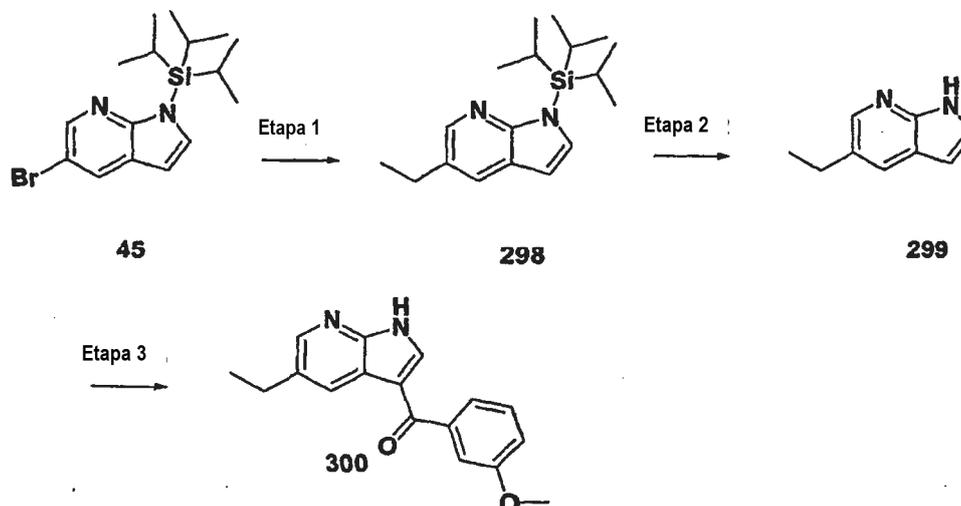
Se disolvió ácido 3-fluoro-5-nitrobenzoico (2,00 g, 10,8 mmoles) en cloruro de tionilo (20,0 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y se concentró proporcionando un sólido blanco que se secó a vacío durante la noche. El compuesto **2** (512 mg, 4,33 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (10,0 ml), bajo una atmósfera de argón, y se añadió tricloruro de aluminio (2,85 g, 21,4 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El cloruro de 3-fluoro-5-nitrobenzoílo formado anteriormente se disolvió en cloruro de metileno (10,0 ml) y se añadió a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La porción orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con 40 % - 50 % de acetato de etilo:hexanos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron proporcionando el compuesto **295** como un sólido blanco caracterizado por EM y RMN ¹H (139 mg, LR-EM (ESI) [M+H]⁺=286,1).

Etapa 2 - (2-Fluoro-5-amino-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona 296

El compuesto **295** (130 mg, 0,46 mmoles) se suspendió en ácido clorhídrico 6 M (10,0 ml) y etanol (5,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano (5,0 ml) para disolver completamente el compuesto. Se añadió hierro (229 mg) a la mezcla y la reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. Las porciones orgánicas se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se adsorbieron sobre sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando 3 % de metanol:diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron proporcionando el compuesto **296** como un sólido blanco puro caracterizado por EM y RMN ¹H (33,9 mg, LR-EM (ESI) [M+H]⁺=256,1, [M-H]⁻=254,1).

Etapa 3 - N-[4-Fluoro-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida 297

El compuesto **296** (33,9 mg, 0,133 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2,00 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadieron carbonato de potasio (22,9 mg, 0,166 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,0113 ml, 0,146 mmoles) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida. La reacción se extrajo con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. Las porciones orgánicas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el filtrado se purificó por CCF prep usando 5 % de metanol:cloruro de metileno. El gel de sílice se raspó la banda apropiada y se extrajo con acetato de etilo. La disolución se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto **297** caracterizado por EM y RMN ¹H. La RMN ¹H en d₆-DMSO identificó el producto como claramente sulfonilado sobre el fenilamino en vez del nitrógeno de pirrolo (1,0 mg, LR-EM (ESI) [M+H]⁺=334,0, [M-H]⁻=332,1).

Ejemplo 13 - Síntesis de (5-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-(3-metoxi-fenil)-metanona 298**Esquema XX****Etapa - 1 - Síntesis del compuesto de fórmula 298**

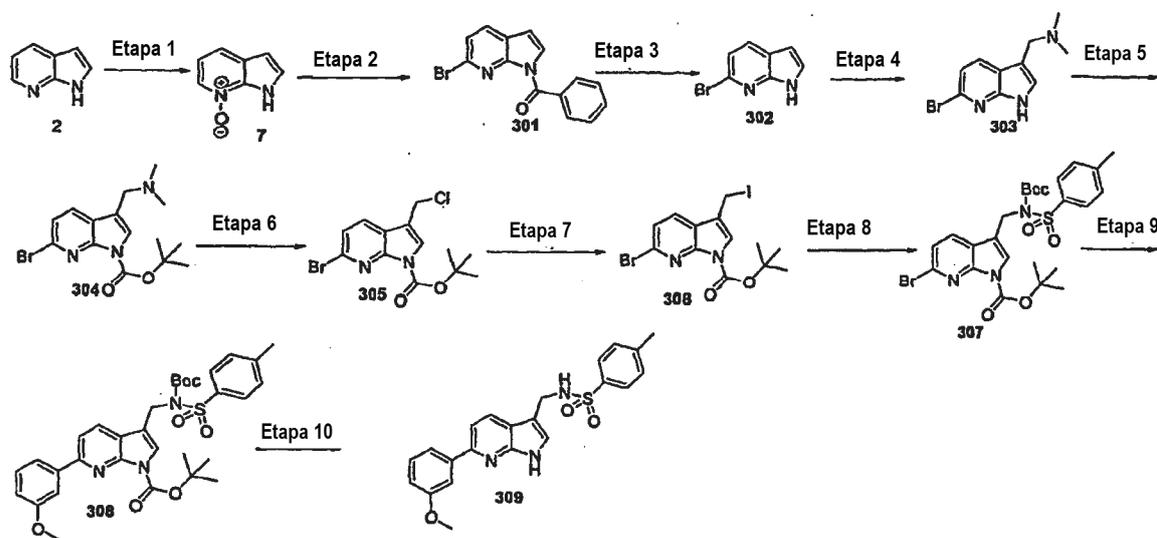
- 5 En un matraz redondo, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió PdCl₂(dppf) (0,04 g, 0,05 mmoles) a tolueno (10 ml), seguido de la adición de una disolución del compuesto **45** (0,3 g, 0,8 mmoles) en tolueno (1 ml). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una disolución de 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF (3,4 ml, 3,0 mmoles). La mezcla se agitó durante una hora a 60 °C y 30 minutos a 90 °C.
- 10 Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadieron agua con hielo y ácido cítrico 0,1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se lavaron con salmuera, se decoloraron con carbono activo, se filtraron a través de Celite, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto deseado **298** se identificó por RMN ¹H y se usó sin más purificación (218 mg, 0,72 mmoles).

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto de fórmula 299

- 15 En un matraz redondo, bajo una atmósfera de nitrógeno, el compuesto **298** (218 mg, 0,72 mmoles) se disolvió en THF (10 ml), seguido de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio (226 mg, 0,86 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando 90:10 de hexano:acetato de etilo. El producto **299** (86 mg, 0,59 mmoles) se identificó por EM y RMN ¹H. LR-EM (ESI⁺): (M+H⁺)⁺ = 147,2.
- 20

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto de fórmula 300

- 25 En un matraz redondo, bajo una atmósfera de nitrógeno, el compuesto **299** (86 mg, 0,59 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), seguido de la adición de cloruro de aluminio (0,4 g, 3 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió gota a gota cloruro de 3-metoxi-benzoílo (0,21 ml, 1,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora adicional. La reacción se inactivó con metanol a 0 °C y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua, HCl 0,1 N y salmuera. Las porciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente del 40-70 % de acetato de etilo:hexano. El producto **300** (72,4 mg, 0,24 mmoles) se identificó por EM y RMN ¹H. (ESI⁺): (M+H⁺)⁺ = 281,1.
- 30

Ejemplo - 14 Síntesis de N-[6-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-4-metil-bencenosulfonamida 310**Etapa - 1 - Síntesis del compuesto 7**

- 5 El compuesto 7 se sintetizó haciendo reaccionar 7-azaindol con 85 % de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico en un disolvente (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano) normalmente a temperatura ambiente durante 1-4 horas como se ha descrito (Schneller y Luo, J. Org. Chem., 1980, 45, 4045). El sólido resultante puede recogerse por filtración y lavarse con éter etílico. El sólido puede suspenderse en agua y basificarse con una base acuosa (por ejemplo, carbonato de potasio). Tras enfriarse, el precipitado puede recogerse por filtración y purificarse mediante medios convencionales (por ejemplo, recristalización) proporcionando el compuesto 7.

Etapa - 2 - Síntesis del compuesto 301

El compuesto 301 se sintetizó a partir del compuesto 7 siguiendo el procedimiento bibliográfico (Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y.; SYNTBF; Synthesis; EN; 7; 1992; 661-663).

Etapa - 3 - Síntesis del compuesto 302

- 15 El compuesto 302 se sintetizó a partir del compuesto 2 siguiendo el procedimiento bibliográfico (Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y.; SYNTBF; Synthesis; EN; 7; 1992; 661-663).

Etapa - 4 - Síntesis del compuesto 303

El compuesto 303 se sintetizó a partir del compuesto 302 siguiendo el procedimiento bibliográfico (Robinson, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, pág. 457).

Etapa - 5 - Síntesis del compuesto 304

- 25 El compuesto 304, en el que P es un grupo protector, se sintetizó haciendo reaccionar el compuesto 303 con una base (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente (por ejemplo, THF), seguido de un reactivo apropiado (P-X, por ejemplo, cloruro de triisopropilsililo) para la introducción de un grupo protector. La reacción se dejó avanzar, normalmente a temperatura ambiente, durante 8-12 horas y el producto deseado se aisló mediante procedimientos convencionales (por ejemplo, extracción y cromatografía en columna de gel de sílice) (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 1981).

Etapa - 6 - Síntesis del compuesto 305

- 30 El compuesto 305 se sintetizó a partir de la reacción del compuesto 5 con cloroformiato de isopropilo (o cloroformiato de etilo) a temperatura ambiente en tolueno dando un producto intermedio de 3-clorometilo. El producto se aisló siguiendo el procedimiento convencional (extinción con salmuera fría en hielo, procesamiento y purificación por cromatografía en gel de sílice).

Etapa - 7 - Síntesis del compuesto 306

El compuesto 306 se preparó a partir del compuesto 305 mediante la adición de yoduro de sodio en acetona a 60 °C. Después de varias horas, normalmente 4 horas, la mezcla se concentró a sequedad. El producto resultante que se

obtuvo se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa - 8 - Síntesis del compuesto 307

El compuesto **307** se preparó a partir de compuesto **306** y adición de sulfonamida protegida con Boc, desprotonación usando una base fuerte (por ejemplo, NaH, BuLi) en DMF y se agitó durante normalmente 2-3 horas. El producto se aisló siguiendo el procedimiento convencional (extinción con salmuera fría en hielo, procesamiento y purificación por cromatografía en gel de sílice).

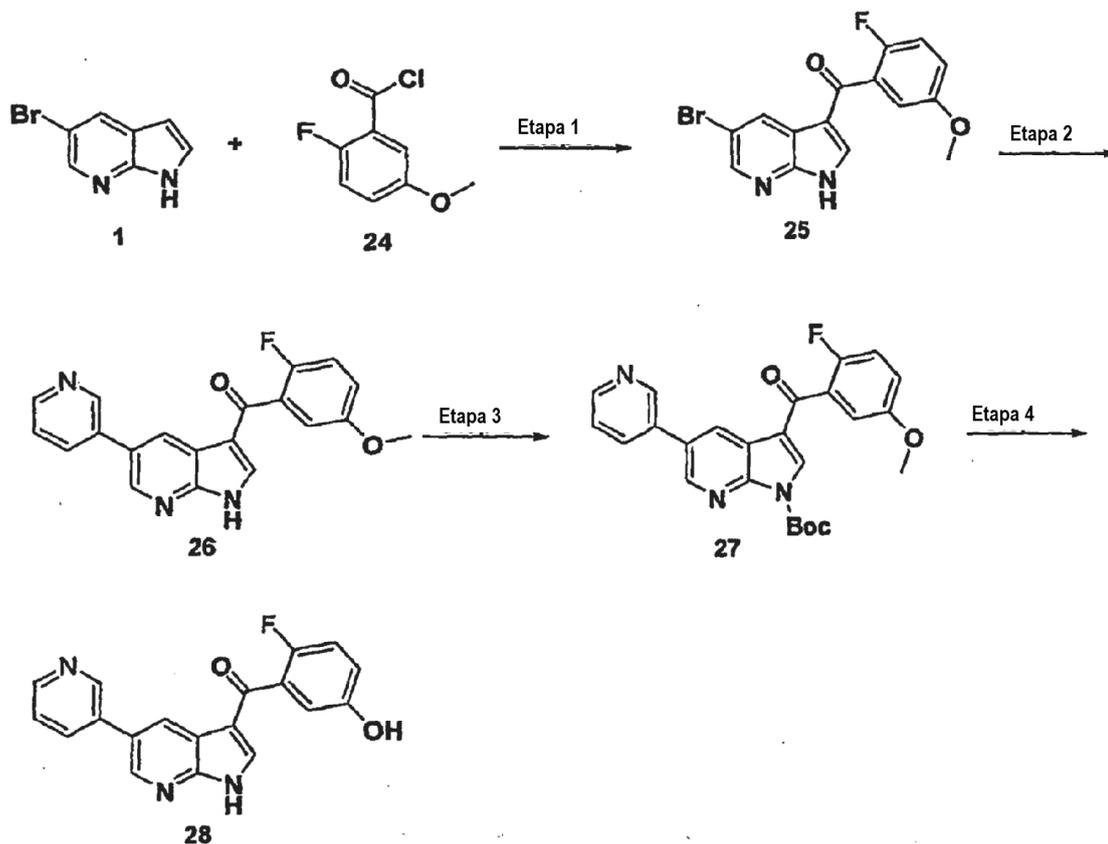
Etapa - 9 - Síntesis del compuesto 308

El compuesto **308** se sintetizó a partir del compuesto **307** bajo condiciones de reacción de Suzuki usando ácidos aril- o heteroaril-borónicos (por ejemplo, ácido 3-metoxifenilborónico, ácidos fenilborónicos), en presencia de un catalizador (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄). El producto se aisló siguiendo el procedimiento convencional (extinción con salmuera fría en hielo, procesamiento y purificación por cromatografía en gel de sílice) como se describe por Allegretti, M. y col., Synlett 2001; 5, 609.

Etapa - 10 - Síntesis del compuesto 309

El compuesto **309** se preparó a partir del compuesto **308** mediante la adición de un ácido (por ejemplo, HCl, TFA) en diclorometano a temperatura ambiente, normalmente durante 3-4 horas. El ácido se elimina a vacío.

Ejemplo - 15 Síntesis de (2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-(5-piridin-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona 314



Etapa 1 - Preparación de 311

En un matraz redondo se añadió cloruro de aluminio (11,0 g, 0,0825 moles) y CH₂Cl₂ (100,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromo-7-azaindol **1** (2,4 g, 0,12 moles) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25 °C, tras lo cual se añadió cloruro de 2-fluoro-5-metoxibenzoilo **310** (3,6 g, 0,019 moles, 2,5 equiv). La reacción continuó agitándose durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema de disolventes de 70:30 de hexano/EtOAc dando el compuesto **311**. El producto **311** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 349.

Etapa 2 - Preparación de 312

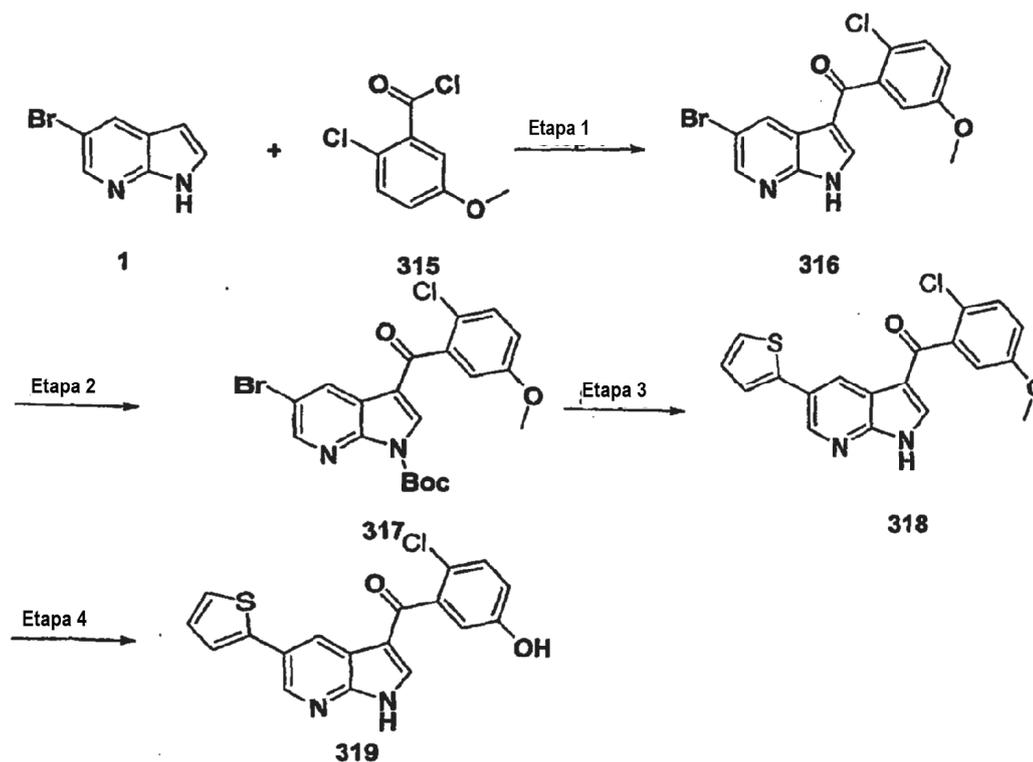
A un tubo a alta presión se añadió el compuesto **311** (300,0 mg, 0,67 mmoles) y ácido 3-piridilborónico (400 mg, 3,25 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (100,0 mg, 0,087 mmoles) y carbonato de potasio (1,92 g, 13,9 mmoles) y acetonitrilo (60,0 ml) y agua (28,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 170 Celsius durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto **312**.

Etapa 3 - Preparación de 313.

En un matraz redondo se añadió el compuesto **312** (250 mg, 0,72 mmoles) y THF (10,0 ml) bajo nitrógeno, seguido de la adición de hidruro de sodio (43,0 mg, 1,1 mmoles). Después de agitar durante 15 min a 25 °C, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (310 mg, 1,4 moles) a la mezcla de reacción. 30 min después, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se concentró dando el producto **313**. El producto deseado se llevó más adelante sin más purificación. La identidad del producto **313** se identificó por RMN ¹H.

Etapa 4 - Preparación de 314.

En un matraz redondo se añadió el compuesto **313** (470,0 mg, 1,05 mmoles) y CH₂Cl₂ (40,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tribromuro de boro en heptano (1,0 M, 3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. A continuación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto deseado **314** (210 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (M+H⁺) 334,2.

Ejemplo 16 - Síntesis de (2-cloro-5-hidroxi-fenil)-(5-tiofen-2-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona 319**Etapa 1 - Preparación de 316**

En un matraz redondo se añadió cloruro de aluminio (2,8 mg, 21 mmoles) y CH₂Cl₂ (25,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromo-7-azaindole **1** (0,59 g, 3,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 25 °C, tras lo cual se añadió cloruro de 2-cloro-5-metoxibenzoílo **315** (0,63 g, 3,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). La reacción continuó con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto deseado se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un sistema de disolventes de 70:30 de hexano/EtOAc dando el compuesto **316** (400,0 mg). El producto **316** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI⁺): (M+H⁺) 367.

Etapa 2 - Preparación de 317

5 En un matraz redondo se añadió el compuesto **316** (300,0 mg, 0,82 mmoles) y THF (10,0 ml) bajo nitrógeno, seguido de la adición de hidruro de sodio (60,0 mg, 1,5 mmoles). Después de agitar durante 15 min a 25 °C, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (240,0 mg, 1,1 moles) a la mezcla de reacción. 30 min después, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se concentró dando el producto **317**. El producto deseado se llevó más adelante sin más purificación. La identidad del producto **317** se identificó por RMN ¹H.

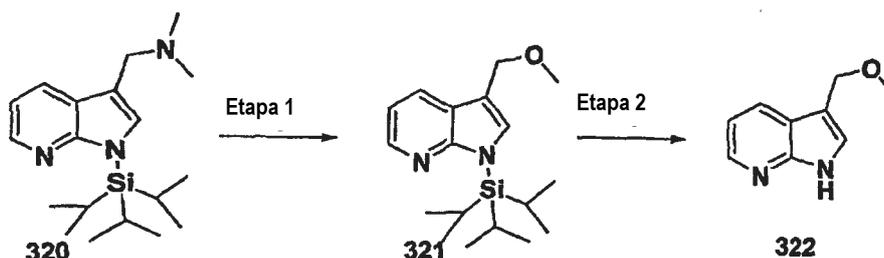
Etapa 2 - Preparación de 318

10 En un matraz redondo se añadió el compuesto **317** (70,0 mg, 0,15 mmoles) y ácido 2-tiofenoborónico (24,0 mg, 0,19 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10,0 mg, 0,0087 mmoles) y carbonato de potasio (138,0 mg, 1,0 mmol) y THF (15,0 ml) y agua (5,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 Celsius durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto **318**.

Etapa 4 - Preparación de 319

15 En un matraz redondo se añadió el compuesto **318** (25,0 mg, 0,068 mmoles) y CH₂Cl₂ (5,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió tribromuro de boro en heptano (1,0 M, 3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó a continuación con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto deseado **319** (5,0 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. El producto **319** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 355.

20

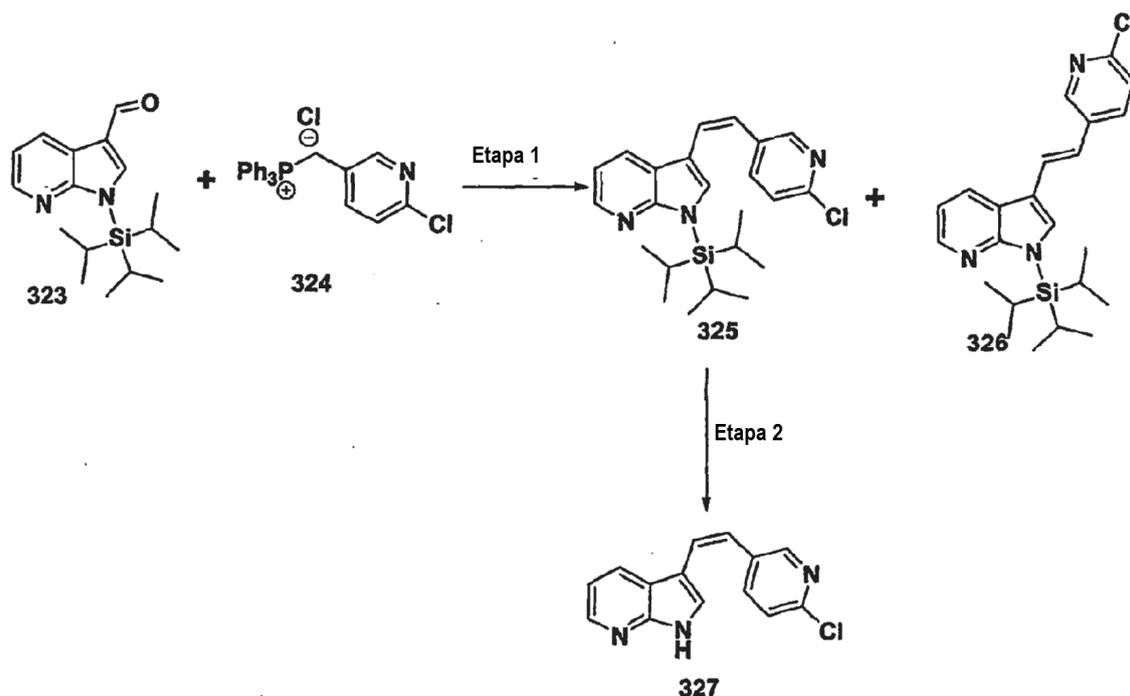
Ejemplo 17 - Síntesis de 3-metoximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 322*Etapa 1 - Preparación de 321*

25 En un matraz redondo se añadió el compuesto **320** (1,2 g, 3,5 mmoles), que se preparó mediante la reacción del compuesto **10** con cloruro de tri-isopropilsililo en condiciones básicas, y tolueno (10,0 ml) y cloroformato de isopropilo (1,0 M en tolueno, 3,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La concentración y purificación usando CH₂Cl₂/MeOH (100:1) dio el compuesto **321**. El producto **321** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 319.

Etapa 2 - Preparación de 322

30 En un matraz redondo se añadió el compuesto **321** (20,0 mg, 0,063 mmoles) y fluoruro de tetra-n-butilamonio (18,0 mg, 0,069) y THF (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Concentración y purificación con placa de CCF preparativa dio el producto **322**. El producto **322** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 163.

Ejemplo - 18 Síntesis de 3-[(Z)-2-6-cloro-piridin-3-il]-vinil]-1Hpirrolo[2,3-b]piridina 327



Etapa 1 - Preparación de 325

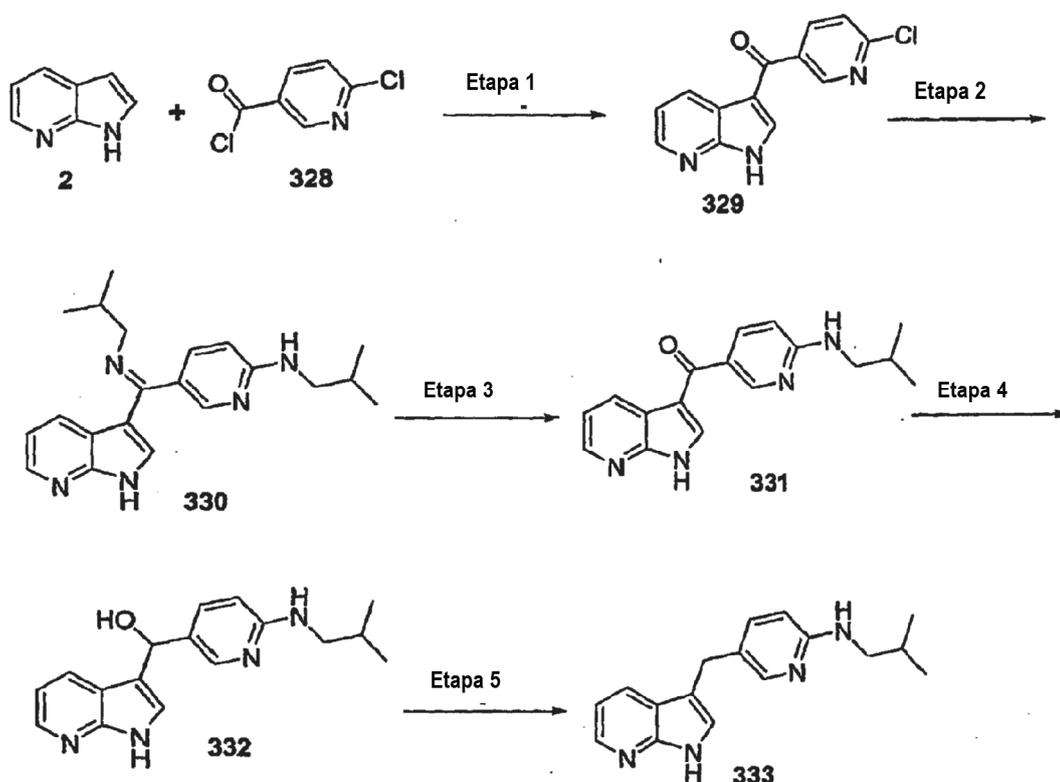
5 En un matraz redondo se añadió sal **324** (650,0 mg, 1,5 mmoles) y THF (30,0 ml) y t-butoxido de potasio (180,0 mg, 1,6 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora dando Yelid. En la disolución de Yelid se añadió el compuesto **323** (256,0 mg, 0,85 mmoles). Después de agitar a 60 Celsius durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó con Biotage dando una mezcla del compuesto **325** y **326** (290 mg). La mezcla se separó con Placas de CCF preparativa.

10 Etapa 2 - Preparación de 327

En un matraz redondo se añadió el compuesto **325** (28,0 mg, 0,0068 mmoles) y THF (2,0 ml) y fluoruro de tetra-n-butilamonio (21,0 mg, 0,082 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se concentró y se purificó con Biotage dando el compuesto **327**. El producto **327** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 256.

15

Ejemplo 19 Síntesis de isobutil-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina 333

*Etapa 1 - Preparación de 329*

5 En un matraz redondo se añadió cloruro de aluminio (30,0 g, 0,225 moles) y cloruro de metileno (350,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió 7-azaindol **2** (5,0 g, 0,042 moles) en cloruro de metileno (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70,0 minutos, seguido de la adición del compuesto **328** (9,9 g, 0,056 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió en disolución diluida de HCl y se extrajo con EtOAc. El sólido en fase acuosa se filtró y se secó dando la mayoría del producto **329** (8 g). La fase orgánica se secó y se concentró proporcionando otra porción del producto **329** (2 g). El producto **329** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 258.

Etapa 2 - Preparación de 330

15 En un matraz redondo se añadió el compuesto **329** (128,0 mg, 0,50 mmoles) e isobutilamina (3,0 g, 0,041 moles). La mezcla de reacción se calentó a 180 Celsius durante la noche. La concentración y purificación por Biotage proporcionó el compuesto **330** (60 mg). El producto **330** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 350.

Etapa 3 - Preparación de 331

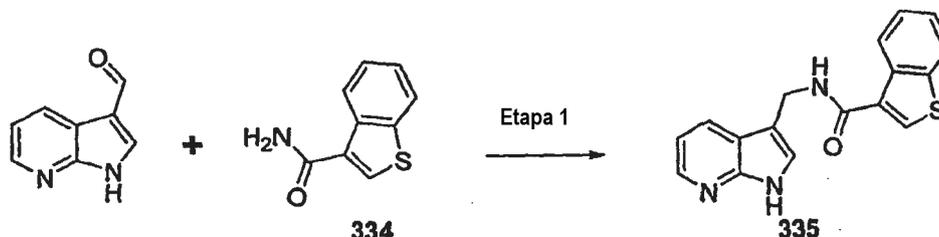
20 En un matraz redondo se añadió el compuesto **330** (50,0 mg, 0,14 mmoles) y ácido acético (3,0 ml) y agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se basificó con carbonato de potasio a pH = 9, y a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto **331**. El producto **331** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 295.

Etapa 4 - Preparación de 332

25 En un matraz redondo se añadió el compuesto **331** (100,0 mg, 0,34 mmoles) y tetrahidroaluminato de litio (39 mg, 1,0 mmol) y THF (10,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 Celsius durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió Na₂SO₄·10H₂O. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto **332**. El producto **332** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 297.

Etapa 5 - Preparación de 333

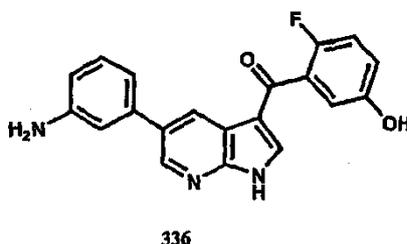
En un matraz redondo se añadió el compuesto **332** (13,0 mg, 0,044 mmoles) y ácido trifluoroacético (1,5 ml) y trietilsilano (1,0 ml) y cloruro de metileno (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 2 horas. La concentración y purificación proporcionó el producto **333**. El producto **333** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 281.

Ejemplo 20 Síntesis de (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amida del ácido benzo[b]tiofeno-3-carboxílico 335

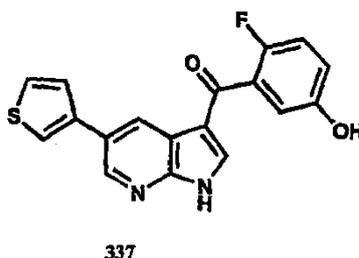
etapa 1

Etapa 1 - Preparación de 335

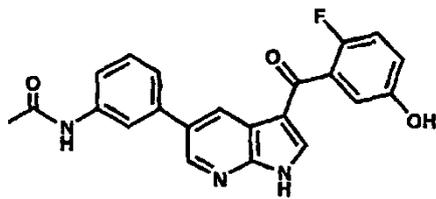
10 En un matraz redondo se añadió azaindol-3-carboxaldehído (106,0 mg, 0,73 mmoles) y amida **334** (300,0 mg, 1,7 mmoles) y trietilsilano (0,12 ml, 0,75 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,06 ml, 0,8 mmoles) y tolueno (5,0 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. A continuación, la fase orgánica se secó, se concentró y se purificó con Biotage dando el producto **335**. El producto **335** se identificó por EM/CL y RMN ¹H. LR-EM (ESI+): (M+H⁺) 281.

15 Ejemplo 21 - [5-(3-amino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-metanona 336

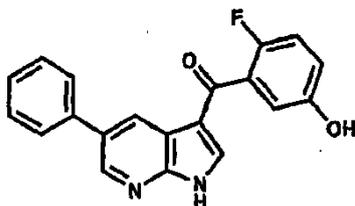
El compuesto **336** se preparó como se describe en el Ejemplo 15 sustituyendo el ácido 3-piridin-borónico por ácido 3-aminofenilborónico. EM (M+1) = 348,3.

Ejemplo 22 [5-(3-Tienil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-metanona 337

20 El compuesto **337** se preparó como se describe en el Ejemplo 15 sustituyendo el ácido 3-piridinborónico por ácido 3-tienilborónico. EM (M+1) =339,4.

Ejemplo 23 [5-(3-Acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-metanona 338**338**

El compuesto **338** se preparó como se describe en el Ejemplo **15** sustituyendo el ácido 3-piridinborónico por ácido 3-acetamidofenilborónico. EM (M+1) =390,4.

5 Ejemplo 24 [5-1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-metanona 338**339**

El compuesto **338** se preparó como se describe en el Ejemplo **15** sustituyendo el ácido 3-piridinborónico por ácido fenilborónico. EM (M+1) = 333,3.

Tabla 1**Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$**

Estructura	pm
	338,405
	281,318
	251,288
	230,216
	297,384

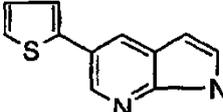
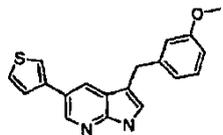
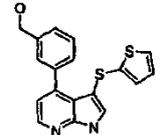
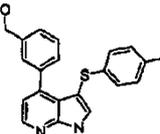
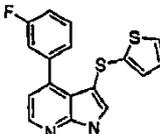
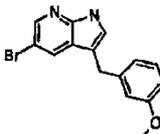
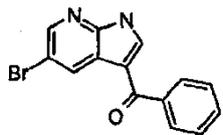
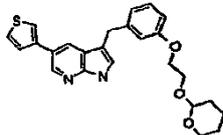
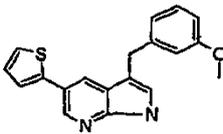
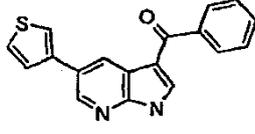
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	pm
	319,794
	237,261
	272,327
	301,368
	401,671
	436,511
	261,283
	439,56
	353,804
	343,449

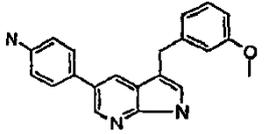
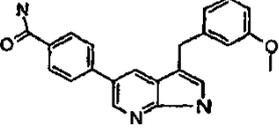
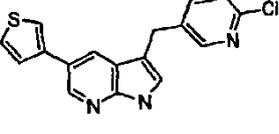
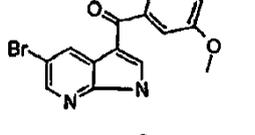
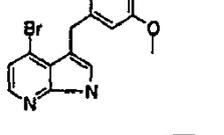
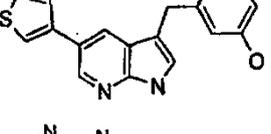
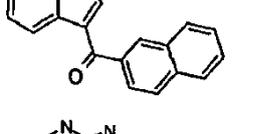
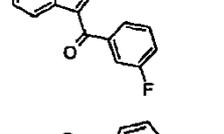
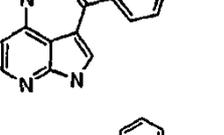
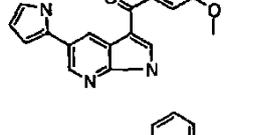
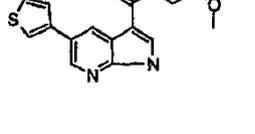
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	200,264
	320,414
	338,454
	346,452
	326,418
	317,185
	301,142
	434,557
	320,414
	304,372

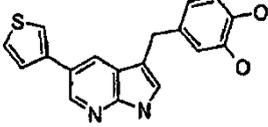
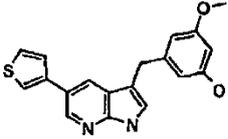
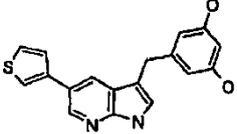
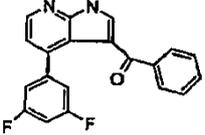
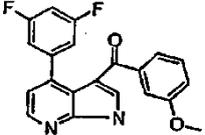
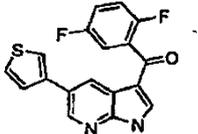
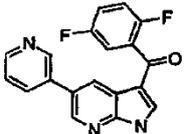
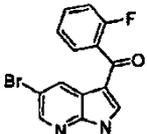
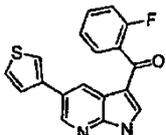
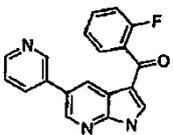
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	pm
	329,401
	357,411
	325,822
	331,168
	317,185
	3-(5-Tiofen-3-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-fenol 306,388
	272,306
	240,236
	237,261
	317,346
	334,398

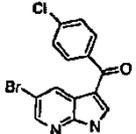
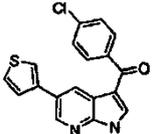
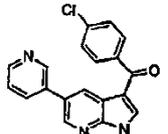
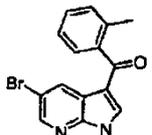
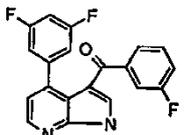
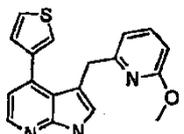
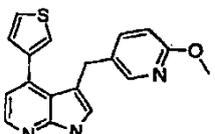
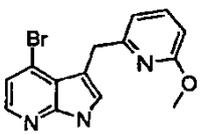
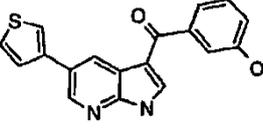
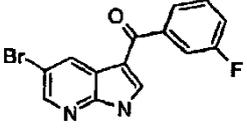
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	322,387
	336,413
	322,387
	334,324
	364,35
	340,352
	335,312
	319,132
	322,362
	317,322

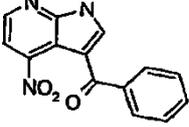
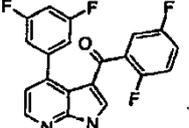
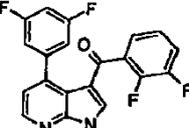
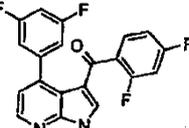
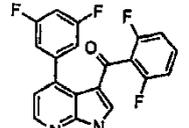
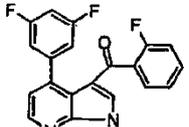
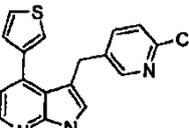
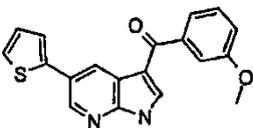
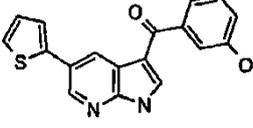
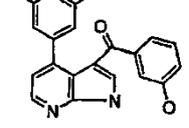
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	335,587
	338,817
	333,777
	315,169
	352,314
	321,402
	321,402
	318,173
	320,371
	319,132

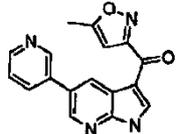
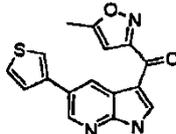
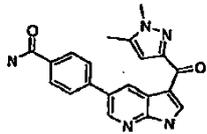
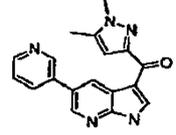
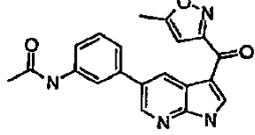
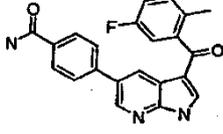
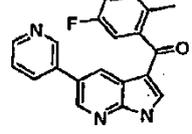
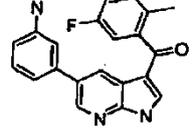
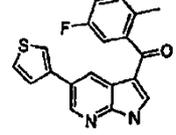
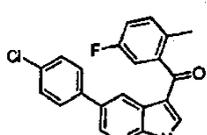
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	267,243
	370,304
	370,304
	370,304
	370,304
	352,314
	325,822
	334,398
	320,371
	350,323

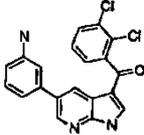
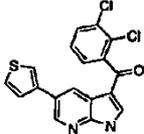
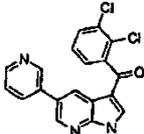
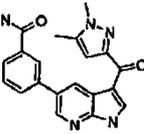
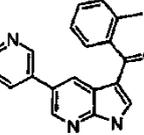
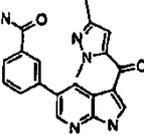
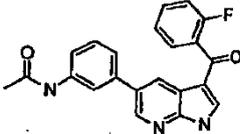
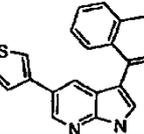
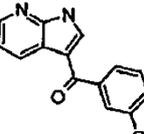
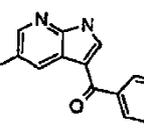
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	304,308
	309,348
	359,387
	317,35
	360,371
	373,385
	331,349
	345,375
	336,389
	364,806

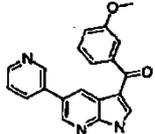
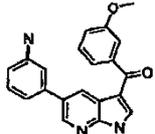
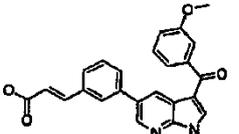
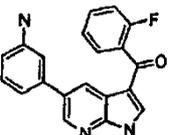
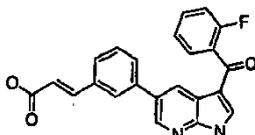
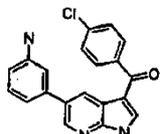
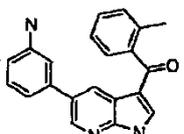
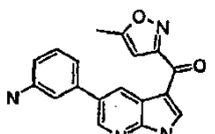
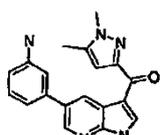
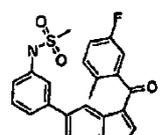
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	382,249
	373,262
	368,222
	359,387
	313,358
	359,387
	373,385
	318,399
	238,245
	317,141

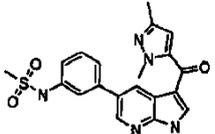
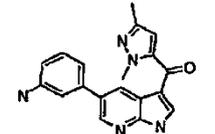
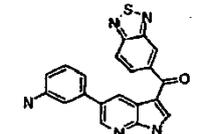
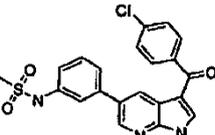
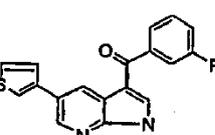
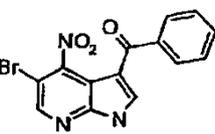
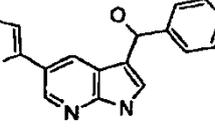
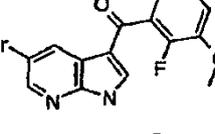
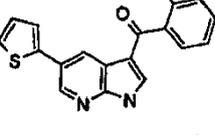
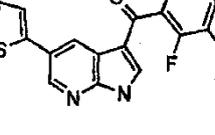
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	329,358
	343,384
	398,416
	331,349
	386,38
	347,804
	327,385
	318,335
	331,377
	423,466

(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	409,468
	331,377
	371,423
	425,894
	322,362
	346,139
	322,387
	349,158
	320,371
	352,388

(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	pm
	352,388
	338,361
	338,361
	359,387
	322,391
	355,395
	410,259
	399,433
	426,455
	449,513

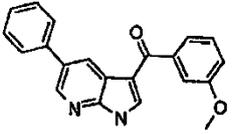
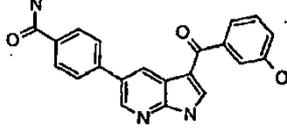
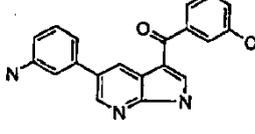
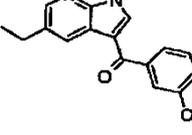
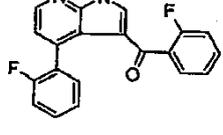
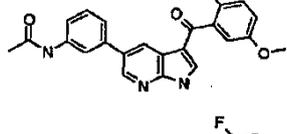
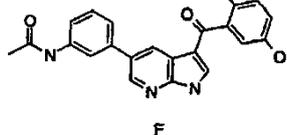
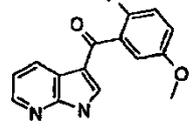
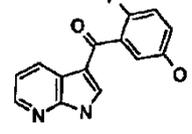
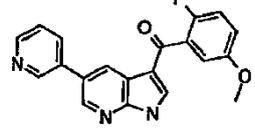
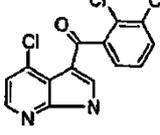
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	371,394
	359,359
	437,281
	373,366
	386,409
	375,814
	272,69
	356,807
	334,398
	320,371

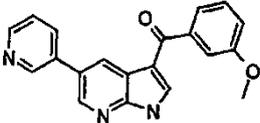
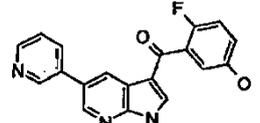
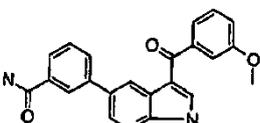
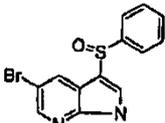
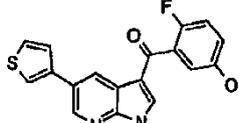
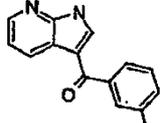
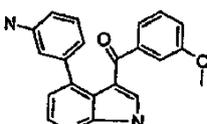
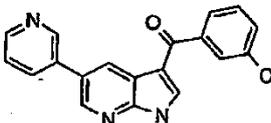
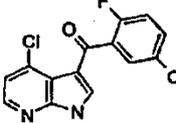
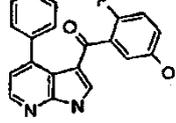
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $Cl_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	328,369
	357,367
	329,358
	266,299
	334,324
	403,411
	389,384
	270,262
	256,235
	347,348
	325,581

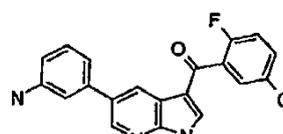
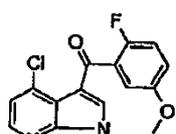
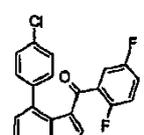
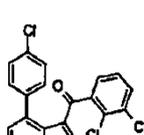
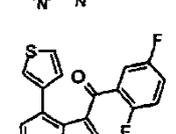
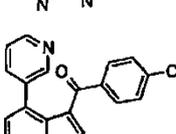
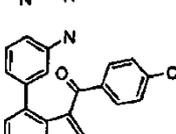
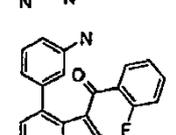
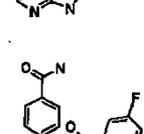
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	329,358
	333,321
	371,394
	321,197
	338,361
	237,261
	343,3843
	315,3307
	290,6802
	332,3327

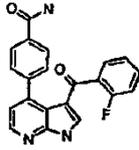
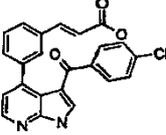
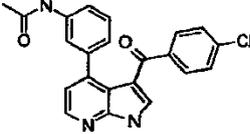
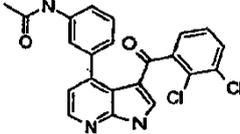
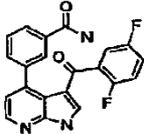
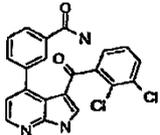
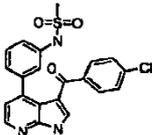
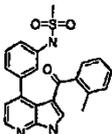
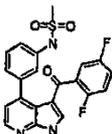
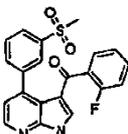
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	347,3476
	304,707
	368,7689
	401,6789
	340,352
	333,7768
	347,8036
	331,3486
	355,3953
	377,3487

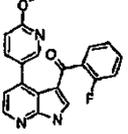
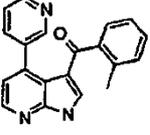
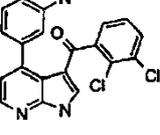
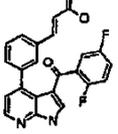
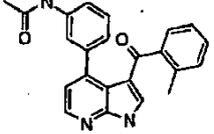
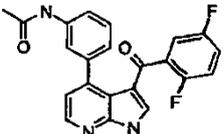
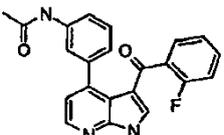
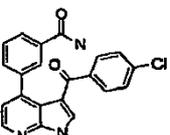
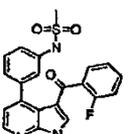
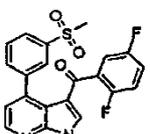
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	359,3586
	402,8355
	389,8404
	424,2855
	377,3487
	410,2587
	425,8944
	405,4761
	427,4295
	394,4245

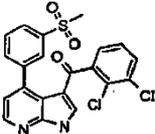
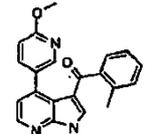
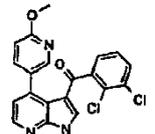
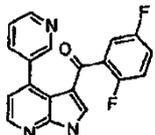
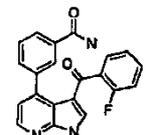
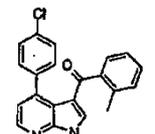
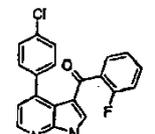
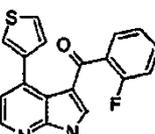
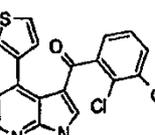
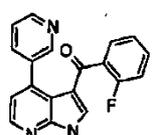
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	347,3476
	313,3585
	382,2487
	404,3706
	369,4221
	391,3755
	373,3854
	375,8136
	409,4394
	412,4146

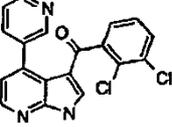
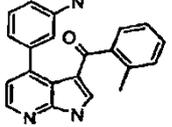
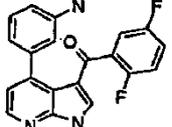
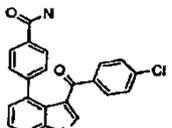
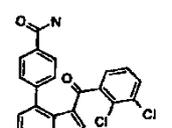
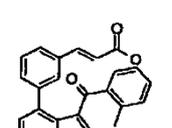
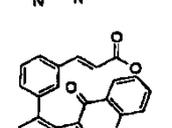
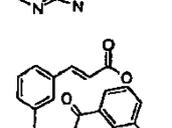
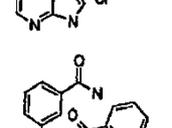
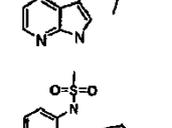
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	445,3246
	343,3843
	398,2477
	335,3119
	359,3586
	346,8155
	350,7788
	322,3619
	373,262
	317,3218

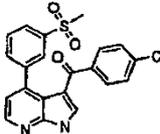
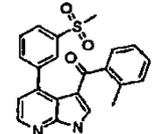
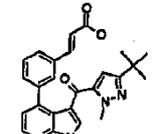
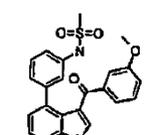
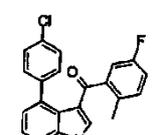
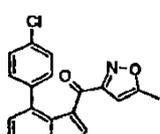
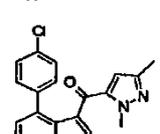
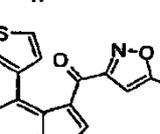
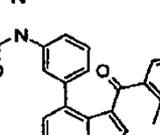
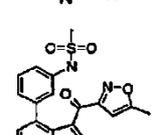
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	368,2219
	327,3853
	349,3387
	375,8136
	410,2587
	382,4172
	386,3805
	437,2806
	355,3953
	460,3395

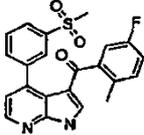
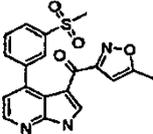
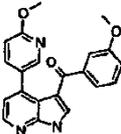
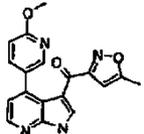
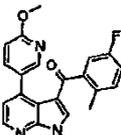
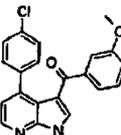
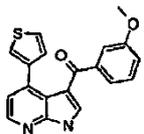
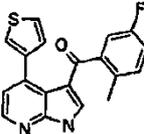
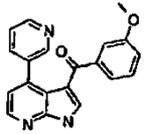
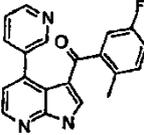
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	410,8795
	390,4612
	428,4896
	421,4751
	364,8056
	337,7648
	350,8075
	309,3479
	387,4122
	396,4254

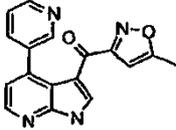
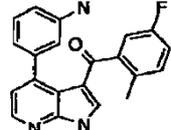
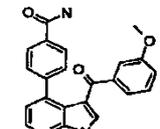
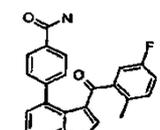
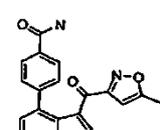
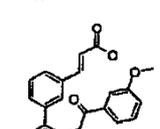
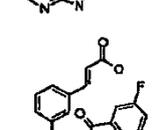
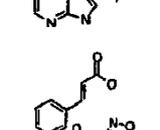
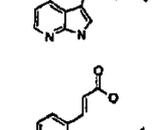
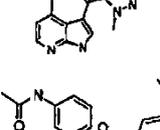
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	408,4513
	381,4105
	359,3833
	334,3336
	361,3744
	362,8145
	334,3976
	336,3887
	329,3575
	331,3486

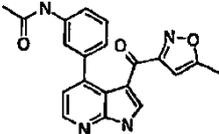
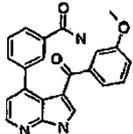
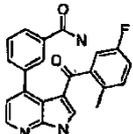
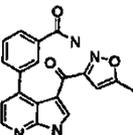
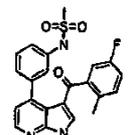
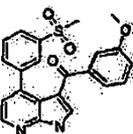
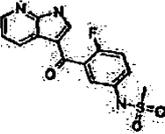
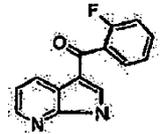
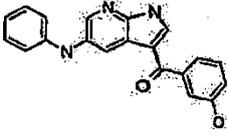
(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	μm
	304,3078
	345,3754
	371,3943
	373,3854
	346,3446
	398,4162
	400,4073
	373,3665
	386,4092
	385,4211

(continuación)

Compuestos a modo de ejemplo activos sobre Ret con $CI_{50} \leq 10 \mu M$

Estructura	pm
	360,3714
	371,3943
	373,3854
	346,3446
	423,4662
	406,4602
	333,3418
	240,2381
	329,3575

Todas las patentes y otras referencias citadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en la materia a la que se refiere la invención.

5 Un experto en la materia apreciaría fácilmente que la presente invención está bien adaptada para obtener los fines y ventajas mencionados, además de los inherentes en este respecto. Cambios en los mismos y otros usos se les ocurrirán a los expertos en la materia, que están definidos por el alcance de las reivindicaciones.

Será rápidamente evidente para un experto en la materia que pueden hacerse sustituciones y modificaciones variables a la invención desvelada en el presente documento sin apartarse del ámbito de la invención.

5 La invención descrita ilustrativamente en el presente documento adecuadamente puede ponerse en práctica en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no sean específicamente desvelados en el presente documento. Así, por ejemplo, en cada caso en el presente documento cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede sustituirse con cualquiera de los otros dos términos. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del ámbito de la invención reivindicada.

10 Además, cuando se describen características o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush u otras agrupaciones de alternativas, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe así en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush u otro grupo.

15 Por tanto, a menos que se indique lo contrario, cuando se proporcionan diversos valores numéricos para las realizaciones, se describen realizaciones adicionales tomando 2 valores diferentes cualesquiera como puntos extremos de un intervalo.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> PLEXXIKON, INC.
- 20 <120> COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA EL DESARROLLO DE MODULADORES DE RET
- <130> 039363-1904
- 25 <140> PCT/US04/042470
- <141> 17-12-2004
- <150> 60/558.581
- <151> 31-03-2004
- 30 <150> 60/531.281
- <151> 19-12-2003
- <160> 89
- 35 <170> PatentIn Ver. 3.3
- <210> 1
- <211> 44
- <212> ADN
- 40 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
- 45 <400> 1
- cactgttatc acaaattcgc acataaacgg ccgatttctt ctgc 44
- <210> 2
- <211> 44
- 50 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
- 55 <400> 2
- cgggacgacg aaaggtcatt tccgcagaag aaatcggcgg ttta 44
- <210> 3
- <211> 44
- 60 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

5 <400> 3
 aaatgacctt tcgtcgtccg gctcaggcat tcccagtgtc ttac 44

10 <210> 4
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

15 <400> 4
 gcgacgtgca ccagaggaag agtaagacac tgggaatgcc tg 42

20 <210> 5
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

30 <400> 5
 ttctctggt gcacgtgcc cgtctctgga ctccatggaa aacc 44

35 <210> 6
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

45 <400> 6
 ttgaacgca tcaacagata cctggtttc catggagtcc agag 44

50 <210> 7
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

60 <400> 7
 ggtatctgtt gatgcgttca aaatcctgga agatccgaag tggg 44

65 <210> 8
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

70 <400> 8
 gtaccagggt cttacgcgga aattcccact tcggatcttc cagg 44

75 <210> 9
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

80 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 9
 5 tccgcgtaa gaacctggta ctgggcaaaa cctgggtga agg 43
 <210> 10
 <211> 46
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 10
 15 tagctttcac aactttacca aactgcctt caccaggt tttgcc 46
 <210> 11
 <211> 44
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 25 <400> 11
 gtttgtaaa gttgtaaag ctactgcatt tcacctgaaa ggcc 44
 <210> 12
 <211> 44
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 35 <400> 12
 tgctacagtg gtgtaacctg cgcggcctt cagtgaaat gcag 44
 <210> 13
 <211> 45
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 45 <400> 13
 gcaggttaca ccaactgtagc agttaagatg ctgaaagaaa acgcg 45
 <210> 14
 <211> 43
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 55 <400> 14
 60 atcaccgagt tcggatggag acgcgtttc tttcagcatc tta 43
 <210> 15
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 15
 ctccatccga actgctgat ctgctgtccg aattaatgt tctg 44
 5
 <210> 16
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 16
 acgtgcggat ggtttacctg ttcagaaca taaattcgg acagc 45
 15
 <210> 17
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 17
 acaggtaac catccgcacg tgatcaaact gtacggcgca tggt 44
 25
 <210> 18
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 18
 cagcagcggg ccatcctggg aacatgcgcc gtacagttg a 41
 35
 <210> 19
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 19
 caggatggcc cgctgctgct gatttagaa tatgcgaaat acggc 45
 45
 <210> 20
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 20
 gcaggaagcc acgcaggag ccgtatttcg catattctac a 41
 60
 <210> 21
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 21
 ccctgcgtgg cttctgcgt gagtcccgca aagttggccc gg 42
 5
 <210> 22
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 22
 15 agagcacca gagcccaggt aacccgggcc aactttgcgg ga 42
 <210> 23
 <211> 44
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 25 <400> 23
 cctgggctct ggtggctctc gtaactctc ctctctggat cacc 44
 <210> 24
 <211> 43
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 35 <400> 24
 atggtcagcg cacgctcatc cgggtgatcc agagaggaag agt 43
 <210> 25
 <211> 43
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 45 <400> 25
 gatgagcgtg cgctgacatc gggcgatctg atctcctcg cgt 43
 <210> 26
 <211> 43
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 55 <400> 26
 ctgcatgccc tgggagatct gccacgcgaa ggagatcaga tcg 43
 60 <210> 27
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 27
 agatctccca gggcatgcag tacctggcag aatgaaact ggtg 44
 5
 <210> 28
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 28
 cgagccgcca gatcgcggtg caccagtttc atttctgcca g 41
 15
 <210> 29
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 29
 ccgcatctg gcggctcgta acattctggt agcgggaaggc cgt 43
 25
 <210> 30
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 30
 gccaaagtcg gagatcttca tcttacggcc ttccgtacc agaa 44
 35
 <210> 31
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 31
 atgaagatct cgcacttgg cctgtctcgt gatgtgatg aaga 44
 45
 <210> 32
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 32
 gggaacgttt tacataggag tccttctcat acacatcacg agaca 45
 55
 <210> 33
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 32
 gggaacgttt tacataggag tccttctcat acacatcacg agaca 45
 60
 <210> 33
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 33
 5 gactcctatg taaacggtc ccagggccgt atcccggtta aatg 45
 <210> 34
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 34
 15 atcaaacaga gattcgattg ccatccattt aaccgggata cggcc 45
 <210> 35
 <211> 44
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 25 <400> 35
 ggcaatcgaa ttctgtttg atcatatcta caccactcag tccg 44
 <210> 36
 <211> 43
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 35 <400> 36
 agaacgccga aggaccatac atcggactga gtggtgtaga tat 43
 <210> 37
 <211> 43
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 45 <400> 37
 gtatggtcct tcggcgttct gctgtgggaa atcgtgactc tgg 43
 <210> 38
 <211> 44
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 55 <400> 38
 60 gaatacctgg gtacgggta ccgcccagag tcacgatttc ccac 44
 <210> 39
 <211> 44
 <212> ADN
 <223> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 39
 gtaaccgga cccaggatt ccgcagaac gcctgtcaa cctg 44

5

<210> 40
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 40
 ttccatcgg tgaccagtt tcagcaggt gaacaggcgt tctgg45

15

<210> 41
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 41
 gaaaactgt caccgatgg aacgccgga taactgctcc gaa 43

25

<210> 42
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 42
 ctgcagcatc aggcgtaca tctctcgga gcagttatcc gggc 44

35

<210> 43
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 43
 atgtaccgcc tgatgctgca gtgctgaaa caggaaccgg acaa 44

45

<210> 44
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 44
 gatgtccgca aacaccggac gttgtccgg ttctgttc cag 43

55

<210> 45
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60

<220>

65

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 45
 gtccggtgtt tgccgacatc tctaaagacc tggagaagat gatg 44
 5
 <210> 46
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 46
 15 tccaggtaat cgcgacgttt caccatcatc ttctccaggt ctta 45
 <210> 47
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 47
 25 gaaacgtcgc gattacctgg acctggcagc gtctaccccg tc 42
 <210> 48
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 48
 35 gccgtcatcg taaatcagag aatcggacgg ggtagacgct gcca 44
 <210> 49
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 49
 45 tctctgattt acgatgacgg cctgtctgaa gaggaaacct cact 44
 <210> 50
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 50
 55 gcggagcatt gttgcagtca accagtgggg tttcctctc agac 44
 <210> 51
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 65

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 51
 5 ttgactgcaa caatgctccg ctgccgcgtg ctctgccgtc tac 43
 <210> 52
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 52
 15 accatacagt ttgtttcaa tccaggtaga cggcagagca cgcg 44
 <210> 53
 <211> 44
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 25 <400> 53
 ggattgaaaa caaactgtat ggtatgtctg acccgaactg gccg 44
 <210> 54
 <211> 42
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 35 <400> 54
 gtcagcggaa ccggagattc gcccgccag ttcgggtcag ac 42
 <210> 55
 <211> 43
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 45 <400> 55
 gaatctccgg ttccgctgac tcgtgcagac ggcaccaaca ccg 43
 <210> 56
 <211> 43
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 55 <400> 56
 60 aatcgttcgg gtaacgcgga aaaccggtgt tggcgccgtc tgc 43
 <210> 57
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 57
 5 tccgcggtta cccgaacgat tccggttacg cgaactggat gctg 44
 <210> 58
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 58
 15 tcagttcgc agcggacgga gacagcatcc agtccgcta aac 43
 <210> 59
 <211> 31
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 25 <400> 59
 gttggatccc actgttatca caaattcgca c 31
 <210> 60
 <211> 46
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 35 <400> 60
 gttgaattcg gagtcaaagg tatccatcag tttcgacg gacgga 46
 <210> 61
 <211> 30
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 45 <400> 61
 gggaattcc gcgtgacaac ctggtactgg 30
 <210> 62
 <211> 30
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 55 <400> 62
 ccagtaccag gttgtcacgc ggaaattccc 30
 <210> 63
 <211> 44
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 63
 5 gaaagaaaac gcgctcagc cccaactgct tgatctgctg tccg 44
 <210> 64
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 <400> 64
 15 cggacagcag atcagacagc tcggactgag acgcgtttc ttc 44
 <210> 65
 <211> 43
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 25 <400> 65
 ctgcagtgct ggcaccagga accggacgaa cgtccggtg ttg 43
 <210> 66
 <211> 43
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 35 <400> 66
 caaacaccgg acgttcgtcc ggttctggt gccagcactg cag 43
 <210> 67
 <211> 31
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 45 <400> 67
 cttctcgtg gagtccggcg atctgatctc c 31
 <210> 68
 <211> 31
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético
 55 <400> 68
 60 ggagatcaga tcgccggact cacgcaggaa g 31
 <210> 69
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 69
 gttctcata tgtctctgga ctccatgga aac 33

5

<210> 70
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 70
 gttctcata tgtctgttga tgcgtcaaa atcct 35

15

<210> 71
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 71
 gttctgtcg acacgttca ccatcatctt ctcc 34

25

<210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: marcador de aminoácido sintético

35

<400> 72

Val Asp His His His His His His
 1 5

40

<210> 73
 <211> 297
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45

<400> 73

Met Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val Ser Val Asp Ala Phe Lys
 1 5 10 15

Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Asn Leu Val Leu
 20 25 30

Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr
 35 40 45

ES 2 527 118 T3

Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys
50 55 60

Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Gln Ser Glu Leu Ser Asp Leu Leu Ser
65 70 75 80

Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys Leu
85 90 95

Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr
100 105 110

Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser Gly Asp Leu
115 120 125

Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu
130 135 140

Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala
145 150 155 160

Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val
165 170 175

Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val
180 185 190

Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln
195 200 205

Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu
210 215 220

Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu
225 230 235 240

Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu
245 250 255

Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp His Gln Glu Pro Asp Glu Arg
260 265 270

Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys
275 280 285

Arg Val Asp His His His His His His
290 295

<210> 74
<211> 288
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Met Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe
1 5 10 15

10

ES 2 527 118 T3

Pro Arg Asp Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe
 20 25 30
 Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly
 35 40 45
 Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Gln Ser
 50 55 60
 Glu Leu Ser Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn
 65 70 75 80
 His Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro
 85 90 95
 Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe
 100 105 110
 Leu Arg Glu Ser Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln
 115 120 125
 Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala
 130 135 140
 Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp
 145 150 155 160
 Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg
 165 170 175
 Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe
 180 185 190
 Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu
 195 200 205
 Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro
 210 215 220
 Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg
 225 230 235 240
 Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp
 245 250 255
 His Gln Glu Pro Asp Glu Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp
 260 265 270
 Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg Val Asp His His His His His His
 275 280 285

<210> 75
 <211> 46
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 75
 ctggtcttag gcaaaacct gggagagggc gaattgggc aggtgg 46

<210> 76

<211> 46
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 76
 ccacctgcc aaattgcc tctcccaggg tttgcctaa gaccag 46

10

<210> 77
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 77
 ctcagaaatg gagatgctga agatgatcgg g 31

20

<210> 78
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 78
 cccgatcatc ttcagcatct ccatttctga g 31

30

<210> 79
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 79
 cagggctgga atacagctac aaccccagc 29

40

<210> 80
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 80
 gctggggttg tagctgtatt ccagccctg 29

50

<210> 81
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 81
 gtatgcctcc aagggtctc tgcggggta cctgcaggcc c 41

60

<210> 82

65

ES 2 527 118 T3

<211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 82
 gggcctgcag gtaaccccg c agagagccct tggaggcata c 41

10

<210> 83
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 83
 caatgtgatg aagatatctg actttggcct cg 32

20

<210> 84
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 84
 cgaggccaaa gtcagatatt tcatcacat tg 32

30

<210> 85
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 85
 gactcctcat atggcagggg tctctgagta tga 33

40

<210> 86
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Cebador sintético

<400> 86
 caggctgctg actactcctg gttggagtc aagg 34

50

<210> 87
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: marcador de aminoácido sintético

60

<400> 87

ES 2 527 118 T3

Met Gly His His His His His His Met
1 5

5
<210> 88
<211> 317
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

ES 2 527 118 T3

Met Gly His His His His His His Met Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu
1 5 10 15

Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu
20 25 30

Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu
35 40 45

Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala
50 55 60

Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu
65 70 75 80

Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile
85 90 95

Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile
100 105 110

Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Ser Leu Arg Gly Tyr Leu Gln Ala Arg
115 120 125

Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Ser Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu
130 135 140

Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala
145 150 155 160

Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
165 170 175

Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ser
180 185 190

Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys
195 200 205

Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu
210 215 220

Phe Asp Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val
225 230 235 240

Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val
245 250 255

Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp
260 265 270

Lys Pro Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys
275 280 285

Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu
290 295 300

Asp Leu Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser Asn Gln Glu
305 310 315

<210> 89
<211> 317

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 89

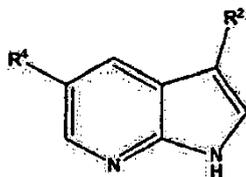
5

```

Met Gly His His His His His His Met Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu
 1           5           10           15
Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu
          20           25           30
Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu
          35           40           45
Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala
          50           55           60
Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu
 65           70           75           80
Ile Ser Glu Met Glu Met Leu Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile
          85           90           95
Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile
          100          105          110
Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Ser Leu Arg Gly Tyr Leu Gln Ala Arg
          115          120          125
Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Ser Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu
          130          135          140
Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala
          145          150          155          160
Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
          165          170          175
Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ser
          180          185          190
Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys
          195          200          205
Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu
          210          215          220
    
```


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura química



en la que:

5 R² está seleccionado del grupo que consiste en:

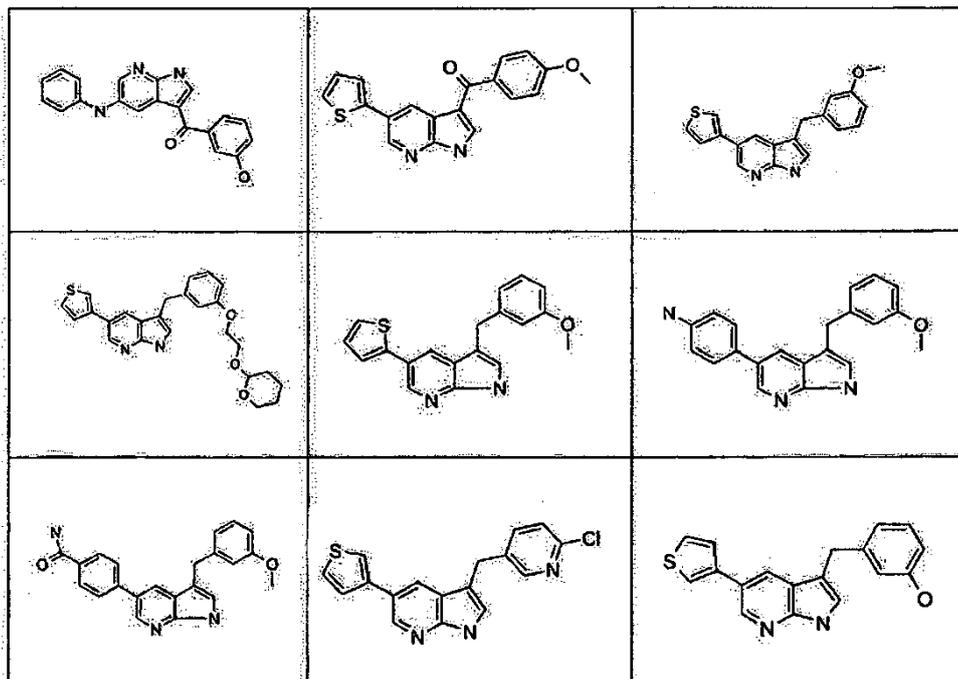
- 10 -CH₂-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino
- 15 -CH₂-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, amidino, urea opcionalmente
- 20 -C(O)-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino
- 25 -C(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, heterociclo sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino
- 30 -S-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino
- 35 -S-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino
- 40 -S(O)₂-arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aciloxi, heterociclo, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, amino
- 45 -S(O)₂-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos o sustituyentes de halógeno, alquilo inferior, acetileno, amido, carboxilo, nitro, ciano, tiol, sulfamido, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo,

opcionalmente N-mono- o N,N-di-sustituido con grupos alquilo, arilo o heteroarilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino o heteroarilcarbonilamino;

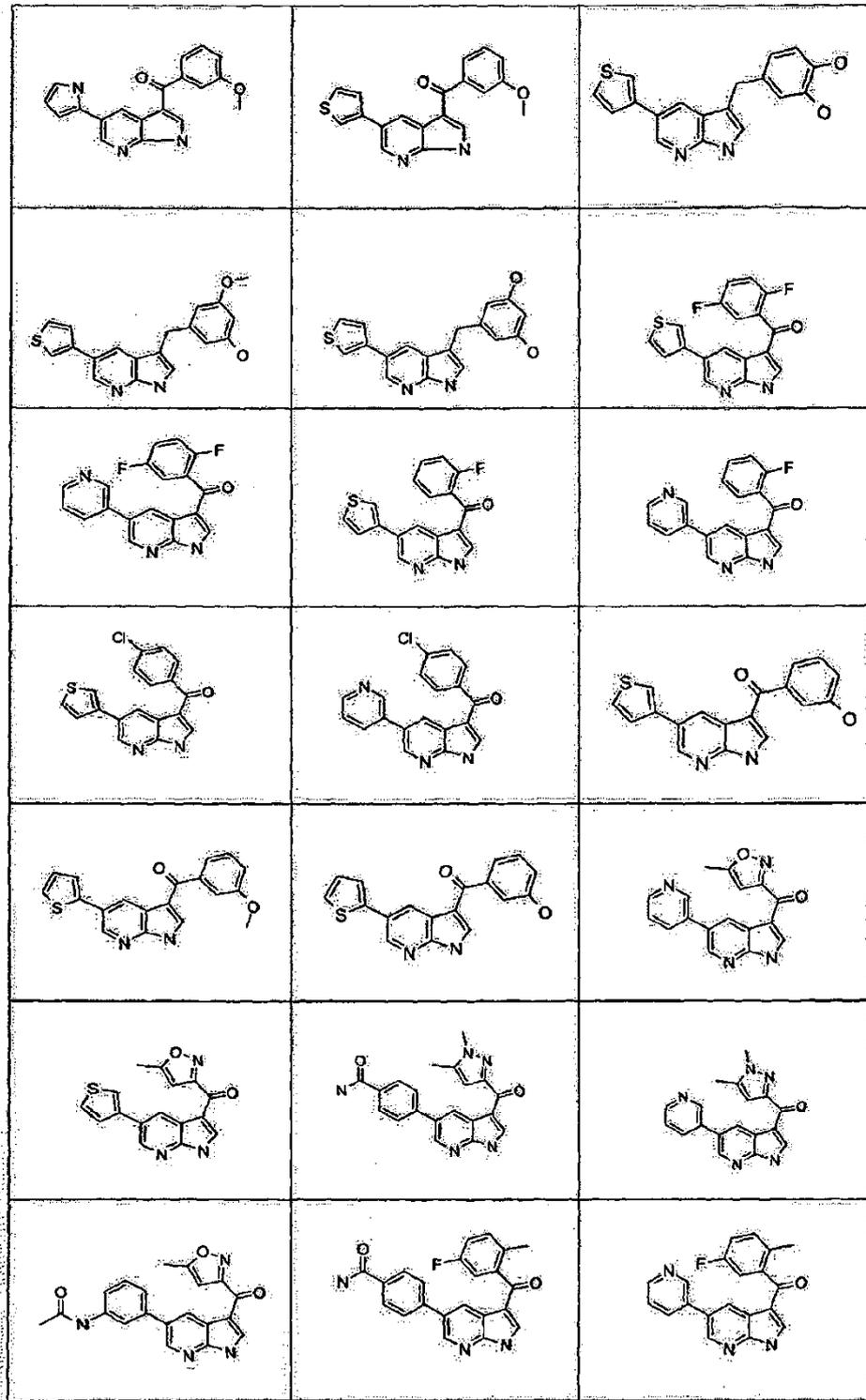
5 en los que en cada aparición el término "alquilo" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado o cicloalquilo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, y el término "alquilo inferior" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

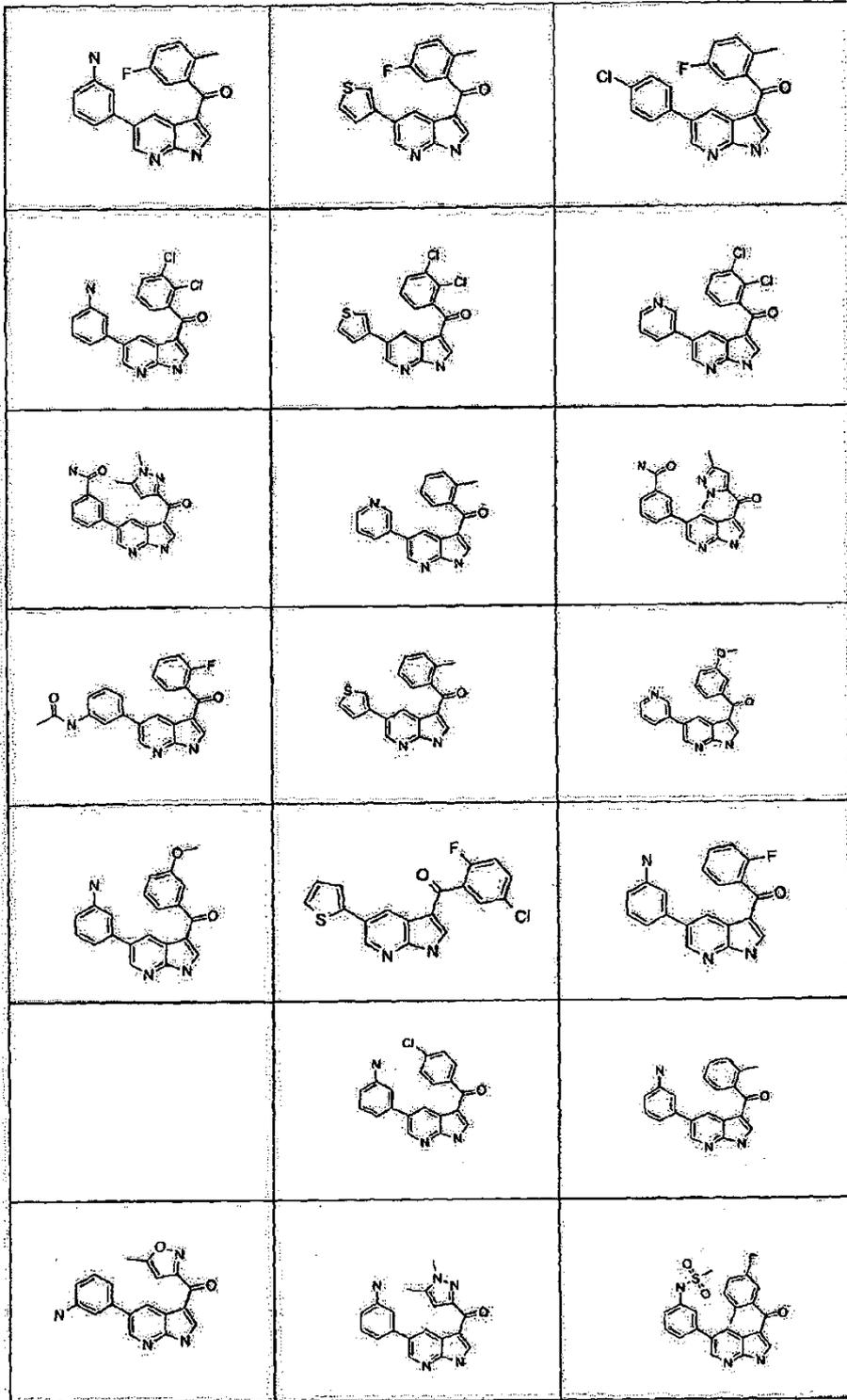
2. El compuesto de la reivindicación 1, R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

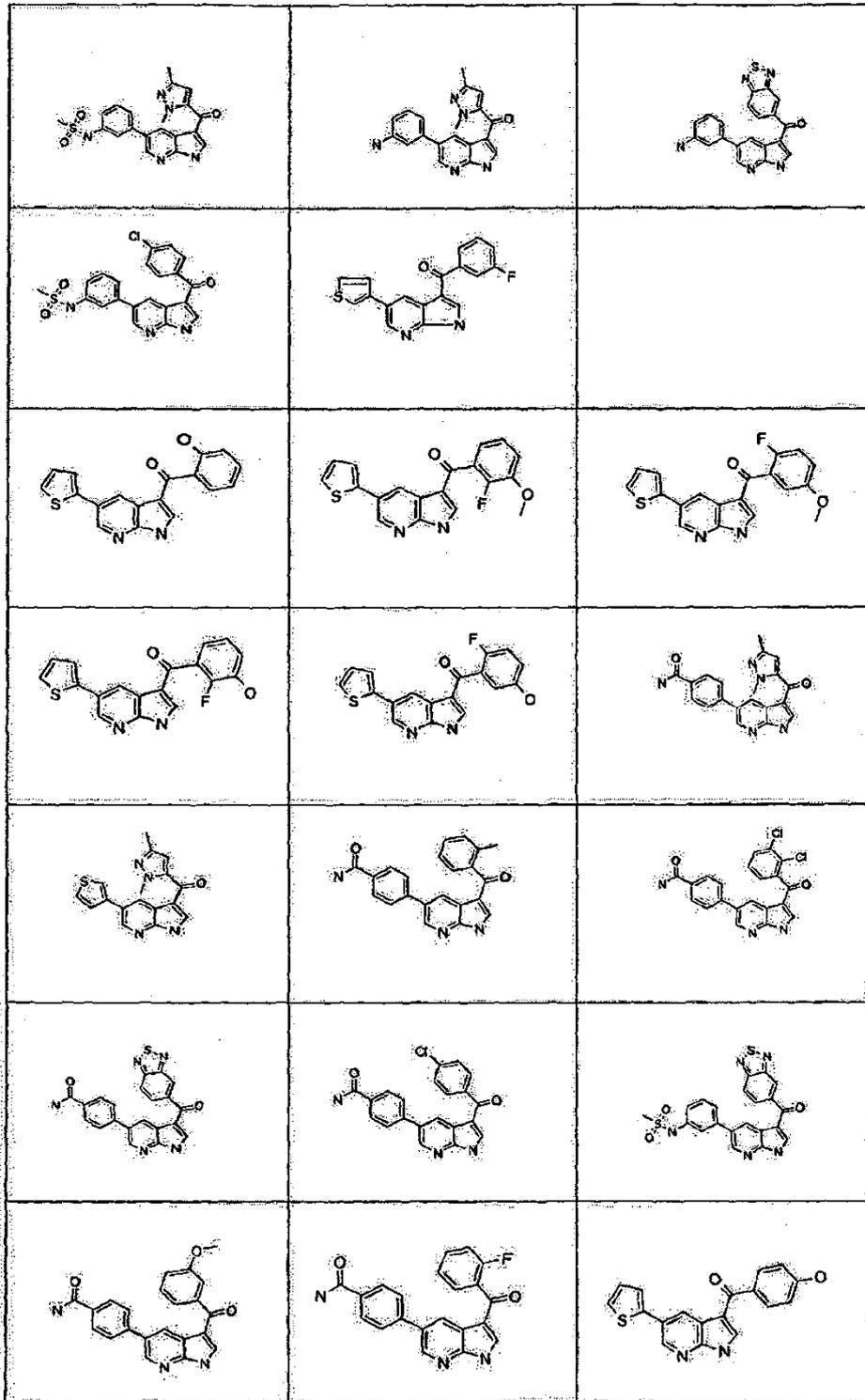
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está seleccionado de un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:

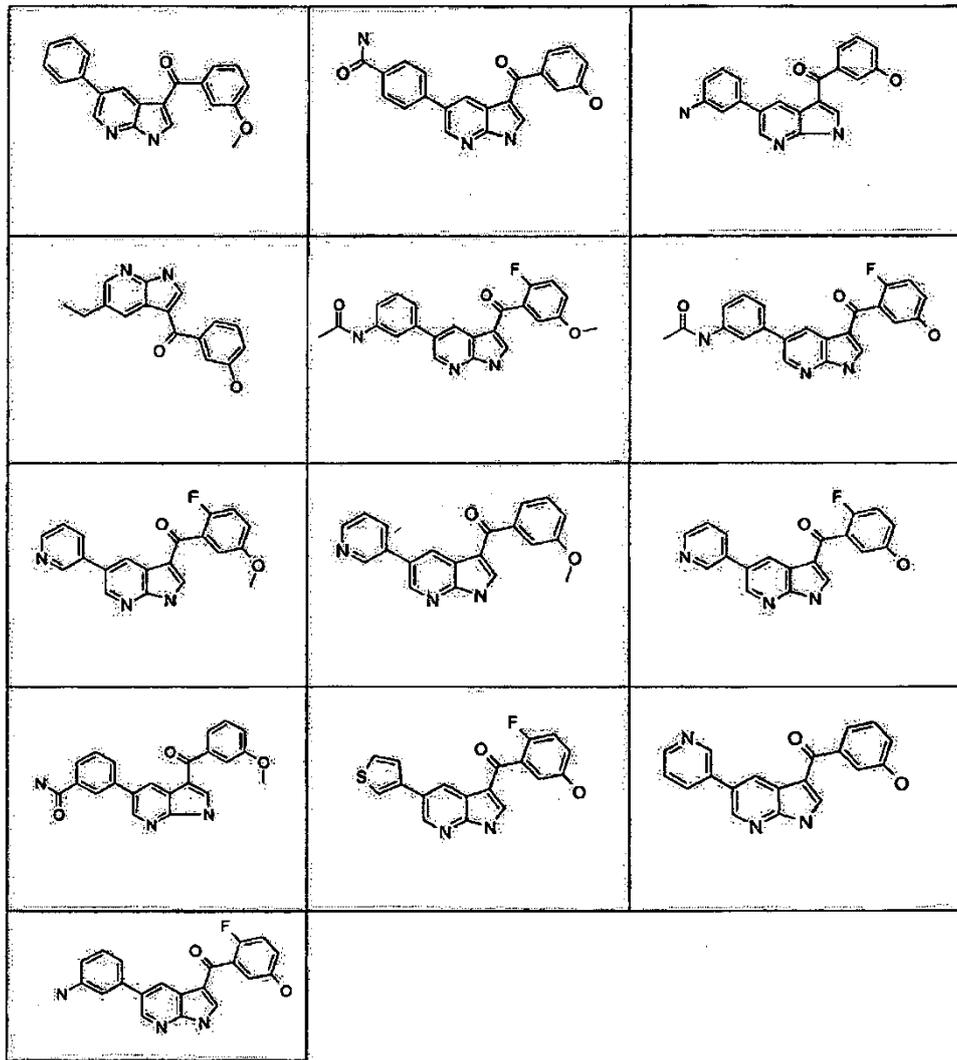


10









4. Una composición que comprende:

un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3; y
un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un paciente que padece o en riesgo de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en neoplasia endocrina múltiple, tipo IIA (NEM2A), neoplasia endocrina múltiple, tipo IIB (NEM2B), enfermedad de Hirschsprung (HSCR; megacolon agangliónico), carcinoma medular de tiroides (CMT), carcinomas medulares de tiroides familiares (CMTF) y carcinomas papilares de tiroides (CPT).

Fig. 1

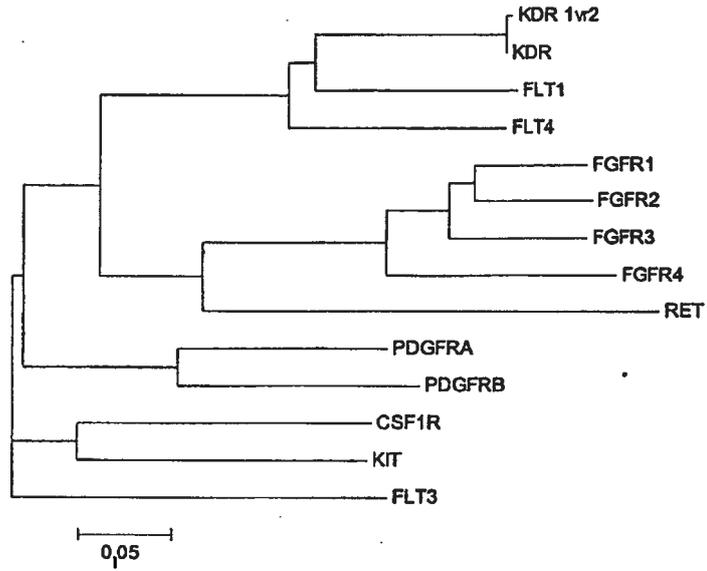




Fig. 2.

RetD3 de longitud completa

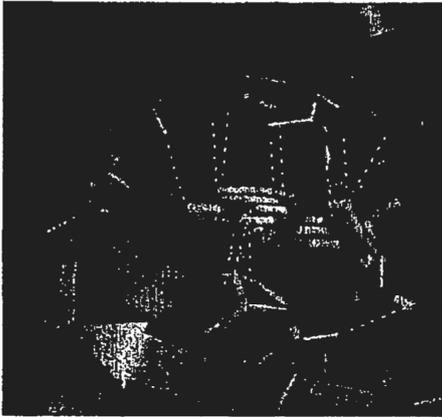


Fig. 3A

Estauosporina



Fig. 3B

Compuesto a modo de ejemplo de fórmula I

Fig. 4

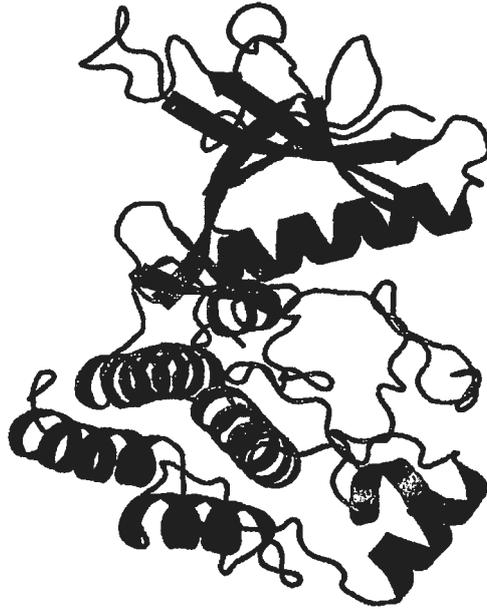




Fig. 5A

Compuesto 68

Fig. 5B

Compuesto 14

Fig. 5C

Compuesto 28