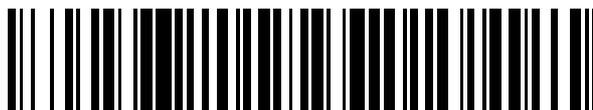


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 519**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/497** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2009 E 09712330 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2288601**

54 Título: **Compuestos de bicililaril-aril-amina y su uso**

30 Prioridad:

**19.02.2008 US 29621 P**

**19.02.2008 GB 0803018**

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

**26.01.2015**

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED  
(100.0%)**

**Angel Building 407 St John Street  
London EC1V 4AD, GB**

72 Inventor/es:

**COLLINS, IAN;  
READER, JOHN CHARLES;  
WILLIAMS, DAVID HUGH;  
KLAIR, SUKHBINDER SINGH;  
SCANLON, JANE ELIZABETH;  
PITON, NELLY y  
CHERRY, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 527 519 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 de bicililaril-aril-amina y su uso

5 **Campo técnico**

La presente invención pertenece generalmente al campo de compuestos terapéuticos, y más específicamente a determinados compuestos de bicililaril-aril-amina (citados en el presente documento como compuestos de BCAA), que, *entre otras cosas*, inhiben la función de cinasa de la cinasa de punto de control 1 (CHK1). La presente invención también pertenece a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir la función de cinasa de CHK1, y en el tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por CHK1, que se mejoran mediante la inhibición de la función de cinasa de CHK1, etc., incluyendo trastornos proliferativos, tales como cáncer, etc., opcionalmente en combinación con otro agente, por ejemplo, (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

**Antecedentes**

Se citan en el presente documento un número de patentes y publicaciones para describir en más detalle y divulgar la invención y el estado de la técnica al que la invención pertenece.

A lo largo de esta memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que la siguen, a menos que el contexto indique lo contrario, se entenderá que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicados o etapas, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros.

Debe destacarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más tales vehículos, y similares.

Los intervalos se expresan normalmente como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando dicho intervalo se expresa, otra realización incluye desde el un valor particular y/o el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", debe entenderse que el valor particular forma otra realización.

La divulgación incluye información que puede ser útil para entender la presente invención. No se admite que cualquier información proporcionada en el presente documento es técnica anterior relevante para la presente invención reivindicada, o que cualquier publicación citada específica o implícitamente sea técnica anterior.

40 **Cinasa de punto de control 1 (CHK1)**

El progreso a lo largo del ciclo de división celular es un proceso estrechamente regulado y se controla en varias posiciones conocidas como puntos de control del ciclo celular (véase, por ejemplo, Weinert y Hartwell, 1989; Bartek y Lukas, 2003). Estos puntos de control se encuentran en todas las cuatro etapas del ciclo celular; G1 S (replicación de ADN), G2 y M (Mitosis) y aseguran que los sucesos clave que controlan la fidelidad de replicación de ADN y división celular se completen de manera correcta. Los puntos de control del ciclo celular se activan por varios estímulos, incluyendo daño en ADN y errores en ADN causados por una replicación defectuosa. Cuando esto sucede, se detendrá el ciclo celular, dando tiempo para que se repare el ADN o, si el daño es demasiado grave, para que se activen procesos celulares que conducen a la muerte celular controlada.

Todos los cánceres, por definición, tienen alguna forma aberrante de ciclo de división celular. Con frecuencia, las células cancerosas poseen uno o más puntos de control del ciclo celular defectuosos, o contiene defectos en una vía concreta de reparación de ADN. Estas células son por tanto a menudo más dependientes de los restantes puntos de control del ciclo celular y vías de reparación, en comparación con células no cancerosas (donde todos los puntos de control y vías de reparación de ADN están intactas). La respuesta de las células cancerosas al daño en el ADN es con frecuencia un determinante de si continúan proliferándose o activan procesos de muerte celular, y mueren. Por ejemplo, las células tumorales que contienen una forma (o formas) mutante del supresor tumoral p53 son defectuosas en el punto de control de daño en ADN de G1. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de los puntos de control de etapa G2 o S deterioren adicionalmente la capacidad de la célula tumoral para reparar el ADN dañado.

Muchos tratamientos para el cáncer causan daño en el ADN mediante la modificación física del ADN de la célula o interrumpiendo procesos celulares vitales que puedan afectar a la fidelidad de replicación de ADN y a la división celular, tal como el metabolismo del ADN, síntesis de ADN, transcripción de ADN y formación del huso de microtúbulos. Dichos tratamientos incluyen, por ejemplo, radioterapia, que causa la rotura de hebras de ADN, y varios agentes quimioterapéuticos que incluyen inhibidores de topoisomerasa, antimetabolitos, agentes alquilantes de ADN, y fármacos citotóxicos que contienen platino. Una limitación significativa de estos tratamientos genotóxicos es la

resistencia a fármacos. Uno de los mecanismos más importantes que conducen a esta resistencia se atribuye a la activación de puntos de control del ciclo celular, que dan tiempo al tumor para reparar ADN dañado. Abrogando un punto de control del ciclo celular concreto, o inhibiendo una forma concreta de reparación de ADN, puede ser posible esquivar la resistencia de las células tumorales a los agentes genotóxicos y aumentar la muerte de células tumorales inducida por daño en el ADN, de este modo aumentando el índice terapéutico de estos tratamientos para el cáncer.

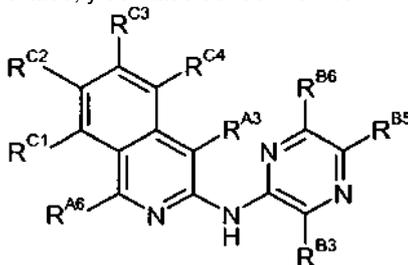
CHK1 es una serina/treonina cinasa involucrada en la regulación de las señales de punto de control del ciclo celular que se activa en respuesta a daño en el ADN y errores en el ADN causados por una replicación defectuosa (véase, por ejemplo, Bartek y Lukas, 2003). CHK1 transduce estas señales mediante la fosforilación de sustancias involucradas en un número de actividades celulares, incluyendo la detención del ciclo celular y reparación del ADN. Dos sustratos clave de CHK1 son las fosfatasa Cdc25A y Cdc25C que desfosforilan a CDK1 causando su activación, que es necesaria para salir de G2 a mitosis (fase M) (véase, por ejemplo, Sanchez *et al.*, 1997). La fosforilación de Cdc25C y la relacionada Cdc25A por CHK1 bloquea su capacidad para activar a CDK1, evitando de este modo que la célula salga de G2 a la etapa M. El papel de CHK1 en el punto de control del ciclo celular de G2 inducido por daño en el ADN se ha demostrado en un número de estudios donde se ha inactivado la función de CHK1 (véase, por ejemplo, Liu *et al.*, 2000; Zhao *et al.*, 2002; Zachos *et al.*, 2003).

La dependencia del punto de control de G2 inducido por daño en el ADN de CHK1 proporciona un ejemplo de una estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer, que incluye la inhibición dirigida de CHK1. Tras el daño en el ADN, la proteína supresora tumoral p53 se establece y activa para dar una detención de G1 dependiente de p53, que conduce a apoptosis o a reparación del ADN (Balaint y Vousden, 2001). Más de la mitad de los cánceres son funcionalmente defectuosos para p53, que los puede hacer resistentes a tratamientos genotóxicos para el cáncer, tales como radiaciones ionizantes (RI) y determinadas formas de quimioterapia (véase, por ejemplo, Greenblatt *et al.*, 1994; Carson y Lois, 1995). Estas células deficientes en p53 no pueden detenerse en el punto de control de G1 o sufrir apoptosis o reparar el ADN, y por consiguiente pueden ser más dependientes del punto de control de G2 de viabilidad y fidelidad de replicación. Por lo tanto, la abrogación del punto de control de G2 mediante la inhibición de la función de cinasa de CHK1 puede sensibilizar de manera selectiva a las células cancerosas deficientes en p53 a terapias genotóxicas para el cáncer, y esto se ha demostrado (véase, por ejemplo, Wang *et al.*, 1996; Dixon y Norbury, 2002).

Además, también se ha demostrado que CHK1 está involucrada en los puntos de control del ciclo celular de etapa S y en la reparación de ADN mediante recombinación homóloga. Por tanto, la inhibición de CHK1 cinasa en aquellos cánceres dependientes de estos procesos después del daño en el ADN, puede proporcionar estrategias terapéuticas adicionales para el tratamiento de cánceres usando inhibidores de CHK1 (véase, por ejemplo, Sorensen *et al.*, 2005). Datos recientes usando ARNpi selectivo para CHK1 apoyan la inhibición selectiva de CHK1 como un enfoque terapéutico relevante, y sugieren que la inhibición combinada con otras cinasas de punto de control determinadas no proporciona beneficios adicionales y pueden ser no productivos (véase, por ejemplo, Xiao *et al.*, 2006). Se han descrito inhibidores selectivos de molécula pequeña de la función de cinasa de CHK1 a partir de varias clases de químicos (véase, por ejemplo, Tao y Lin, 2006).

#### 40 Sumario de la invención

Un primer aspecto de la presente invención es un compuesto seleccionado de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:



45 en la que:

- cada uno de, -R<sup>C1</sup>, -R<sup>C2</sup>, -R<sup>C3</sup>, y, -R<sup>C4</sup> es independientemente -H o -Q<sup>C</sup>;
- R<sup>A3</sup> es independientemente -H;
- R<sup>A6</sup> es independientemente -H;
- R<sup>B3</sup> es independientemente -H;
- R<sup>B5</sup> es independientemente -Q<sup>B5</sup>;
- R<sup>B6</sup> es independientemente -Q<sup>B6</sup>;
- Q<sup>B5</sup> es independientemente -CN;
- Q<sup>B6</sup> es independientemente -O-R<sup>QB6</sup>;

55

y en la que:

-R<sup>QB6</sup> es independientemente:  
 -R<sup>4A1</sup>,  
 -L<sup>4A</sup>-OH, -L<sup>4A</sup>-OR<sup>4A1</sup>  
 -L<sup>4A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>4A</sup>-NHR<sup>4A1</sup>, -L<sup>4A</sup>-NR<sup>4A1</sup>, o -L<sup>4A</sup>-NR<sup>4A2</sup>R<sup>4A3</sup>;

5 en la que:

cada -L<sup>4A</sup>- es independientemente alquileo C<sub>2-6</sub> alifático saturado;  
 -NR<sup>4A2</sup>R<sup>4A3</sup> es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, y -F; cada -R<sup>4A1</sup> es independientemente:

R<sup>4B1</sup>-R<sup>4B4</sup>, -R<sup>4B6</sup>, -R<sup>4B7</sup>, -R<sup>4B8</sup>  
 -L<sup>4B</sup>-R<sup>4B4</sup>, -L<sup>4B</sup>-R<sup>4B6</sup>, -L<sup>4B</sup>-R<sup>4B7</sup>, o -L<sup>4B</sup>-R<sup>4B8</sup>;

15 cada -R<sup>4B1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado; cada -R<sup>4B4</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;

cada -R<sup>4B6</sup> es independientemente un anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros o un anillo bicíclico no aromático de 7, 8, o 9 miembros, teniendo dicho anillo exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en el que cada heteroátomo de anillo es independientemente N, O, o S; cada -R<sup>4B7</sup> es independientemente fenilo;

20 cada -R<sup>4B8</sup> es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, o piridazinilo;

cada -L<sup>4B</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;

en el que:

25 cada -R<sup>4B4</sup>, -R<sup>4B6</sup>, -R<sup>4B7</sup>, y, -R<sup>4B8</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, -R<sup>4C1</sup> y/o uno o más sustituyentes, -R<sup>4C2</sup>,

cada -R<sup>4B1</sup> y -L<sup>4B</sup>- está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, -R<sup>4C2</sup>, y en la que:

cada -R<sup>4C1</sup> es independientemente alquilo, fenilo o bencilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

30 cada -R<sup>4C2</sup> es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I,  
 - CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 - OH, -L<sup>4D</sup>-OH, -O-L<sup>4D</sup>-OH,  
 35 - OR<sup>4D1</sup>, -L<sup>4D</sup>-OR<sup>4D1</sup>, -O-L<sup>4D</sup>-OR<sup>4D1</sup>,  
 - SH, -SR<sup>4D1</sup>,  
 - CN,  
 - NO<sub>2</sub>,  
 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>4D1</sup>, -NR<sup>4D1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>,  
 40 - L<sup>4D</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>4D</sup>-NHR<sup>4D1</sup>, -L<sup>4D</sup>-NR<sup>4D1</sup><sub>2</sub>, -L<sup>4D</sup>-NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>,  
 - C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>4D1</sup>,  
 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>4D1</sup>, -C(=O)NR<sup>4D1</sup><sub>2</sub>, o -C(=O)NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>;

en la que:

45 cada -R<sup>4D1</sup> es independientemente alquilo, fenilo o bencilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

cada -L<sup>4D</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-5</sub> alifático saturado; y

cada -NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup> es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, y -F;

50 y en la que:

cada -Q<sup>C</sup> se selecciona independientemente entre:

55 -R<sup>2A1</sup>, -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 -OH, -L<sup>2A</sup>-OH, -O-L<sup>2A</sup>-OH, -NH-L<sup>2A</sup>-OH,  
 -OR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,  
 A-NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 -L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 60 -O-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 -NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>2A1</sup>, -C(=O)NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OH, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,  
 -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>,  
 65 -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 -NHC(=O)R<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)R<sup>2A1</sup>,

-NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OH, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>  
 -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>  
 -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, y -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>;

5 en la que:

cada -L<sup>2A</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-5</sub> alifático saturado;  
 cada -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup> es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, y -F;  
 10 cada -R<sup>2A1</sup> es independientemente, -R<sup>2B1</sup>, -R<sup>2B7</sup>, o -L<sup>2B</sup>-R<sup>2B7</sup>;  
 cada -R<sup>2B1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;  
 cada -R<sup>2B7</sup> es independientemente fenilo;  
 cada -L<sup>2B</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;

15 en la que:

cada -R<sup>2B7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, -R<sup>2C1</sup> y/o uno o más sustituyentes, -R<sup>2C2</sup>,  
 cada -R<sup>2B1</sup> y -L<sup>2B</sup>- está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, -R<sup>2C2</sup>, y en la que:

20 cada -R<sup>2C1</sup> es independientemente alquilo, fenilo o bencilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;  
 cada -R<sup>2C2</sup> es independientemente:

25 - F, -Cl, -Br, -I,  
 - CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 - OH, -L<sup>2D</sup>-OH, -O-L<sup>2D</sup>-OH,  
 - OR<sup>2D1</sup>, -L<sup>2D</sup>-OR<sup>2D1</sup>, -O-L<sup>2D</sup>-OR<sup>2D1</sup>,  
 - SH, -SR<sup>2D1</sup>,  
 - CN,  
 - NO<sub>2</sub>,  
 30 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2D1</sup>, -NR<sup>2D1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>2D2</sup>R<sup>2D3</sup>,  
 - L<sup>2D</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2D</sup>-NHR<sup>2D1</sup>, -L<sup>2D</sup>-NR<sup>2D1</sup><sub>2</sub>, -L<sup>2D</sup>-NR<sup>2D2</sup>R<sup>2D3</sup>,  
 - C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>2D1</sup>,  
 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>2D1</sup>, -C(=O)NR<sup>2D1</sup><sub>2</sub>, o -C(=O)NR<sup>2D2</sup>R<sup>2D3</sup>;

35 en la que:

cada -R<sup>2D1</sup> es independientemente alquilo, fenilo o bencilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;  
 cada -L<sup>2D</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-5</sub> alifático saturado; y  
 40 cada -NR<sup>2D2</sup>R<sup>2D3</sup> es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, y -F.

En una realización, -R<sup>C1</sup> es independientemente -Q<sup>C</sup>; y cada uno de, -R<sup>C2</sup>, -R<sup>C3</sup>, y, -R<sup>C4</sup> es independientemente -H.

En una realización, -R<sup>QB6</sup>, es independientemente -L<sup>4A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>4A</sup>-NH<sup>R4A1</sup>, -L<sup>4A</sup>-NR<sup>4A1</sup><sub>2</sub>, o -L<sup>4A</sup>-NR<sup>4A2</sup>R<sup>4A3</sup>.

45

En una realización, -R<sup>QB6</sup>, es independientemente, -R<sup>4A1</sup>.

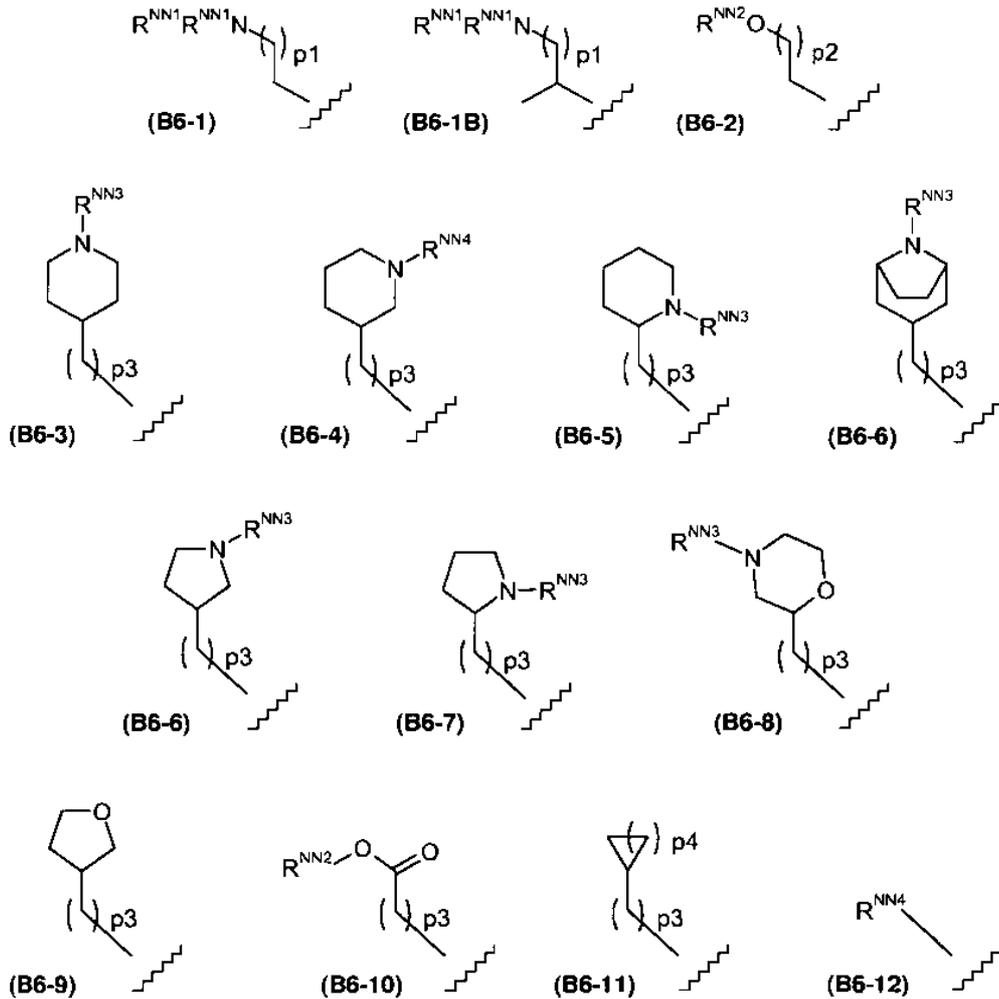
En una realización, cada -R<sup>4A1</sup> es independientemente, -R<sup>4B6</sup>, o -L<sup>4B</sup>-R<sup>4B6</sup>.

50 En una realización, cada -R<sup>4B6</sup> es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxazepanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, o quinuclidinilo, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada -R<sup>4B6</sup> es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, o morfolinilo, y está opcionalmente sustituido.

55

En una realización, -R<sup>QB6</sup> se selecciona independientemente de los grupos de las siguientes fórmulas, en las que p1 es independientemente 1, 2, 3, o 4; p2 es independientemente 1, 2, 3, o 4; p3 es independientemente 0, 1, o 2; y p4 es independientemente 1, 2, 3, o 4:



en la que:

- 5 cada  $-R^{NN1}$  es independientemente -H, alquilo, fenilo o bencilo  $C_{1-4}$  alifático saturado; o, el grupo  $-NR^{NN1}R^{NN1}$  es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CF_3$ , y  $-F$ ;
- 10 cada  $-R^{NN2}$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 cada  $-R^{NN3}$  es independientemente -H, alquilo, fenilo o bencilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 $-R^{NN4}$  es independientemente -alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado.

En una realización:

- 15  $-R^{QB6}$  es independientemente un grupo de fórmula (B6-1 B);  
 $p1$  es independientemente 1; y  
 cada  $-R^{NN1}$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

En una realización:

- 20  $-R^{QB6}$  es independientemente un grupo de fórmula (B6-4);  $p3$  es independientemente 0; y  
 $-R^{NN4}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

En una realización:

- 25  $-R^{QB6}$  es independientemente un grupo de fórmula (B6-6);  
 $p3$  es independientemente 0; y  
 $-R^{NN3}$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

En una realización:

cada -Q<sup>C</sup> se selecciona independientemente entre:

- 5
- R<sup>2A1</sup>, -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
  - OH, -L<sup>2A</sup>-OH, -O-L<sup>2A</sup>-OH, -NH-L<sup>2A</sup>-OH,
  - OR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,
  - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
  - L<sup>2D</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- 10
- O-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
  - NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, y -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>; o

cada -Q<sup>C</sup> se selecciona independientemente entre:

- 15
- R<sup>2A1</sup>, -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
  - NH-L<sup>2A</sup>-OH, -NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>
  - NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, y -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>.

20 En una realización, el compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:

- 25
- (AA-001), (AA-003), (AA-006), (AA-007), (AA-008), (AA-009), (AA-010), (AA-012), (AA-013), (AA-014), (AA-015), (AA-016), (AA-022), (AA-023), (AA-025), (AA-026), (AA-028), (AA-029), (AA-030), (AA-032), (AA-034), (AA-037), (AA-038), (AA-039), (AA-040), (AA-041), (AA-042), (AA-043), (AA-044), (AA-045), (AA-046), (AA-047), (AA-048), (AA-049), (AA-050), (AA-051), (AA-052), (AA-053), (AA-054), (AA-055), (AA-056), (AA-057), (AA-058), (AA-060), (AA-064), (AA-066), (AA-067), (AA-068), (AA-069), (AA-071), y (AA-072).

30 En una realización, el compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos: (AA-013) y (AA-023).

Un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Un tercer aspecto de la presente invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un cuarto aspecto de la presente invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en el tratamiento de:

- 40
- una enfermedad o afección que está mediada por CHK1; o
  - una enfermedad o afección que se mejora mediante la inhibición de la función de cinasa de CHK1;
  - o un trastorno proliferativo; o
  - cáncer; o
  - cáncer de p53; o
  - cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, o glioma; opcionalmente en
- 45
- el que el tratamiento comprende además tratamiento con uno o más otros agentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

50 Un quinto aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

- 55
- una enfermedad o afección que está mediada por CHK1; o
  - una enfermedad o afección que se mejora mediante la inhibición de la función de cinasa de CHK1; o
  - un trastorno proliferativo; o
  - cáncer; o
  - cáncer de p53; o
  - cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, o glioma; opcionalmente en
- 60
- el que el tratamiento comprende además tratamiento con uno o más otros agentes seleccionados entre: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

### Descripción detallada de la invención

65 En el presente documentos e describen determinados compuestos de bicililaril-aril-amina (citados en el presente documento como compuestos de BCAA), como se describen en el presente documento.

También se describen en el presente documento composiciones (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 También se describe en el presente documento un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 También se describe en el presente documento un método para inhibir la función de cinasa de CHK1 en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento.

15 En una realización, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

20 También se describe en el presente documento un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibir la progresión del ciclo celular, promover la apoptosis, o una combinación de una o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento.

25 En una realización, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

También se describe en el presente documento un tratamiento que comprende administrar a un sujeto que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

30 En una realización, el método comprende adicionalmente administrar al sujeto otros uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

35 También se describe en el presente documento un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o de animal mediante terapia.

40 En una realización, el método de tratamiento comprende tratamiento con tanto (i) un compuesto de BCAA y (ii) uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

45 En una realización, el tratamiento comprende tratamiento con tanto (i) un medicamento que comprende un compuesto de BCAA y (ii) otros uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

50 En una realización, el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por CHK1.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección que se mejora mediante la inhibición de la función de cinasa de CHK1.

55 En una realización, el tratamiento es tratamiento de una afección proliferativa.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer negativo a p53.

60 En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, o glioma.

65 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica en un contenedor adecuado y/o con un empaquetado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas de cómo administrar el compuesto.

En una realización, el kit comprende además uno u otros uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; y (d) un agente dirigido a microtúbulos.

5 También se describe en el presente documento un compuesto de BCAA *obtenible* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

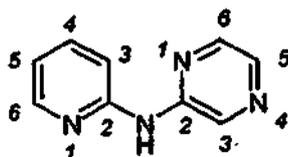
10 También se describe en el presente documento un compuesto de BCAA *obtenido* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

También se describen en el presente documento intermedios novedosos, como se describe en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

15 También se describe en el presente documento el uso de dichos intermedios novedosos, como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

### 20 Compuestos

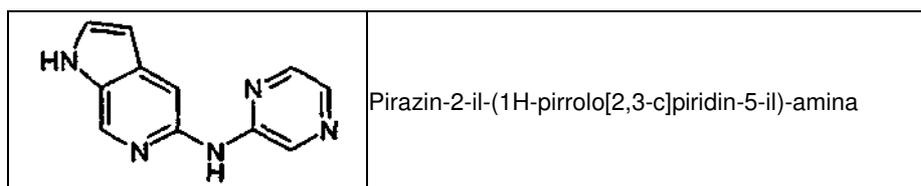
También se describen en el presente documento determinadas bicililaril-aril-aminas (por conveniencia, citadas colectivamente como "compuestos de bicililaril-arilo" o "compuestos de BCAA") que están relacionadas con pirazin-2-il-piridin-2-il-aminas.



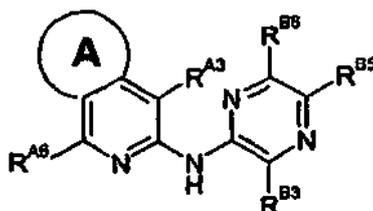
25 **Pirazin-2-il-piridin-2-il-amina**

Más particularmente, los compuestos están relacionados con los siguientes compuestos:

	Isoquinolin-3-il-pirazin-2-il-amina
	(1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-pirazin-2-il-amina
	(3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-pirazin-2-il-amina
	Pirazin-2-il-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)-amina

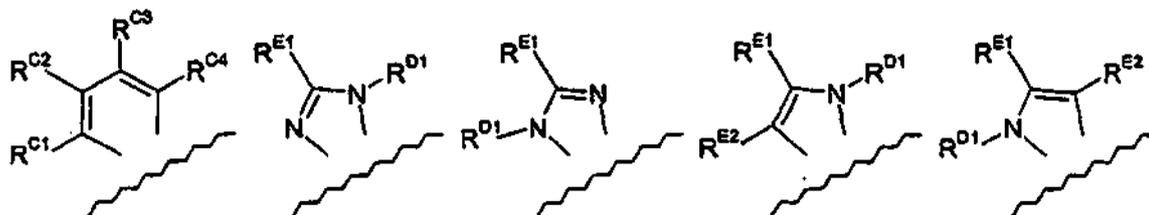


En una realización, los compuestos se seleccionan de compuestos de la siguiente fórmula, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:



5

en la que el anillo indicado como A se selecciona independientemente de:



10

y en la que:

15

cada uno de,  $-R^{C1}$ ,  $-R^{C2}$ ,  $-R^{C3}$ , y,  $-R^{C4}$  es independientemente  $-H$  o  $-Q^C$ ;  
 $-R^{D1}$  es independientemente  $-H$  o  $-Q^D$ ;  
 cada uno de,  $-R^{E1}$  y,  $-R^{E2}$  es independientemente  $-H$  o  $-Q^E$ ;

y en la que:

20

- $R^{A3}$  es independientemente  $-H$  o  $-Q^{A3}$ ;
- $R^{A6}$  es independientemente  $-H$  o  $-Q^{A6}$ ;
- $R^{B3}$  es independientemente  $-H$  o  $-Q^{B3}$ ;
- $R^{B5}$  es independientemente  $-H$  o  $-Q^{B5}$ ;
- $R^{B6}$  es independientemente  $-H$  o  $-Q^{B6}$ .

25

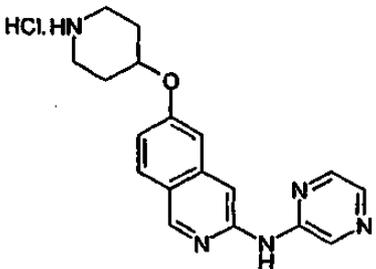
Salvedades opcionales

30

En una o más realizaciones como se describen en el presente documento (por ejemplo, compuestos, composiciones, compuestos para su uso en terapia, uso de compuestos en la fabricación de un medicamento, métodos, métodos de tratamiento, etc.), los compuestos son opcionalmente como se definen en el presente documento, pero con una o más salvedades opcionales, como se define en el presente documento.

35

En una realización, la salvedad es que el compuesto no es el siguiente compuesto, que se muestra en la página 117 (Nº 197) en el documento WO 2007/000240 y es supuestamente útil para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con Rho-cinasa y/o fosforilación mediada por Rho-cinasa de la fosfatasa de cadena ligera de miosina.

Estructura	Nombre	Nº de Registro CAS
	sal de clorhidrato de [6-(Piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-3-il]-pirazin-2-il-amina	918490:-87-6.

En una realización, la salvedad es que el compuesto no es sal de clorhidrato de [6-(piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-3-il]-pirazin-2-il-amina.

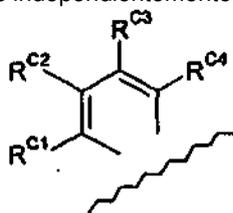
5 En una realización, la salvedad es que el compuesto no es [6-(piperidin-4-iloxi)-isoquinolin-3-il]-pirazin-2-il-amina, o una sal, hidrato, o solvato del mismo.

10 En una o más realizaciones como se describen en el presente documento (por ejemplo, compuestos para su uso en terapia, uso de compuestos en la fabricación de un medicamento, métodos de tratamiento, etc.), los compuestos son opcionalmente como se definen en el presente documento, pero sin la salvedad anterior.

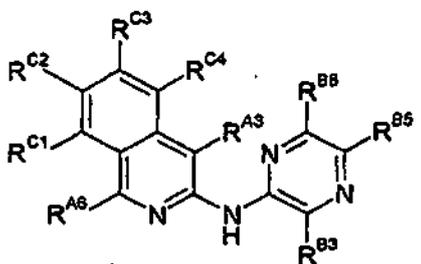
15 Por ejemplo, una referencia a un grupo particular de compuestos "sin la salvedad indicada" (por ejemplo, para su uso en terapia) pretende ser una referencia a los compuestos como se definen, pero en los que la definición ya no incluye la salvedad indicada. En dichos casos, es como si la salvedad indicada se haya eliminado de la definición de compuestos, y la definición se ha expandido para abarcar aquellos compuestos que de otro modo hubieran estado excluidos por la salvedad indicada.

El anillo condensado

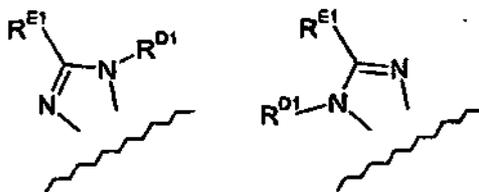
En una realización, el anillo indicado como A es independientemente:



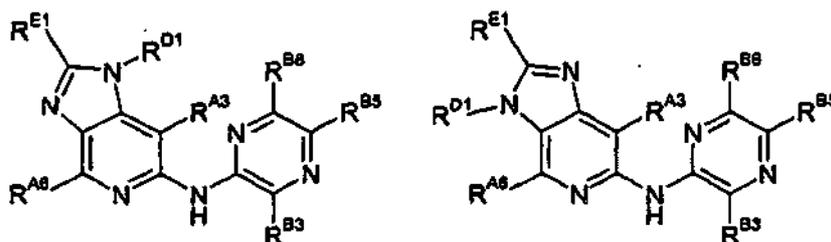
20 como en, por ejemplo:



25 En una realización, el anillo indicado como A se selecciona independientemente de:



30 como en, por ejemplo:



El Grupo, -R<sup>A3</sup>

En una realización, -R<sup>A3</sup> es independientemente -H o -Q<sup>A3</sup>.

5 En una realización, -R<sup>A3</sup> es independientemente -H.

En una realización, -R<sup>A3</sup> es independientemente -Q<sup>A3</sup>.

El Grupo, -R<sup>A6</sup>

10 En una realización, -R<sup>A6</sup> es independientemente -H o -Q<sup>A6</sup>.

En una realización, -R<sup>A6</sup> es independientemente -H.

15 En una realización, -R<sup>A6</sup> es independientemente -Q<sup>A6</sup>.

El Grupo, -R<sup>B3</sup>

20 En una realización, -R<sup>B3</sup> es independientemente -H o -Q<sup>B3</sup>.

En una realización, -R<sup>B3</sup> es independientemente -H.

En una realización, -R<sup>B3</sup> es independientemente -Q<sup>B3</sup>.

El Grupo, -R<sup>B5</sup>

En una realización, -R<sup>B5</sup> es independientemente -H o -Q<sup>B5</sup>.

30 En una realización, -R<sup>B5</sup> es independientemente -H.

En una realización, -R<sup>B5</sup> es independientemente -Q<sup>B5</sup>.

El Grupo, -R<sup>B6</sup>

35 En una realización, -R<sup>B6</sup> es independientemente -H o -Q<sup>B6</sup>.

En una realización, -R<sup>B6</sup> es independientemente -H.

40 En una realización, -R<sup>B6</sup> es independientemente -Q<sup>B6</sup>.

Grupos, -R<sup>C1</sup>, -R<sup>C2</sup>, -R<sup>C3</sup>, y, -R<sup>C4</sup>

En una realización:

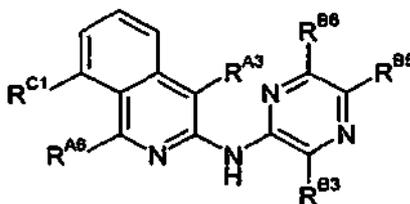
45 cada uno de, -R<sup>C1</sup>, -R<sup>C2</sup>, -R<sup>C3</sup>, y, -R<sup>C4</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Q<sup>C</sup>.

En una realización:

50 -R<sup>C1</sup>, si está presente, es independientemente -Q<sup>C</sup>; y  
cada uno de, -R<sup>C2</sup>, -R<sup>C3</sup>, y, -R<sup>C4</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Q<sup>C</sup>.

En una realización:

55 -R<sup>C1</sup>, si está presente, es independientemente -Q<sup>C</sup>; y  
cada uno de, -R<sup>C2</sup>, -R<sup>C3</sup>, y, -R<sup>C4</sup>, si está presente, es independientemente -H;  
como en, por ejemplo:



En una realización:

- 5 -R<sup>C3</sup>, si está presente, es independientemente -Q<sup>C</sup>; y  
 cada uno de, -R<sup>C1</sup>, -R<sup>C2</sup>, y, -R<sup>C4</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Q<sup>C</sup>.

En una realización:

- 10 -R<sup>C3</sup>, si está presente, es independientemente -H; y  
 cada uno de, -R<sup>C1</sup>, -R<sup>C2</sup>, y, -R<sup>C4</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Q<sup>C</sup>.

En una realización:

- 15 -R<sup>C3</sup>, si está presente, es independientemente -Q<sup>C</sup>; y  
 cada uno de, -R<sup>C1</sup>, -R<sup>C2</sup>, y, -R<sup>C4</sup>, si está presente, es independientemente -H.

En una realización:

- 20 -R<sup>C3</sup>, si está presente, es independientemente -H; y  
 cada uno de, -R<sup>C1</sup>, -R<sup>C2</sup>, y, -R<sup>C4</sup>, si están presentes, es independientemente -H.

En una realización:

- 25 cada uno de, -R<sup>C1</sup> y, -R<sup>C3</sup>, si están presentes, es independientemente -Q<sup>C</sup>; y  
 cada uno de, -R<sup>C2</sup> y, -R<sup>C4</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Q<sup>C</sup>.

En una realización:

- 30 cada uno de, -R<sup>C1</sup> y, -R<sup>C3</sup>, si está presente, es independientemente -Q<sup>C</sup>; y  
 cada uno de, -R<sup>C2</sup> y, -R<sup>C4</sup>, si está presente, es independientemente -H.

En una realización,

- 35 -R<sup>C3</sup>, si está presente, es independientemente -H; y  
 -R<sup>C1</sup>, si está presente, es independientemente -Q<sup>C</sup>.  
 cada uno de, -R<sup>C2</sup> y, -R<sup>C4</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Q<sup>C</sup>.

El Grupo, -R<sup>D1</sup>

- 40 En una realización, -R<sup>D1</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Q<sup>D</sup>.

En una realización, -R<sup>D1</sup>, si está presente, es independientemente -H.

- 45 En una realización, -R<sup>D1</sup>, si está presente, es independientemente -Q<sup>D</sup>.

Grupos -R<sup>E1</sup> y, -R<sup>E2</sup>

En una realización, cada uno de, -R<sup>E1</sup> y, -R<sup>E2</sup>, si están presentes, es independientemente -H o -Q<sup>E</sup>.

- 50 En una realización, -R<sup>E1</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Q<sup>E</sup>.

En una realización, -R<sup>E1</sup>, si está presente, es independientemente -H.

- 55 En una realización, -R<sup>E1</sup>, si está presente, es independientemente -Q<sup>E</sup>.

En una realización, -R<sup>E2</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Q<sup>E</sup>.

En una realización, -R<sup>E2</sup>, si está presente, es independientemente -H.

- 60 En una realización, -R<sup>E2</sup>, si está presente, es independientemente -Q<sup>E</sup>.

Grupo -Q<sup>A3</sup>

- 65 En una realización, -Q<sup>A3</sup>, si está presente, es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I,

- $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,
- $\text{R}^{\text{QA3}}$ ,
- $\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{QA3}}$ ,
- $\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\text{QA3}}$ ,
- 5 -  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{QA3}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{QA3}}_2$ , o  $-\text{NR}^{\text{QA3A}}\text{R}^{\text{QA3B}}$ ;

en la que:

- 10 cada  $-\text{R}^{\text{QA3}}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-6}$  alifático saturado; y  
 $-\text{NR}^{\text{QA3A}}\text{R}^{\text{QA3B}}$  es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$  alifático saturado,  $-\text{F}$ , y  $-\text{CF}_3$ .

Grupo  $-\text{Q}^{\text{A6}}$

- 15 En una realización,  $-\text{Q}^{\text{A6}}$ , si está presente, es independientemente:

- $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,
- $\text{R}^{\text{QA6}}$ ,
- 20 -  $\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{QA6}}$ ,
- $\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\text{QA6}}$ ,
- $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{QA6}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{QA6}}_2$ , o  $-\text{NR}^{\text{QA6A}}\text{R}^{\text{QA6B}}$ ,

en la que:

- 25 cada  $-\text{R}^{\text{QA6}}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-6}$  alifático saturado; y  
 $-\text{NR}^{\text{QA6A}}\text{R}^{\text{QA6B}}$  es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$  alifático saturado,  $-\text{F}$ , y  $-\text{CF}_3$ .

Grupo  $-\text{Q}^{\text{B3}}$

En una realización,  $-\text{Q}^{\text{B3}}$ , si está presente, es independientemente:

- 35 -  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,
- $\text{R}^{\text{QB3}}$ ,
- $\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{QB3}}$ ,
- $\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\text{QB3}}$ ,
- 40 -  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{QB3}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{QB3}}_2$ , o  $-\text{NR}^{\text{QB3A}}\text{R}^{\text{QB3B}}$ ;

en la que:

- 45 cada  $-\text{R}^{\text{QB3}}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-6}$  alifático saturado; y  
 $-\text{NR}^{\text{QB3A}}\text{R}^{\text{QB3B}}$  es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $\text{C}_{1-3}$  alifático saturado,  $-\text{F}$ , y  $-\text{CF}_3$ .

Grupo  $-\text{Q}^{\text{B5}}$

50 En una realización,  $-\text{Q}^{\text{B5}}$ , si está presente, es independientemente:

- $\text{R}^{\text{1A1}}$ ,
- $\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,
- $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,
- 55 -  $\text{OH}$ ,  $-\text{L}^{\text{1A}}-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{L}^{\text{1A}}-\text{OH}$ ,
- $\text{OR}^{\text{1A1}}$ ,  $-\text{L}^{\text{1A}}-\text{OR}^{\text{1A1}}$ ,  $-\text{O}-\text{L}^{\text{1A}}-\text{OR}^{\text{1A1}}$ ,
- $\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^{\text{1A1}}$ ,
- $\text{CN}$ ,
- $\text{NO}_2$ ,
- 60 -  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{\text{1A1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{1A1}}_2$ ,  $-\text{NR}^{\text{1A2}}\text{R}^{\text{1A3}}$ ,
- $\text{L}^{\text{1A}}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{L}^{\text{1A}}-\text{NHR}^{\text{1A1}}$ ,  $-\text{L}^{\text{1A}}-\text{NR}^{\text{1A1}}_2$ ,  $-\text{L}^{\text{1A}}-\text{NR}^{\text{1A2}}\text{R}^{\text{1A3}}$ ,
- $\text{O}-\text{L}^{\text{1A}}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{O}-\text{L}^{\text{1A}}-\text{NHR}^{\text{1A1}}$ ,  $-\text{O}-\text{L}^{\text{1A}}-\text{NR}^{\text{1A1}}_2$ ,  $-\text{O}-\text{L}^{\text{1A}}-\text{NR}^{\text{1A2}}\text{R}^{\text{1A3}}$ ,
- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{1A1}}$ ,
- $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{1A1}}$ ,
- 65 -  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{1A1}}$ ,
- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{1A1}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{1A1}}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{1A2}}\text{R}^{\text{1A3}}$ ,

- 5
- $\text{NHC(=O)R}^{1A1}$ ,  $-\text{NR}^{1A1}\text{C(=O)R}^{1A1}$ ,
  - $\text{NHC(=O)OR}^{1A1}$ ,  $-\text{NR}^{1A1}\text{C(=O)OR}^{1A1}$ ,
  - $\text{OC(=O)NH}_2$ ,  $-\text{OC(=O)NHR}^{1A1}$ ,  $-\text{OC(=O)NR}^{1A1}_2$ ,  $-\text{OC(=O)NR}^{1A2}\text{R}^{1A3}$ ,
  - $\text{NHC(=O)NH}_2$ ,  $-\text{NHC(=O)NHR}^{1A1}$ ,
  - $\text{NHC(=O)NR}^{1A1}_2$ ,  $-\text{NHC(=O)NR}^{1A2}\text{R}^{1A3}$ ,
  - $\text{NR}^{1A1}\text{C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{NR}^{1A1}\text{C(=O)NHR}^{1A1}$ ,
  - $\text{NR}^{1A1}\text{C(=O)NR}^{1A1}_2$ ,  $-\text{NR}^{1A1}\text{C(=O)NR}^{1A2}\text{R}^{1A3}$ ,
  - $\text{NHS(=O)}_2\text{R}^{1A1}$ ,  $-\text{NR}^{1A1}\text{S(=O)}_2\text{R}^{1A1}$ ,
  - $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{NHR}^{1A1}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{1A1}_2$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{NR}^{1A2}\text{R}^{1A3}$ ,
  - 10 -  $\text{S(=O)R}^{1A1}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{R}^{1A1}$ ,  $-\text{OS(=O)}_2\text{R}^{1A1}$ , o  $-\text{S(=O)}_2\text{OR}^{1A1}$ ;

en la que:

- 15
- cada  $-\text{L}^{1A}$  es independientemente alquileo  $\text{C}_{1-5}$  alifático saturado;  
 en cada grupo  $-\text{NR}^{1A2}\text{R}^{1A3}$ ,  $\text{R}^{1A2}$  y  $\text{R}^{1A3}$ , tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es independientemente N u O; cada  $-\text{R}^{1A1}$  es independientemente:

- 20
- $-\text{R}^{1B1}$ ,  $-\text{R}^{1B2}$ ,  $-\text{R}^{1B3}$ ,  $-\text{R}^{1B4}$ ,  $-\text{R}^{1B5}$ ,  $-\text{R}^{1B6}$ ,  $-\text{R}^{1B7}$ ,  $-\text{R}^{1B8}$ ,  
 $-\text{L}^{1B-\text{R}^{1B4}}$ ,  $-\text{L}^{1B-\text{R}^{1B5}}$ ,  $-\text{L}^{1B-\text{R}^{1B6}}$ ,  $-\text{L}^{1B-\text{R}^{1B7}}$ , o  $-\text{L}^{1B-\text{R}^{1B8}}$ ;

- 25
- cada  $-\text{R}^{1B1}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-6}$  alifático saturado;  
 cada  $-\text{R}^{1B2}$  es independientemente alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  alifático;  
 cada  $-\text{R}^{1B3}$  es independientemente alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  alifático;  
 cada  $-\text{R}^{1B4}$  es independientemente cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  saturado;  
 cada  $-\text{R}^{1B5}$  es independientemente cicloalquenilo  $\text{C}_{3-6}$ ;  
 cada  $-\text{R}^{1B6}$  es independientemente heterociclilo  $\text{C}_{3-6}$  no aromático;  
 cada  $-\text{R}^{1B7}$  es independientemente carboarilo  $\text{C}_{6-10}$ ;  
 30 cada  $-\text{R}^{1B8}$  es independientemente heteroarilo  $\text{C}_{5-10}$ ;  
 cada  $-\text{L}^{1B-}$  es independientemente alquileo  $\text{C}_{1-3}$  alifático saturado;

en la que:

- 35
- cada  $-\text{R}^{1B4}$ ,  $-\text{R}^{1B5}$ ,  $-\text{R}^{1B6}$ ,  $-\text{R}^{1B7}$ , y,  $-\text{R}^{1B8}$  está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes,  $-\text{R}^{1C1}$  y/o uno o más sustituyentes,  $-\text{R}^{1C2}$ ,  
 cada  $-\text{R}^{1B1}$ ,  $-\text{R}^{1B2}$ ,  $-\text{R}^{1B3}$ , y  $-\text{L}^{1B-}$  está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes,  $-\text{R}^{1C2}$ , y

en la que:

- 40
- cada  $-\text{R}^{1C1}$  es independientemente alquilo, fenilo o bencilo  $\text{C}_{1-4}$  alifático saturado;  
 cada  $-\text{R}^{1C2}$  es independientemente:

- 45
- F, -Cl, -Br, -I,
  - $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,
  - OH,  $-\text{L}^{1D}\text{-OH}$ ,  $-\text{O-L}^{1D}\text{-OH}$ ,
  - $\text{OR}^{1D1}$ ,  $-\text{L}^{1D}\text{-OR}^{1D1}$ ,  $-\text{O-L}^{1D}\text{-OR}^{1D1}$ ,
  - SH,  $-\text{SR}^{1D1}$ ,
  - CN,
  - 50 -  $\text{NO}_2$ ,
  - $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^{1D1}$ ,  $-\text{NR}^{1D1}_2$ ,  $-\text{NR}^{1D2}\text{R}^{1D3}$ ,
  - $\text{L}^{1D}\text{-NH}_2$ ,  $-\text{L}^{1D}\text{-NHR}^{1D1}$ ,  $-\text{L}^{1D}\text{-NR}^{1D1}_2$ ,  $-\text{L}^{1D}\text{-NR}^{1D2}\text{R}^{1D3}$ ,
  - $\text{C(=O)OH}$ ,  $-\text{C(=O)OR}^{1D1}$ ,
  - 55 -  $\text{C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{C(=O)NHR}^{1D1}$ ,  $-\text{C(=O)NR}^{1D1}_2$ , o  $-\text{C(=O)NR}^{1D2}\text{R}^{1D3}$ ;

en la que:

- 60
- cada  $-\text{R}^{1D1}$  es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-4}$  alifático saturado; fenilo, o bencilo;  
 cada  $-\text{L}^{1D}$  es independientemente alquileo  $\text{C}_{1-5}$  alifático saturado; y  
 en cada grupo  $-\text{NR}^{1D2}\text{R}^{1D3}$ ,  $\text{R}^{1D2}$  y  $\text{R}^{1D3}$ , tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es independientemente N u O.

- 65
- En una realización,  $-\text{Q}^{B5}$ , si está presente, es independientemente -CN.

Grupo -Q<sup>B6</sup>

En una realización, -Q<sup>B6</sup> es independientemente -O-R<sup>QB6</sup>, -S-R<sup>QB6</sup>, o -NR<sup>BN</sup>-R<sup>QB6</sup>.

5 En una realización, -Q<sup>B6</sup> es independientemente -O-R<sup>QB6</sup>.

En una realización, -Q<sup>B6</sup> es independientemente -S-R<sup>QB6</sup>.

10 En una realización, -Q<sup>B6</sup> es independientemente -NR<sup>BN</sup>-R<sup>QB6</sup>.

En una realización, -R<sup>BN</sup>, si está presente, es independientemente -H o alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado. En una realización, -R<sup>BN</sup>, si está presente, es independientemente -H o -Me.

15 En una realización, -R<sup>BN</sup>, si está presente, es independientemente -H.

El Grupo, -R<sup>QB6</sup>

En una realización, -R<sup>QB6</sup>, si está presente, es independientemente:

20 - R<sup>4A1</sup>,  
 - L<sup>4A</sup>-OH, -L<sup>4A</sup>-OR<sup>4A1</sup>  
 - L<sup>4A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>4A</sup>-NHR<sup>4A1</sup>, -L<sup>4A</sup>-NR<sup>4A1</sup><sub>2</sub>, o -L<sup>4A</sup>-NR<sup>4A2</sup>R<sup>4A3</sup>,

en la que:

25 cada -L<sup>4A</sup>- es independientemente alquileo C<sub>2-6</sub> alifático saturado;  
 en cada grupo -NR<sup>4A2</sup>R<sup>4A3</sup>, R<sup>4A2</sup> y R<sup>4A3</sup>, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es independientemente N u O; cada -R<sup>4A1</sup> es independientemente:

-R<sup>4B1</sup>, -R<sup>4B2</sup>, -R<sup>4B3</sup>, -R<sup>4B4</sup>, -R<sup>4B5</sup>, -R<sup>4B6</sup>, -R<sup>4B7</sup>, -R<sup>4B8</sup>  
 -R<sup>4B</sup>-R<sup>4B4</sup>, -L<sup>4B</sup>-R<sup>4B5</sup>, -L<sup>4B</sup>-R<sup>4B6</sup>, -L<sup>4B</sup>-R<sup>4B7</sup> o R, -R<sup>4B</sup>-R<sup>4B8</sup>;

35 cada -R<sup>4B1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;  
 cada -R<sup>4B2</sup> es independientemente alqueno C<sub>2-6</sub> alifático;  
 cada -R<sup>4B3</sup> es independientemente alquino C<sub>2-6</sub> alifático;  
 cada -R<sup>4B4</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;  
 cada -R<sup>4B5</sup> es independientemente cicloalqueno C<sub>3-6</sub>;  
 40 cada -R<sup>4B6</sup> es independientemente heterociclilo C<sub>3-8</sub> no aromático;  
 cada -R<sup>4B7</sup> es independientemente carboarilo C<sub>6-10</sub>;  
 cada -R<sup>4B8</sup> es independientemente heteroarilo C<sub>5-10</sub>;  
 cada -L<sup>4B</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;

45 en la que:

cada -R<sup>4B4</sup>, -R<sup>4B5</sup>, -R<sup>4B6</sup>, -R<sup>4B7</sup>, y, -R<sup>4B8</sup> está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes, -R<sup>4C1</sup> y uno o más sustituyentes, -R<sup>4C2</sup>,  
 50 cada -R<sup>4B1</sup>, -R<sup>4B2</sup>, -R<sup>4B3</sup>, y -L<sup>4B</sup>- está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes, -R<sup>4C2</sup>, y

en la que:

cada -R<sup>4C1</sup> es independientemente alquilo, fenilo o bencilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;  
 cada -R<sup>4C2</sup> es independientemente:

55 - F, -Cl, -Br, -I,  
 - CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 - OH, -L<sup>4D</sup>-OH, -O-L<sup>4D</sup>-OH,  
 - OR<sup>4D1</sup>, -L<sup>4D</sup>-OR<sup>4D1</sup>, -O-L<sup>4D</sup>-OR<sup>4D1</sup>,  
 60 - SH, -SR<sup>4D1</sup>,  
 - CN,  
 - NO<sub>2</sub>,  
 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>4D1</sup>, -NR<sup>4D1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>,  
 - L<sup>4D</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>4D</sup>-NHR<sup>4D1</sup>, -L<sup>4D</sup>-NR<sup>4D1</sup><sub>2</sub>, -L<sup>4D</sup>-NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>,  
 65 - C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>4D1</sup>,  
 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>4D1</sup>, -C(=O)NR<sup>4D1</sup><sub>2</sub>, o =C(=O)NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>;

en la que:

- 5 cada  $-R^{4D1}$  es independientemente alquilo, fenilo o bencilo  $C_{1-4}$  alifático saturado; cada  $-L^{4D}$  es independientemente alquileo  $C_{1-5}$  alifático saturado; y en cada grupo  $-NR^{4D2}R^{4D3}$ ,  $R^{4D2}$  y  $R^{4D3}$ , tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es independientemente N u O.
- 10 En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente:
- $L^{4A}-OH$ ,  $-L^{4A}-OR^{4A1}$
  - $L^{4A}-NH_2$ ,  $-L^{4A}-NHR^{4A1}$ ,  $-L^{4A}-NR^{4A1}_2$ , o  $-L^{4A}-NR^{4A2}R^{4A3}$ .
- 15 En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente:
- $L^{4A}-OH$  o  $-L^{4A}-OR^{4A1}$ .
- 20 En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente:
- $L^{4A}-NH_2$ ,  $-L^{4A}-NHR^{4A1}$ ,  $-L^{4A}-NR^{4A1}_2$ , o  $-L^{4A}-NR^{4A2}R^{4A3}$ .
- En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente,  $-R^{4A1}$ .
- 25 En una realización, cada  $-L^{4A}$ , si está presente, es independientemente  $-(CH_2)_{n4}$ , en el que  $n4$  es independientemente 2 a 6.
- En una realización, cada  $-L^{4A}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ .
- 30 En una realización, cada  $-NR^{4A2}R^{4A3}$ , si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, u oxazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CF_3$ , y  $-F$ .
- 35 En una realización, cada  $-NR^{4A2}R^{4A3}$ , si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CF_3$ , y  $-F$ .
- En una realización, cada  $-R^{4A1}$ , si está presente, es independientemente:
- 40
- $R^{4B1}$ ,  $-R^{4B4}$ ,  $-R^{4B6}$ ,  $-R^{4B7}$ ,  $-R^{4B8}$
  - $L^{4B}-R^{4B4}$ ,  $-L^{4B}-R^{4B6}$ ,  $-L^{4B}-R^{4B7}$  o  $-L^{4B}-R^{4B8}$
- En una realización, cada  $-R^{4A1}$ , si está presente, es independientemente:
- 45
- $R^{4B1}$ ,  $-R^{4B7}$ ,  $-R^{4B8}$
  - $L^{4B}-R^{4B7}$  o  $-L^{4B}-R^{4B8}$
- En una realización, cada  $-R^{4A1}$ , si está presente, es independientemente:
- 50
- $R^{4B1}$ ,  $-R^{4B7}$  o  $-L^{4B}-R^{4B7}$
- En una realización, cada  $-R^{4A1}$ , si está presente, es independientemente:
- 55
- $R^{4B7}$ ,  $-R^{4B8}$ ,  $-L^{4B}-R^{4B7}$  o  $-L^{4B}-R^{4B8}$
- En una realización, cada  $-R^{4A1}$ , si está presente, es independientemente,  $-R^{4B6}$  o  $-L^{4B}-R^{4B}$ . Por ejemplo, En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente,  $-R^{4A1}$ , en el que,  $-R^{4A1}$  es,  $-R^{4B6}$  o  $-L^{4B}-R^{4B6}$ .
- 60 En una realización, cada  $-R^{4B6}$ , si está presente, es independientemente un grupo heterociclilo  $C_{3-8}$  que es un anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico no aromático de 7, 8 o 9 miembros, teniendo dicho anillo exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en el que cada heteroátomo de anillo es independientemente N, O, o S; y está opcionalmente sustituido.
- 65 En una realización, cada  $-R^{4B6}$ , si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano,

dioxanilo, oxazepanilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octanilo, 3-aza-biciclo[3.1.1]heptanilo, 6-aza-biciclo[3.1.1]heptanilo, 3,6-diaza-biciclo[3.1.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 1-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, quinuclidinilo, o 9-azabicyclo[3.3.1]nonanilo; y está opcionalmente sustituido.

5

Por conveniencia, se ilustran las estructuras de los siguientes grupos:



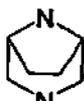
8-Aza-biciclo[3.2.1]octano



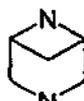
6-Aza-biciclo[3.1.1]heptano



2-Aza-biciclo[2.2.2]octano



3,8-Diaza-biciclo[3.2.1]octano



3,6-Diaza-biciclo[3.1.1]heptano



1-Aza-biciclo[2.2.1]heptano



3-Aza-biciclo[3.2.1]octano



3-Aza-biciclo[3.1.1]heptano



Quinuclidina



9-Aza-biciclo[3.3.1]nonano

10 En una realización, cada  $-R^{4B6}$ , si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxazepanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo, o quinuclidinilo, y está opcionalmente sustituido.

15 En una realización, cada  $-R^{4B6}$ , si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, o morfolinilo; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada  $-R^{4B7}$ , si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido.

20 En una realización, cada  $-R^{4B8}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{5-6}$ , y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada  $-R^{4B8}$ , si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido.

25 En una realización, cada  $-R^{4B6}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{8-10}$ , y está opcionalmente sustituido.

30 En una realización, cada  $-R^{4B8}$ , si está presente, es independientemente benzofuranilo, benzotienilo, benzopirrolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopiridilo, benzopirimidilo, o benzopiridazinilo, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada  $-L^{4B}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

En una realización, cada  $-L^{4B}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,

35 En una realización, cada  $-R^{4C1}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

En una realización, cada  $-R^{4C2}$  es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I,
- OH,
- OR<sup>4D1</sup>,
- CN,
- 5 - NO<sub>2</sub>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>4D1</sup>, -NR<sup>4D1</sup><sub>2</sub>, o -NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>.

En una realización, cada -R<sup>4D1</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.

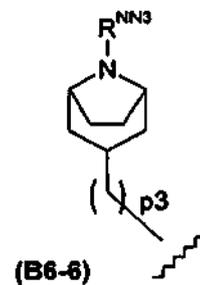
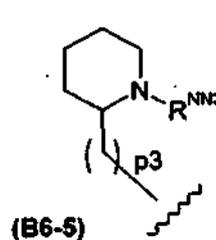
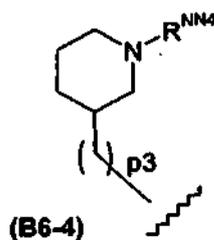
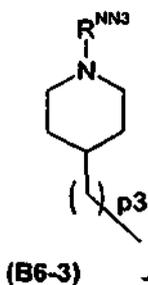
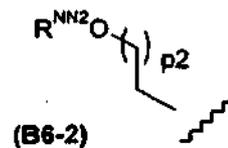
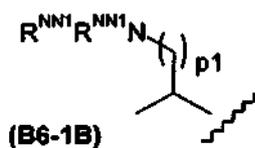
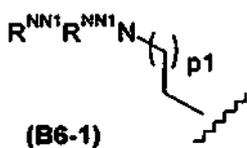
- 10 En una realización, cada -L<sup>4D</sup>, si está presente, es independientemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>-, en el que m1 es independientemente 1 a 4.

En una realización, cada -L<sup>4D</sup>, si está presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

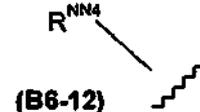
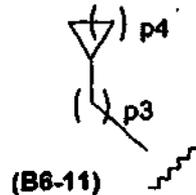
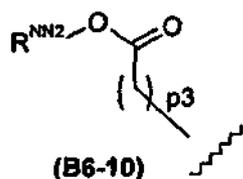
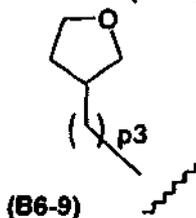
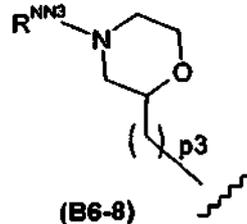
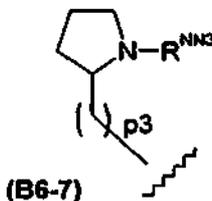
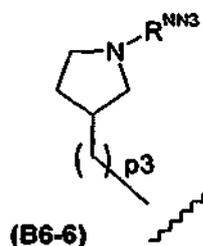
- 15 En una realización, cada -NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, y -F.

- 20 En una realización, cada -NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, y -F.

- 25 En una realización, -R<sup>QB6</sup>, si está presente, se selecciona independientemente de los grupos de las siguientes fórmulas, en las que p1 es independientemente 1, 2, 3, o 4; p2 es independientemente 1,2, 3, o 4; p3 es independientemente 0, 1, o 2; y p4 es independientemente 1,2, 3, o 4:



30



35

En una realización, -R<sup>QB6</sup>, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-1).

En una realización, -R<sup>QB6</sup>, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-1B).

En una realización, -R<sup>QB6</sup>, si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-2).

- En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-3).
- En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-4).
- 5 En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-5).
- En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-6).
- 10 En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-7).
- En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-8).
- 15 En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-9).
- En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-10).
- En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-11).
- 20 En una realización,  $-R^{QB6}$ , si está presente, es independientemente un grupo de fórmula (B6-12).
- En una realización, p1, si está presente, es independientemente 1.
- En una realización, p3, si está presente, es independientemente 0.
- 25 En una realización, p3, si está presente, es independientemente 1 o 2.
- En una realización, p4, si está presente, es independientemente 1.
- 30 En una realización, cada  $-R^{NN1}$ , si está presente, es independientemente -H, alquilo, fenilo o bencilo  $C_{1-4}$  alifático saturado; o, el grupo  $-NR^{NN1}R^{NN1}$ , si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CF_3$ , y -F.
- 35 En una realización, cada  $-R^{NN1}$ , si está presente, es independientemente -H, alquilo, fenilo o bencilo  $C_{1-4}$  alifático saturado; o, el grupo  $-NR^{NN1}R^{NN1}$ , si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CF_3$ , y -F.
- 40 En una realización, cada  $-R^{NN1}$ , si está presente, es independientemente -H, alquilo, fenilo o bencilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.
- En una realización, cada  $-R^{NN1}$ , si está presente, es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.
- 45 En una realización, cada  $-R^{NN1}$ , si está presente, es independientemente -H o -Me.
- En una realización, cada  $-R^{NN1}$ , si está presente, es independientemente -H.
- En una realización, cada  $-R^{NN2}$ , si está presente, es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.
- 50 En una realización, cada  $-R^{NN2}$ , si está presente, es independientemente -H o -Me.
- En una realización, cada  $-R^{NN2}$ , si está presente, es independientemente -H.
- 55 En una realización, cada  $-R^{NN3}$ , si está presente, es independientemente -H, alquilo, fenilo o bencilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.
- En una realización, cada  $-R^{NN3}$ , si está presente, es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.
- 60 En una realización, cada  $-R^{NN3}$ , si está presente, es independientemente -H o -Me.
- En una realización, cada  $-R^{NN3}$ , si está presente, es independientemente -H.
- En una realización, cada  $-R^{NN3}$ , si está presente, es independientemente -Me.
- 65 En una realización,  $-R^{NN4}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado. En una realización,  $-R^{NN4}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

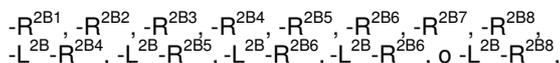
Grupos -Q<sup>C</sup> y -Q<sup>E</sup>

En una realización, cada -Q<sup>C</sup>, si está presente, y cada -Q<sup>E</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

- 5 - R<sup>2A1</sup>,  
 - F, -Cl, -Br, -I,  
 - CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 - OH, -L<sup>2A</sup>-OH, -O-L<sup>2A</sup>-OH, -NH-L<sup>2A</sup>-OH, -NR<sup>2A1</sup>-L<sup>2A</sup>-OH,  
 - OR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,  
 10 - SH, -SR<sup>2A1</sup>,  
 - CN,  
 - NO<sub>2</sub>,  
 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 - L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 15 - O-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 - NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2A1</sup>-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A2</sup>, -NR<sup>2A1</sup>-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>,  
 - NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -N R<sup>2A1</sup>-L<sup>2A</sup>-N R<sup>2A1</sup>,  
 - NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>, -NR<sup>2A1</sup>-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 - OC(=O)R<sup>2A1</sup>,  
 20 - C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>2A1</sup>,  
 - C(=O)R<sup>2A1</sup>,  
 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>2A1</sup>, -C(=O)NR<sup>2A1</sup>, -C(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 - C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OH, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,  
 - C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>,  
 25 - C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 - NHC(=O)R<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)R<sup>2A1</sup>,  
 - NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OH, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,  
 - NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>,  
 - NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 30 - NHC(=O)OR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)OR<sup>2A1</sup>,  
 - OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHR<sup>2A1</sup>, -OC(=O)NR<sup>2A1</sup>, -OC(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 - NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>2A1</sup>,  
 - NHC(=O)NR<sup>2A1</sup>, -NHC(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 - NR<sup>2A1</sup>C(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)NHR<sup>2A1</sup>,  
 35 - NR<sup>2A1</sup>C(=O)NR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 - NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2A1</sup>,  
 - S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>2A1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2A1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,  
 - S(=O)R<sup>2A1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2A1</sup>, -OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>2A1</sup>, y -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>2A1</sup>;

40 en la que:

cada -L<sup>2A</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-5</sub> alifático saturado;  
 en cada grupo -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>, R<sup>2A2</sup> y R<sup>2A3</sup>, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman  
 45 un anillo no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2  
 heteroátomos de anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es N, y el otro de dichos  
 exactamente 2 heteroátomos de anillo es independientemente N u O; cada -R<sup>2A1</sup> es independientemente,



- 50 cada -R<sup>2B1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;  
 cada -R<sup>2B2</sup> es independientemente alqueno C<sub>2-6</sub> alifático;  
 cada -R<sup>2B3</sup> es independientemente alquino C<sub>2-6</sub> alifático;  
 cada -R<sup>2B4</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;  
 55 cada -R<sup>2B5</sup> es independientemente cicloalqueno C<sub>3-6</sub>;  
 cada -R<sup>2B6</sup> es independientemente heterociclilo C<sub>3-8</sub> no aromático;  
 cada -R<sup>2B7</sup> es independientemente carboarilo C<sub>6-10</sub>;  
 cada -R<sup>2B8</sup> es independientemente heteroarilo C<sub>6-10</sub>;  
 cada -L<sup>2B</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;

60 en la que:

cada -R<sup>2B4</sup>, -R<sup>2B5</sup>, -R<sup>2B6</sup>, -R<sup>2B7</sup>, y, -R<sup>2B8</sup> está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes,  
 -R<sup>2C1</sup> y/o uno o más sustituyentes, -R<sup>2C2</sup>,  
 65 cada -R<sup>2B1</sup>, -R<sup>2B2</sup>, -R<sup>2B3</sup>, y -L<sup>2B</sup>- está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes, -R<sup>2C2</sup>, y

en la que:

cada  $-R^{2C1}$  es independientemente alquilo, fenilo o bencilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 cada  $-R^{2C2}$  es independientemente:

- 5
- F, -Cl, -Br, -I,
  - $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,
  - OH,  $-L^{2D}-OH$ ,  $-O-L^{2D}-OH$ ,
  - $OR^{2D1}$ ,  $-L^{2D}-OR^{2D1}$ ,  $-O-L^{2D}-OR^{2D1}$ ,
  - 10 - SH,  $-SR^{2D1}$ ,
  - CN,
  - $NO_2$ ,
  - $NH_2$ ,  $-NHR^{2D1}$ ,  $-NR^{2D1}_2$ ,  $-NR^{2D2}R^{2D3}$ ,
  - $L^{2D}-NH_2$ ,  $-L^{2D}-NHR^{2D1}$ ,  $-L^{2D}-NR^{2D1}_2$ ,  $-L^{2D}-NR^{2D2}R^{2D3}$ ,
  - 15 -  $C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^{2D1}$ ,
  - $C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^{2D1}$ ,  $-C(=O)NR^{2D1}_2$ , o  $-C(=O)NR^{2D2}R^{2D3}$ ;

en la que:

- 20 cada  $-R^{2D1}$  es independientemente alquilo, fenilo o bencilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 cada  $-L^{2D}$  es independientemente alquilenilo  $C_{1-5}$  alifático saturado; y  
 en cada grupo  $-NR^{2D2}R^{2D3}$ ,  $R^{2D2}$  y  $R^{2D3}$ , tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es independientemente N u O.
- 25

En una realización, cada  $-Q^C$ , si está presente, y cada  $-Q^E$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

- 30
- $R^{2A1}$ ,
  - F, -Cl, -Br, -I,
  - $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,
  - OH,  $-L^{2A}-OH$ ,  $-O-L^{2A}-OH$ ,  $-NH-L^{2A}-OH$ ,  $-NR^{2A1}-L^{2A}-OH$ ,
  - $OR^{2A1}$ ,  $-L^{2A}-OR^{2A1}$ ,  $-O-L^{2A}-OR^{2A1}$ ,  $-NH-L^{2A}-OR^{2A1}$ ,  $-NR^{2A1}-L^{2A}-OR^{2A1}$ ,
  - CN,
  - 35 -  $NH_2$ ,  $-NHR^{2A2}$ ,  $-NR^{2A1}_2$ ,  $-NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - $L^{2A}-NH_2$ ,  $-L^{2A}-NHR^{2A1}$ ,  $-L^{2A}-NR^{2A1}_2$ ,  $-L^{2A}-NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - $O-L^{2A}-NH_2$ ,  $-O-L^{2A}-NHR^{2A1}$ ,  $-O-L^{2A}-NR^{2A1}_2$ ,  $-O-L^{2A}-NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - $NH-L^{2A}-NH_2$ ,  $-NR^{2A1}-L^{2A}-NH_2$ ,  $-NH-L^{2A}-NHR^{2A1}$ ,  $-NR^{2A1}-L^{2A}-NHR^{2A1}$ ,
  - $NH-L^{2A}-NR^{2A2}_2$ ,  $-NR^{2A1}-L^{2A}-NR^{2A1}_2$ ,
  - 40 -  $NH-L^{2A}-NR^{2A2}R^{2A3}$ ,  $-NR^{2A1}-L^{2A}-NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - $OC(=O)R^{2A1}$ ,
  - $C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^{2A1}$ ,
  - $C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^{2A1}$ ,  $-C(=O)NR^{2A1}_2$ ,  $-C(=O)NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - $C(=O)NH-L^{2A}-OH$ ,  $-C(=O)NH-L^{2A}-OR^{2A1}$ ,
  - 45 -  $C(=O)NH-L^{2A}-NH_2$ ,  $-C(=O)NH-L^{2A}-NHR^{2A1}$ ,
  - $C(=O)NH-L^{2A}-NR^{2A1}_2$ ,  $-C(=O)NH-L^{2A}-NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - $NHC(=O)R^{2A1}$ ,  $-NR^{2A1}C(=O)R^{2A1}$ ,
  - $NHC(=O)-L^{2A}-OH$ ,  $-NHC(=O)-L^{2A}-OR^{2A1}$ ,
  - $NHC(=O)-L^{2A}-NH_2$ ,  $-NHC(=O)-L^{2A}-NHR^{2A1}$ ,
  - 50 -  $NHC(=O)-L^{2A}-NR^{2A1}_2$ ,  $-NHC(=O)-L^{2A}-NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - $NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHC(=O)NHR^{2A1}$ ,
  - $NHC(=O)NR^{2A1}_2$ ,  $-NHC(=O)NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - $NR^{2A1}C(=O)NH_2$ ,  $-NR^{2A1}C(=O)NHR^{2A1}$ ,
  - $NR^{2A1}C(=O)NR^{2A1}_2$ ,  $-NR^{2A1}C(=O)NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - 55 -  $NHS(=O)_2R^{2A1}$ ,  $-NR^{2A1}S(=O)_2R^{2A1}$ ,
  - $S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR^{2A1}$ ,  $-S(=O)_2NR^{2A1}_2$ ,  $-S(=O)_2NR^{2A2}R^{2A3}$ ,
  - $S(=O)R^{2A1}$ ,  $-S(=O)_2R^{2A1}$ ,  $-OS(=O)_2R^{2A1}$ , y  $-S(=O)_2OR^{2A1}$ .

En una realización, cada  $-Q^C$ , si está presente, y cada  $-Q^E$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

- 60
- $R^{2A1}$ ,
  - F, -Cl, -Br, -I,
  - $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,
  - OH,  $-L^{2A}-OH$ ,  $-O-L^{2A}-OH$ ,  $-NH-L^{2A}-OH$ ,
  - 65 -  $OR^{2A1}$ ,  $-L^{2A}-OR^{2A1}$ ,  $-O-L^{2A}-OR^{2A1}$ ,  $-NH-L^{2A}-OR^{2A1}$ ,
  - CN,

- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>
- L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2AN</sup>R<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>
- O-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>
- NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- 5 - OC(=O)R<sup>2A1</sup>,
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>2A1</sup>
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>2A1</sup>, -C(=O)NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OH, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>
- 10 - C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- NHC(=O)R<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)R<sup>2A1</sup>,
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OH, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>,
- 15 - NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, y -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>.

En una realización, cada -Q<sup>C</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

- R<sup>2A1</sup>,
- F, -Cl, -Br, -I,
- 20 - CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- OH, -L<sup>2A</sup>-OH, -O-L<sup>2A</sup>-OH, -NH-L<sup>2A</sup>-OH,
- OR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -Q-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,
- CN,
- NO<sub>2</sub>,
- 25 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>
- L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- O-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>
- NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- OC(=O)R<sup>2A1</sup>,
- 30 - C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>2A1</sup>
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>2A1</sup>, -C(=O)NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OH, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- 35 - NHC(=O)R<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)R<sup>2A1</sup>
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OH, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>2A1</sup>
- 40 - NHC(=O)NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NHC(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>
- NR<sup>2A1</sup>C(=O)NH<sub>2</sub>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)NHR<sup>2A1</sup>,
- NR<sup>2A1</sup>C(=O)NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2A1</sup>,
- S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>2A1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- 45 - S(=O)R<sup>2A1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>2A1</sup>, -OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>2A1</sup>, y -S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>2A1</sup>.

En una realización, cada -Q<sup>C</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

- R<sup>2A1</sup>, -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- 50 - OH, -L<sup>2A</sup>-OH, -O-L<sup>2A</sup>-OH, -NH-L<sup>2A</sup>-OH,
- OR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>
- La<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>
- O-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>
- 55 - NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>2A1</sup>, -C(=O)NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OH, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- 60 - NHC(=O)R<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)R<sup>2A1</sup>
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OH, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, y -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>.

65 En una realización, cada -Q<sup>C</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

- $R^{2A1}$ , -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- OH, -L<sup>2A</sup>-OH, -O-L<sup>2A</sup>-OH, -NH-L<sup>2A</sup>-OH,
- OR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- O-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, y -NH-L<sup>2A</sup>-N R<sup>2A2</sup> R<sup>2A3</sup>.

5

En una realización, cada -Q<sup>C</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

10

- $R^{2A1}$ , -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- NH-L<sup>2A</sup>-OH, -NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,
- NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup><sub>2</sub>, y -NH-L<sup>2A</sup>-N R<sup>2A2</sup> R<sup>2A3</sup>.

15

En una realización, cada -L<sup>2A</sup>-, si está presente, es independientemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-, en el que n2 es independientemente 1 a 4.

En una realización, cada -L<sup>2A</sup>-, si está presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

20

En una realización, cada -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, y -F.

25

En una realización, cada -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, y -F.

En una realización, cada -R<sup>2A1</sup>, si está presente, es independientemente:

30

- R<sup>2B1</sup>, -R<sup>2B4</sup>, -R<sup>2B6</sup>, -R<sup>2B7</sup>, -R<sup>2B8</sup>,
- L<sup>2B</sup>-R<sup>2B4</sup>, -L<sup>2B</sup>-R<sup>2B6</sup>, -L<sup>2B</sup>-R<sup>2B6</sup>, o -L<sup>2B</sup>-R<sup>2B8</sup>.

En una realización, cada -R<sup>2A1</sup>, si está presente, es independientemente:

35

- R<sup>2B1</sup>, -R<sup>2B7</sup>, -R<sup>2B8</sup>,
- L<sup>2B</sup>-R<sup>2B7</sup>, o -L<sup>2B</sup>-R<sup>2B8</sup>.

En una realización, cada -R<sup>2A1</sup>, si está presente, es independientemente:

40

- R<sup>2B1</sup>, -R<sup>2B7</sup>, o -L<sup>2B</sup>-R<sup>2B7</sup>.

En una realización, cada -R<sup>2A1</sup>, si está presente, es independientemente:

45

R<sup>2B7</sup>, -R<sup>2B8</sup>, -L<sup>2B</sup>-R<sup>2B7</sup> o -L<sup>2B</sup>-R<sup>2B8</sup>

En una realización, cada -R<sup>2B6</sup>, si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, dioxano, y está opcionalmente sustituido.

50

En una realización, cada -R<sup>2B8</sup>, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahydrofurano, o tetrahidropirano, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada -R<sup>2B7</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido.

55

En una realización, cada -R<sup>2B8</sup>, si está presente, es independientemente heteroarilo C<sub>5-6</sub>, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada -R<sup>2B8</sup>, si está presente, es independientemente furano, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido.

60

En una realización, cada -R<sup>2B8</sup>, si está presente, es independientemente heteroarilo C<sub>9-10</sub>, y está opcionalmente sustituido.

65

En una realización, cada -R<sup>2B8</sup>, si está presente, es independientemente benzofurano, benzotienilo, benzopirrolilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopiridilo, benzopirimidilo, o benzopiridazinilo, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, cada  $-L^{2B}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

En una realización, cada  $-L^{2B}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,

5 En una realización, cada  $-R^{2C1}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

En una realización, cada  $-R^{2C2}$  es independientemente:

- 10
- F, -Cl, -Br, -I,
  - OH,
  - $OR^{2D1}$ ,
  - CN,
  - $NO_2$ ,
  - $NH_2$ ,  $-NHR^{2D1}$ ,  $-NR^{2D1}_2$ , o  $-NR^{2D2}R^{2D3}$

15

En una realización, cada  $-R^{2D1}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

En una realización, cada  $-L^{2D}$ , si está presente, es independientemente  $-(CH_2)_{m2}$ , en el que  $m2$  es independientemente 1 a 4.

20

En una realización, cada  $-L^{2D}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

En una realización, cada  $-NR^{2D2}R^{2D3}$ , si está presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CF_3$ , y  $-F$ .

25

En una realización, cada  $-NR^{2D2}R^{2D3}$ , si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CF_3$ , y  $-F$ .

30

En una realización, cada  $-Q^C$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

- 35
- $R^{X1}$ ,
  - F, -Cl, -Br, -I,
  - $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,
  - OH,  $-OR^{X1}$ ,
  - $NH_2$ ,  $-NHR^{X1}$ ,  $-NR^{X1}_2$ ,  $-R^{M1}$ ,
  - $O-(CH_2)_z-OH$ ,  $-O-(CH_2)_z-OR^{X1}$ ,
  - $O-(CH_2)_z-NH_2$ ,  $-O-(CH_2)_z-NHR^{X1}$ ,  $-O-(CH_2)_z-NR^{X1}_2$ ,  $-O-(CH_2)_z-R^{M1}$ ,
  - 40 -  $NH-(CH_2)_z-OH$ ,  $-NH-(CH_2)_z-OR^{X1}$ ,
  - $NH-(CH_2)_z-NH_2$ ,  $-NH-(CH_2)_z-NHR^{X1}$ ,  $-NH-(CH_2)_z-NR^{X1}_2$ ,  $-NH-(CH_2)_z-R^{M1}$ ,
  - $C(=O)NH-(CH_2)_z-OH$ ,  $-C(=O)NH-(CH_2)_z-OR^{X1}$ ,
  - $C(=O)NH-(CH_2)_z-NH_2$ ,  $-C(=O)NH-(CH_2)_z-NHR^{X1}$ ,
  - $C(=O)NH-(CH_2)_z-NR^{X1}_2$ ,  $-C(=O)NH-(CH_2)_z-R^{M1}$ ,
  - 45 -  $NHC(=O)-(CH_2)_z-OH$ ,  $-NHC(=O)-(CH_2)_z-OR^{X1}$ ,
  - $NHC(=O)-(CH_2)_z-NH_2$ ,  $-NHC(=O)-(CH_2)_z-NHR^{X1}$ ,
  - $NHC(=O)-(CH_2)_z-NR^{X1}_2$ , y  $-NHC(=O)-(CH_2)_z-R^{M1}$ ,

en la que:

50 cada  $z$  es independientemente 2 o 3;  
 cada  $-R^{X1}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado; y  
 cada  $-R^{M1}$  es independientemente piperidino, piperizino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo  $C_{1-4}$  alifáticos saturados.

55 En una realización, cada  $-Q^C$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

- 60
- $R^{X1}$ ,
  - F, Cl, -Br, -I,
  - OH,  $-OR^{X1}$ ,
  - $NH_2$ ,  $-NHR^{X1}$ ,  $-NR^{X1}_2$ ,
  - $O-CH_2CH_2-OH$ ,  $-O-CH_2CH_2-OR^{X1}$ ,
  - $O-CH_2CH_2CH_2-OH$ ,  $-O-CH_2CH_2CH_2-OR^{X1}$ ,
  - $O-CH_2CH_2-NH_2$ ,  $-O-CH_2CH_2-NHR^{X1}$ ,  $-O-CH_2CH_2-NR^{X1}_2$ ,
  - $O-CH_2CH_2CH_2-NH_2$ ,  $-O-CH_2CH_2CH_2-NHR^{X1}$ ,  $-O-CH_2CH_2CH_2-NR^{X1}_2$ ,
  - 65 -  $NH-CH_2CH_2-OH$ ,  $-NH-CH_2CH_2-OR^{X1}$ ,
  - $NH-CH_2CH_2CH_2-OH$ ,  $-NH-CH_2CH_2CH_2-OR^{X1}$ ,

- NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NHR<sup>X1</sup>, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>X1</sup><sub>2</sub>,
- NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NHR<sup>X1</sup>, y -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR<sup>X1</sup><sub>2</sub>;

en los que cada -R<sup>X1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.

5

En una realización, cada -Q<sup>C</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

- R<sup>X1</sup>, -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OR<sup>X1</sup>,
- 10 - NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHR<sup>X1</sup>, -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sup>X1</sup><sub>2</sub>, y -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>M1</sup>;

en la que:

- 15 cada -R<sup>X1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado; y
- cada -R<sup>M1</sup> es independientemente piperidino, piperizino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-4</sub> alifáticos saturados.

En una realización, cada -Q<sup>C</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

- 20 - Me, -F, -Cl, -Br, -I, y -CF<sub>3</sub>.

#### Grupo -Q<sup>D</sup>

En una realización, -Q<sup>D</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

25

- R<sup>3A1</sup>,
- L<sup>3A</sup>-OH, -L<sup>3A</sup>-OR<sup>3A1</sup>,
- L<sup>3A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>3A</sup>-NHR<sup>3A1</sup>, -L<sup>3A</sup>-NR<sup>3A1</sup><sub>2</sub>, y -L<sup>3A</sup>-NR<sup>3A2</sup>R<sup>3A3</sup>, en la que:

- 30 cada -L<sup>3A</sup>- es independientemente alquileo C<sub>2-5</sub> alifático saturado;

en cada grupo -NR<sup>3A2</sup>R<sup>3A3</sup>, R<sup>3A2</sup> y R<sup>3A3</sup>, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es independientemente N u O; cada -R<sup>3A1</sup> es independientemente:

35

- R<sup>3B1</sup>, -R<sup>3B2</sup>, -R<sup>3B3</sup>, -R<sup>3B4</sup>, -R<sup>3B5</sup>, -R<sup>3B6</sup>, -R<sup>3B7</sup>, -Q<sup>3B8</sup>
- L<sup>3B</sup>-R<sup>3B4</sup>, -L<sup>3B</sup>-R<sup>3B5</sup>, -L<sup>3B</sup>-R<sup>3B6</sup>, -L<sup>3B</sup>-R<sup>3B7</sup> o -L<sup>3B</sup>-R<sup>3B8</sup>;

- 40 cada -R<sup>3B1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;
- cada -R<sup>3B2</sup> es independientemente alqueno C<sub>2-6</sub> alifático;
- cada -R<sup>3B3</sup> es independientemente alquinilo C<sub>2-6</sub> alifático;
- cada -R<sup>3B4</sup> es independientemente cicloalquilo C<sub>3-6</sub> saturado;
- cada -R<sup>3B5</sup> es independientemente cicloalqueno C<sub>3-6</sub>;
- 45 cada -R<sup>3B6</sup> es independientemente heterociclilo C<sub>3-8</sub> no aromático;
- cada -R<sup>3B7</sup> es independientemente carboarilo C<sub>6-10</sub>;
- cada -R<sup>3B8</sup> es independientemente heteroarilo C<sub>5-10</sub>;
- cada -L<sup>3B</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;

50 en la que:

cada -R<sup>3B4</sup>, -R<sup>3B5</sup>, -R<sup>3B6</sup>, -R<sup>3B7</sup>, y, -R<sup>3B8</sup> está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes, -R<sup>3C1</sup> y uno o más sustituyentes, -R<sup>3C2</sup>,

55 cada -R<sup>3B1</sup>, -R<sup>3B2</sup>, -R<sup>3B3</sup>, y -L<sup>3B</sup>- está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes, -R<sup>3C2</sup>, y

en la que:

cada -R<sup>3C1</sup> es independientemente alquilo, fenilo o bencilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

60 cada -R<sup>3C2</sup> es independientemente:

60

- F, -Cl, -Br, -I,
- CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- OH, -L<sup>1D</sup>-OH, -O-L<sup>1D</sup>-OH,
- OR<sup>3D1</sup>, -L<sup>3D</sup>-OR<sup>3D1</sup>, -O-L<sup>3D</sup>-OR<sup>3D1</sup>,
- 65 - SH, -SR<sup>3D1</sup>,
- CN,

- NO<sub>2</sub>,
- NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>3D1</sup>, -NR<sup>3D1</sup><sub>2</sub>, -NR<sup>3D2</sup>R<sup>3D3</sup>,
- L<sup>3D</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>3D</sup>-NHR<sup>3D1</sup>, -L<sup>3D</sup>-NR<sup>3D1</sup><sub>2</sub>, -L<sup>3D</sup>-NR<sup>3D2</sup>R<sup>3D3</sup>,
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>3D1</sup>,
- 5 - C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>3D1</sup>, -C(=O)NR<sup>3D1</sup><sub>2</sub>, o -C(=O)NR<sup>3D2</sup>R<sup>3D3</sup>;

en la que:

- 10 cada -R<sup>3D1</sup> es independientemente alquilo, fenilo o bencilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado; cada -L<sup>3D</sup>- es independientemente alquileno C<sub>1-5</sub> alifático saturado; y en cada grupo -NR<sup>3D2</sup>R<sup>3D3</sup>, R<sup>3D2</sup> y R<sup>3D3</sup>, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos de anillo es independientemente N u O.

15 Peso molecular

En una realización, el compuesto de BA tiene un peso molecular desde 212 a 1200.

- 20 En una realización, el valor inferior del intervalo es 225, 250, 275, 300, o 350.

En una realización, el valor superior del intervalo es 1100, 1000, 900, 800, 700, o 600.

En una realización, el intervalo es de 225 a 600.

25

Combinaciones

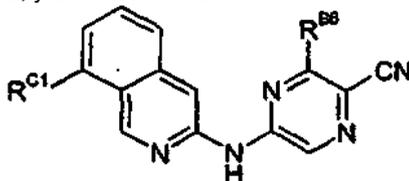
Todas y cada una de las combinaciones y subcombinaciones compatibles de las realizaciones descritas anteriormente se divulgan de forma explícita en el presente documento, como si todas y cada una de las combinaciones y subcombinaciones se enumerara de manera individual y explícita.

30

Algunas realizaciones preferidas

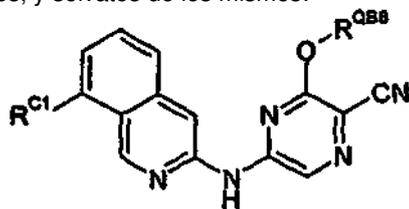
En una realización preferida, los compuestos se seleccionan entre compuestos de la siguiente fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:

35



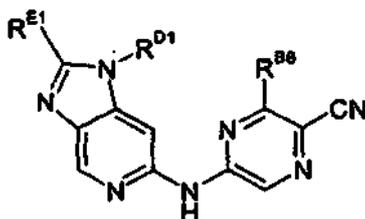
En una realización preferida, los compuestos se seleccionan entre compuestos de la siguiente fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:

40



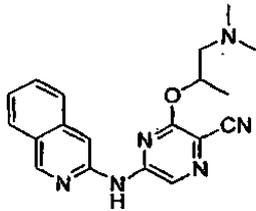
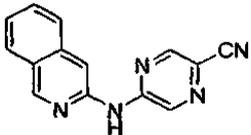
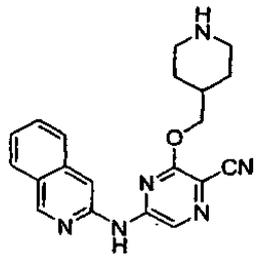
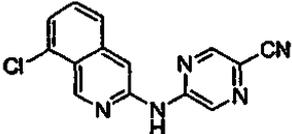
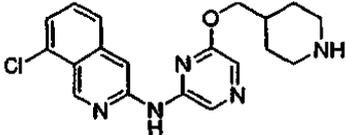
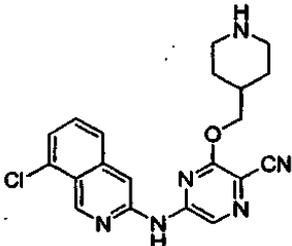
En una realización preferida, los compuestos se seleccionan entre compuestos de la siguiente fórmula y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:

45 Ejemplos de realizaciones específicas

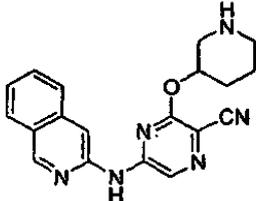
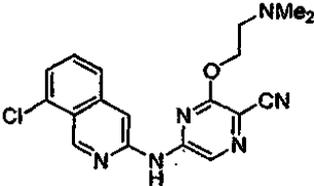
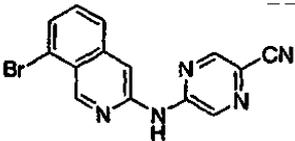
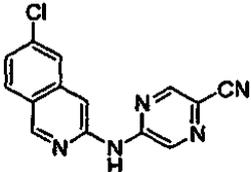
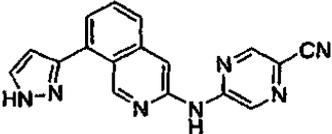
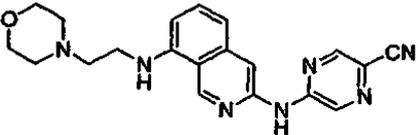
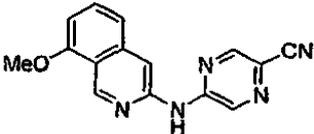
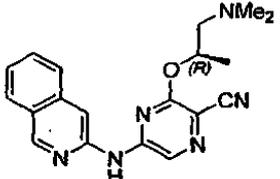


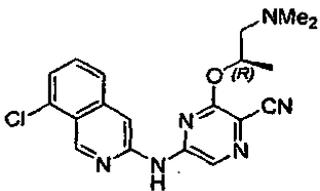
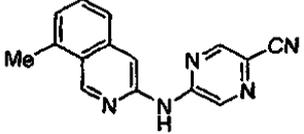
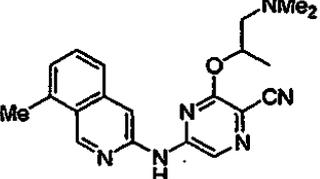
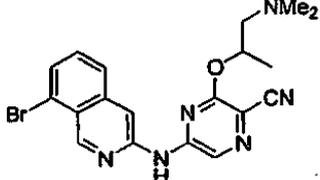
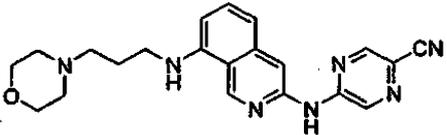
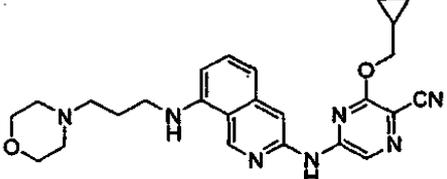
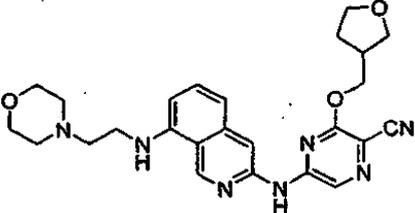
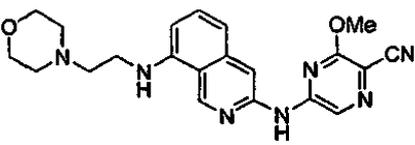
Los compuestos de referencia se indican con un asterisco (\*)

En una realización, los compuestos se seleccionan entre compuestos de las siguientes fórmulas y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:

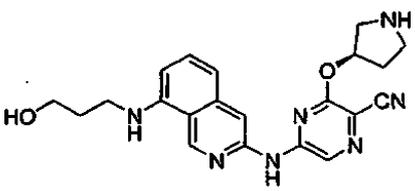
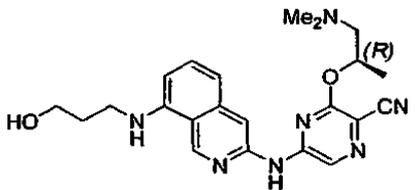
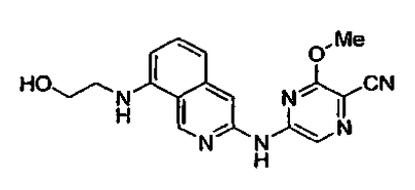
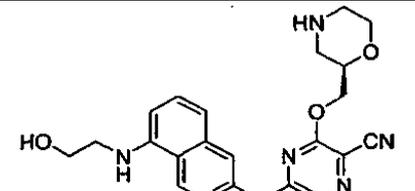
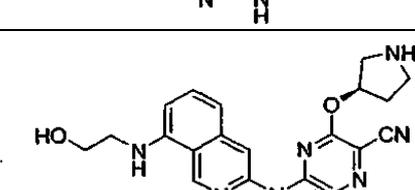
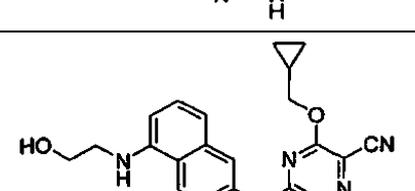
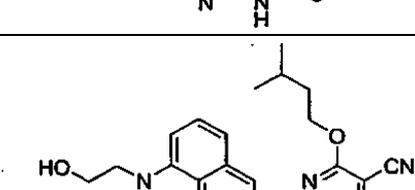
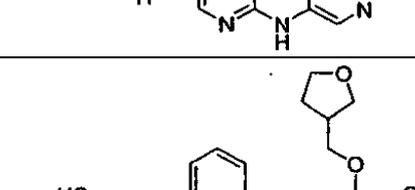
Comp. Nº	Sint. Nº	Estructura
AA-001,	4-1-B	
AA-002 *	4-2	
AA-003	4-3	
AA-004 *	4-4	
AA-005 *	4-5	
AA-006	4-6	

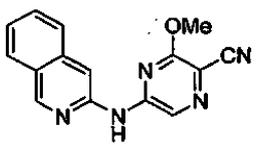
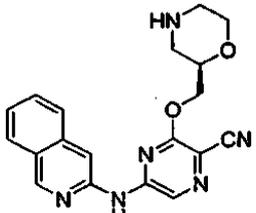
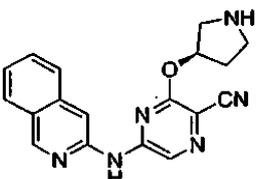
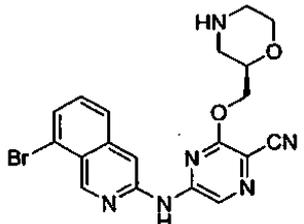
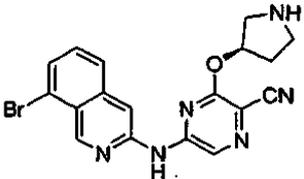
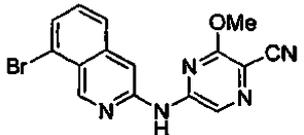
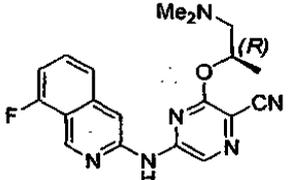
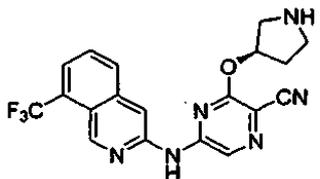
AA-007	4-7	
AA-008	5-1	
AA-009	5-2	
AA-010	5-3	
AA-011 *	6	
AA-012	5-4	
AA-013	5-5	
AA-014	5-6	

AA-015	5-7	
AA-016	5-8	
AA-017 *	11-1	
AA-018 *	11-10	
AA-019 *	12	
AA-020 *	13-1	
AA-021 *	14-1	
AA-022	5-9	

AA-023	5-10	
AA-024 *	5-11	
AA-025	5-12	
AA-026	11-2	
AA-027 *	13-2	
AA-028	13-3	
AA-029	13-4	
AA-030	13-5	

AA-031*	15-1	The structure shows a quinoline ring system. At the 2-position, there is a primary amine group (-NH-CH2-CH2-OH). At the 4-position, there is a secondary amine group (-NH-) connected to a 2-cyanoimidazole ring.
AA-032	15-2	The structure is similar to AA-031*, but the secondary amine at the 4-position is connected to a 2-cyanoimidazole ring that has a (1S)-1-(dimethylamino)ethoxy group at the 4-position.
AA-033*	15-3	The structure is similar to AA-031*, but the primary amine at the 2-position is a propylamine group (-NH-CH2-CH2-CH2-OH).
AA-034	15-4	The structure is similar to AA-033*, but the secondary amine at the 4-position is connected to a 2-cyanoimidazole ring with a (1S)-1-(dimethylamino)ethoxy group at the 4-position.
AA-035 *	15-5	The structure is similar to AA-031*, but the primary amine at the 2-position is a propylmethoxyamine group (-NH-CH2-CH2-CH2-O-Me).
AA-036 *	15-6	The structure is similar to AA-031*, but the primary amine at the 2-position is a methoxyethylamine group (-NH-CH2-CH2-O-Me).
AA-037	15-7	The structure is similar to AA-031*, but the secondary amine at the 4-position is connected to a 2-cyanoimidazole ring with a 2-imidazolidinone ring at the 4-position.
AA-038	15-8	The structure is similar to AA-034, but the secondary amine at the 4-position is connected to a 2-cyanoimidazole ring with a (1S)-1-(dimethylamino)ethoxy group at the 4-position, and the propylmethoxyamine group at the 2-position is shown with a wedge bond.
AA-039	15-9	The structure is similar to AA-038, but the secondary amine at the 4-position is connected to a 2-cyanoimidazole ring with a (1S)-1-(dimethylamino)ethoxy group at the 4-position, and the methoxyethylamine group at the 2-position is shown with a wedge bond.

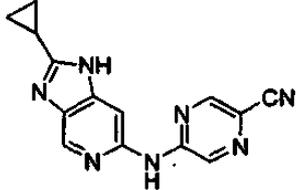
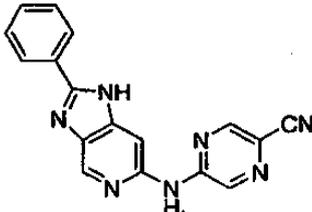
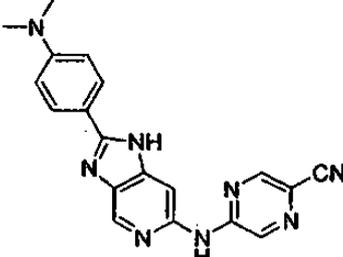
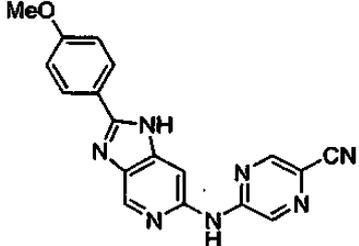
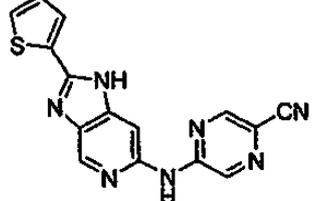
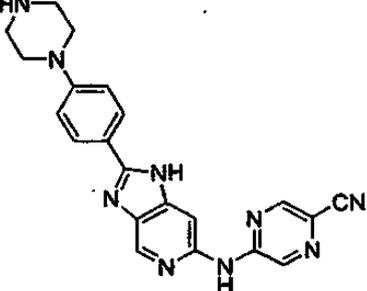
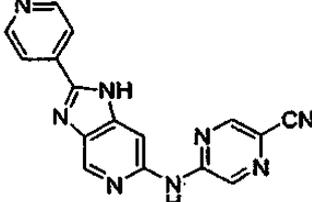
AA-040	15-10	
AA-041	15-11	
AA-042	15-12	
AA-043	15-13	
AA-044	15-14	
AA-045	15-15	
AA-046	15-16	
AA-047	15-17	

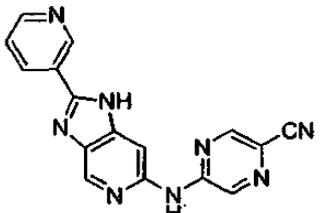
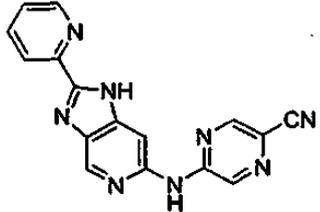
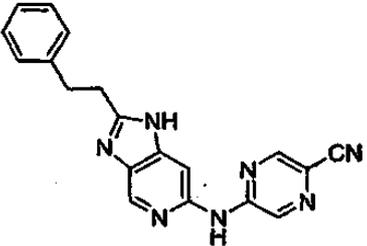
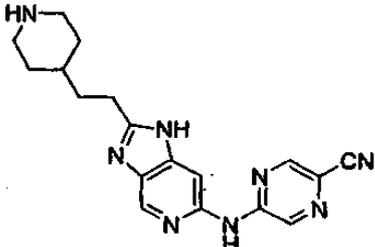
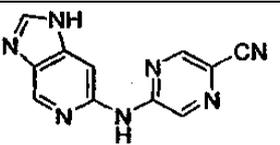
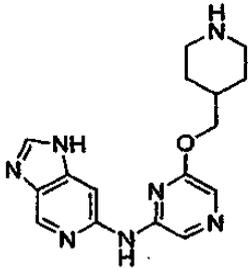
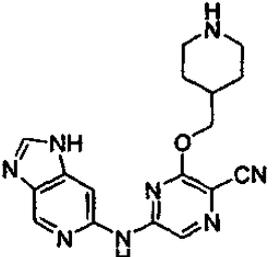
AA-048	4-8	
AA-049	4-9	
AA-050	4-10	
AA-051	11-3	
AA-052	11-4	
AA-053	11-5	
AA-054	11-6	
AA-055	11-7	

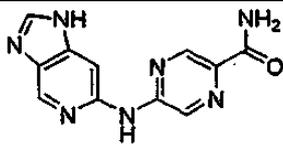
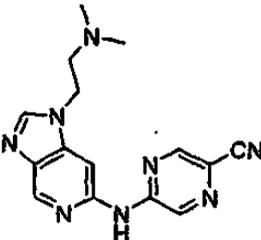
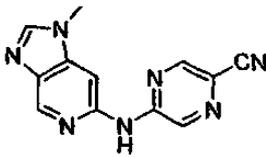
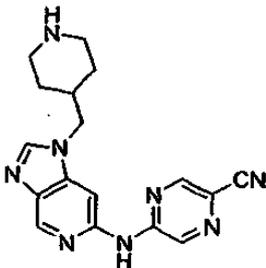
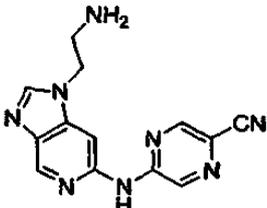
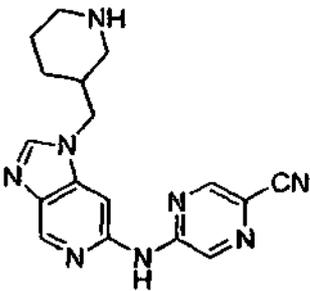
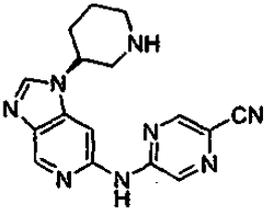
AA-056	11-8	
AA-057	5-13	
AA-058	5-14	
AA-059 *	15-18	
AA-060	15-19	
AA-061 *	16-1	
AA-062 *	17-1	
AA-063 *	18-1	
AA-064	17-2	

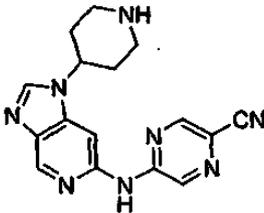
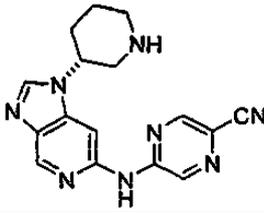
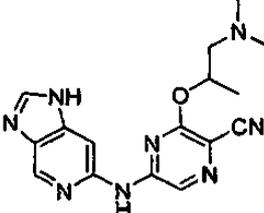
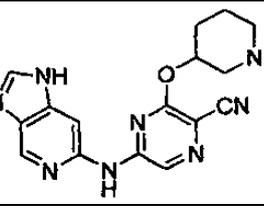
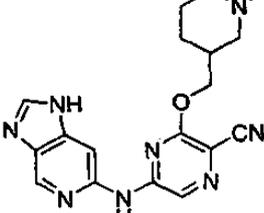
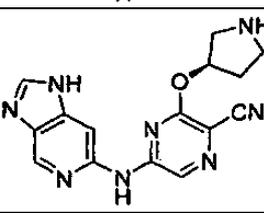
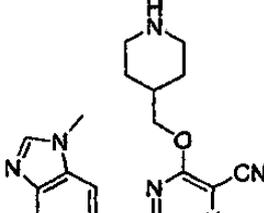
AA-065 *	19-1	
AA-066	19-2	
AA-067	20-1-E	
AA-068	21-1-A	
AA-069	21-1-B	
AA-070 *	11-11	
AA-071	22-1	
AA-072	11-9	

En una realización, los compuestos se seleccionan entre compuestos de las siguientes fórmulas y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:

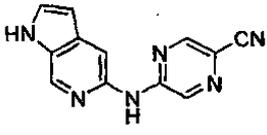
Comp. N°	Sint. N°	Estructura
BB-001 *	1-1-D	
BB-002 *	1-2	
BB-003 *	1-3	
BB-004 *	1-4	
BB-005 *	1-5	
BB-006 *	1-6	
BB-007 *	1-7	

BB-008 *	1-8	
BB-009 *	1-9	
BB-010 *	1-10	
BB-011 *	1-11	
BB-012 *	7-1-D	
BB-013 *	7-2	
BB-014 *	7-3	

BB-015 *	8	
BB-016 *	9-1-B	
BB-017 *	9-2-B	
BB-018 *	9-3-B	
BB-019 *	9-4-B	
BB-020 *	9-5-B	
BB-021 *	9-6-B	

BB-022 *	9-7-B	
BB-023 *	9-8-B	
BB-024 *	10-1	
BB-025 *	10-2	
BB-026 *	10-3	
BB-027 *	10-4	
BB-028 *	10-5	

En una realización, los compuestos se seleccionan entre compuestos de las siguientes fórmulas y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:

Comp. N°	Sint. N°	Estructura
CC-001 *	23-1-A	

#### Formas sustancialmente purificadas

- 5 En el presente documento, también se describen compuestos BCAA, como se describe en el presente documento, en una forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos 50 % en peso, por ejemplo, al menos 60 % en peso, por ejemplo, al menos 70 % en peso, por ejemplo, al menos 80 % en peso, por ejemplo, al menos 90 % en peso, por ejemplo, al menos 95 % en peso, por ejemplo, al menos 97 % en peso, por ejemplo, al menos 98 % en peso, por ejemplo, al menos 99 % en peso.

A menos que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificada con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, estereoisómero ópticamente puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, un enantiómero ópticamente puro.

En una realización, los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo, no más del 40 % en peso, por ejemplo, no más del 30 % en peso, por ejemplo, no más del 20 % en peso, por ejemplo, no más del 10 % en peso, por ejemplo, no más del 5 % en peso, por ejemplo, no más del 3 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso, por ejemplo, no más del 1 % en peso. A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, distintos de estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros al otro enantiómero.

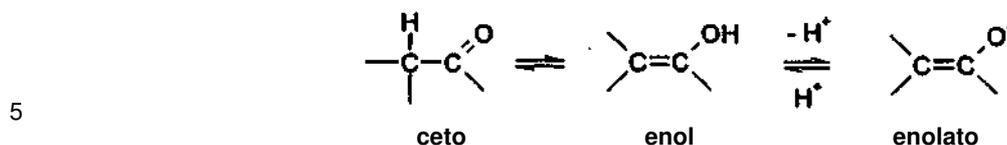
En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos 60 % ópticamente pura (es decir, el 60 % del compuesto, en base molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y el 40 % es el estereoisómero o enantiómero indeseado), por ejemplo, al menos el 70 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos el 80 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos el 90 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos el 95 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos el 97 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos el 98 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos el 99 % ópticamente puro.

#### Isómeros

Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas particulares. incluyendo, pero sin limitación, formas *cis* y *trans*; formas *E* y *Z*; formas *c-*, *t-*, y *r-*; formas *endo* y *exo*; formas *R-*, *S-*, y *meso-*; formas *D-* y *L-*; formas *d-* y *l-*; formas (+) y (-); formas ceto-, enol-, y enolato; formas *syn-* y *anti-*; formas *sinclinales* y *anticlinales*; formas  $\alpha$ - y  $\beta$ -; formas *axiales* y *ecuatoriales*; formas de *bote*, *silla*, *retorcida*, *de sobre*, y *semisilla*; y combinaciones de las mismas, en lo sucesivo denominadas colectivamente "isómeros" (o "formas isoméricas").

Obsérvese que, excepto como se describe más adelante para formas tautoméricas, excluidas específicamente del término "isómeros", como se usa en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que se diferencian en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente en la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH<sub>3</sub>, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH<sub>2</sub>OH. De manera similar, una referencia a un grupo orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede incluir del mismo modo formas estructuralmente isoméricas que entran dentro de dicha clase (por ejemplo, alquilo C<sub>1-7</sub> incluye *n*-propilo e iso-propilo; butilo incluye *n*-, iso-, *sec*-, y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta-, y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no es válida para formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto-, enol-, y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más abajo), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiato, y nitro/aci-nitro-



10 Obsérvese que se incluyen específicamente en el término "isómero", compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D), y  $^3\text{H}$  (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; y similares.

15 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluyen todas esas formas isoméricas, incluyendo mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de las mismas. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas se conocen en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos enseñados en el presente documento, u otros métodos, de una manera conocida.

## 20 Sales

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se describen ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci. Vol. 66, págs. 1-19.

25 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO-), entonces una sal puede formarse con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metal alcalino, tales como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes de metal alcalinotérreo, tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , y otros cationes, tales como  $\text{Al}^{3+}$ . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones amonio sustituidos (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ). Son ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados, aquellos obtenidos a partir de etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .

35 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo,  $-\text{NH}_2$  puede ser  $-\text{NH}_3^+$ ), entonces una sal puede formarse con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de ácidos inorgánicos adecuados: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, y fosforoso.

40 Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de ácidos orgánicos adecuados: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalen carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laúrico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico, y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados poliméricos incluyen, pero sin limitación, aquellos obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

50 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto en particular también incluye formas de sal del mismo.

## Solvatos e hidratos

55 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal o compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse convenientemente hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

60 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto en particular también incluye formas de hidrato y solvato del mismo.

Formas químicamente protegidas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar el compuesto en una forma protegida químicamente. La expresión "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido convencional y es válida para un compuestos en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas indeseables en condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente, y similares). En la práctica, se usan métodos químicos conocidos para hacer que un grupo funcional sea no reactivo de forma reversible, que de otra forma sería reactivo, en las condiciones especificadas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocidos como enmascarado o grupo enmascarado o un grupo bloqueado o de bloqueo). Protegiendo un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede retirarse, normalmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 4ª Edición, John Wiley and Sons, 2006).

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto en particular también incluye formas químicamente protegidas del mismo.

Una amplia diversidad de dichos métodos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento" se usa ampliamente y es bien conocida en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, que serían ambos reactivos en las condiciones especificadas, pueden derivatizarse para proporcionar uno de los grupos funcionales "protegido", y por tanto no reactivo, en las condiciones especificadas; protegido de esta manera, el compuesto puede usarse como reactivo, que tiene efectivamente sólo un grupo funcional reactivo. Después de que se complete la reacción deseada (que implica al otro grupo funcional), el grupo protegido puede "desprotegerse" para devolverlo a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse en forma de un éter (-OR) o de un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un *t*-butil éter, un bencilo, benzhidrido (difenilmetilo), o tritril (trifenilmetil) éter; un trimetilsililo o un *t*-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse en forma de un acetal (R-CH(OR)<sub>2</sub>) o cetal (R<sub>2</sub>C(OR)<sub>2</sub>), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)<sub>2</sub>), mediante reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, en forma de una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); una benciloxi amida (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Cbz); como una *t*-butoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc), como una 2(-fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O●).

Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede protegerse en forma de un éster, por ejemplo, como: un alquiléster C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un metiléster, un *t*-butiléster); un haloalquiléster C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un trihaloalquiléster C<sub>1-7</sub>); un tri-alquilsilil C<sub>1-7</sub>-alquiléster C<sub>1-7</sub>; o un aril C<sub>5-20</sub>-alquiléster C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un benciléster; un nitrobenciléster); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede estar protegido en forma de un tioéster (-SR), por ejemplo, como: un benciltioéster; un acetamidometil éter (-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

Profármacos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manejar el compuesto en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el compuesto activo deseado. Normalmente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar unas propiedades de manipulación, administración, o metabólicas ventajosas.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto en particular también incluye formas de profármacos del mismo.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster lábil metabólicamente, farmacéuticamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para producir el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto precursor, con, cuando sea adecuado, protección anterior de cualquiera de

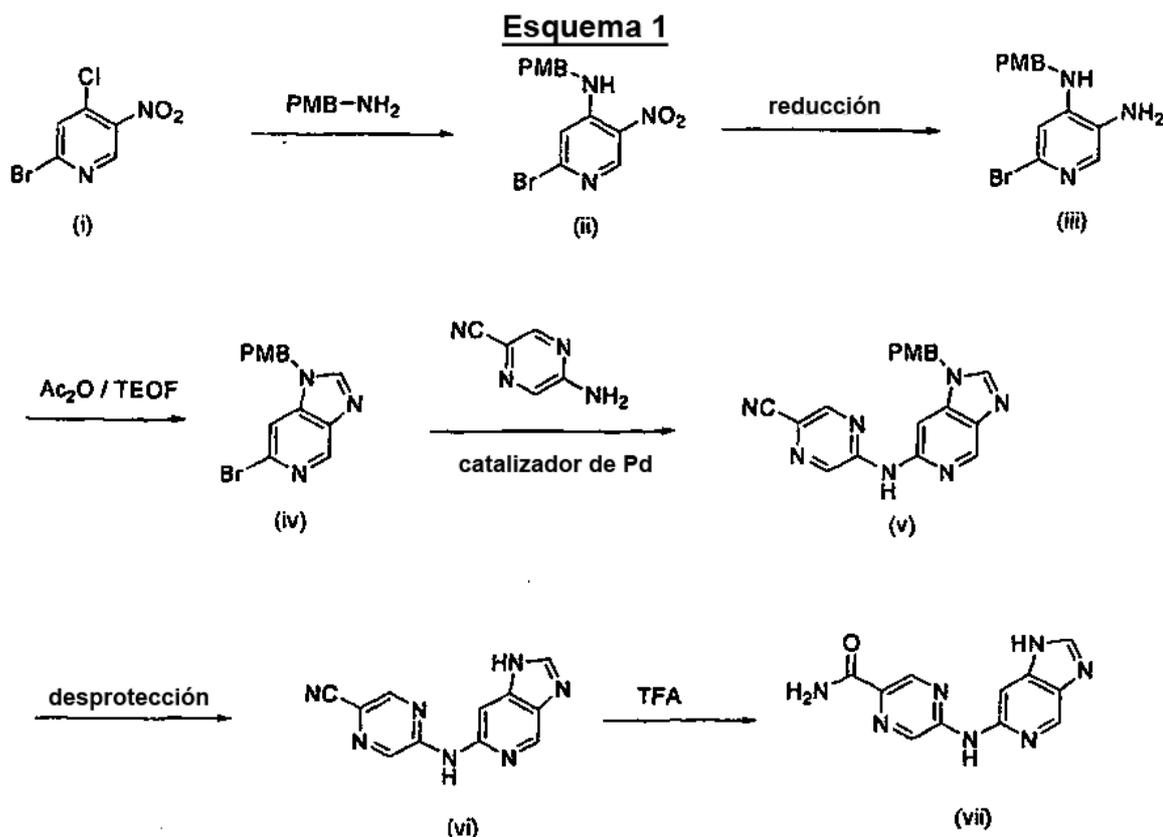
los grupos reactivos presentes en el compuesto precursor, seguido de desprotección, si se necesita.

Asimismo, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido, o puede ser un derivado éster de aminoácido.

#### Síntesis químicas

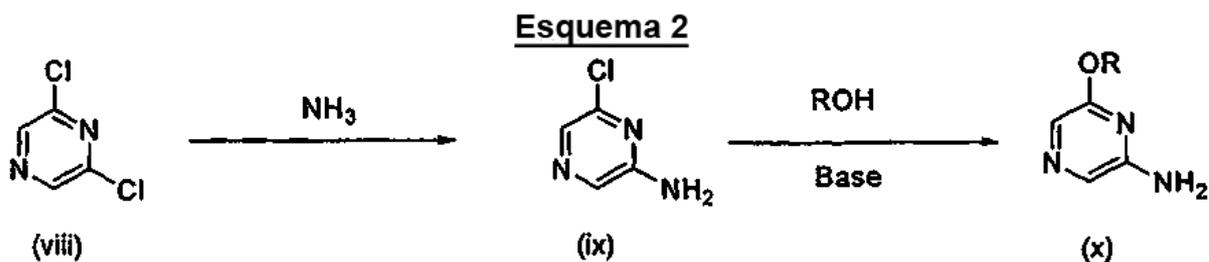
10 En el presente documento se describen varios métodos para la síntesis química de compuestos de diarilamina bicíclica condensada que se han descrito en el presente documento. Estos y/u otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del ámbito de la presente invención.

15 En un enfoque, los compuestos de tipo (vi) y (vii) se preparan como se muestra en el siguiente esquema. Se trata 2-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (i) con 4-metoxibencilamina (PMB-NH<sub>2</sub>), normalmente en acetonitrilo y en presencia de una base terciaria para producir el intermedio (ii). La reducción del grupo nitro usando cloruro de estaño (II) o una mezcla de metal/ácido seguido de tratamiento con formamida o una mezcla de anhídrido acético y trietilortofornato da el intermedio bicíclico condensado (iv). La aminación mediada por paladio de (iv) con 2-amino-5-cianopirazina, normalmente con calentamiento y en presencia de una base y un ligando de fosfina adecuado, da el intermedio (v). La retirada del grupo 4-metoxibencilo se efectúa mediante tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) o mediante hidrogenólisis para dar el intermedio (vi). Como alternativa, el tratamiento prolongado con TFA da el compuesto diana (vii).

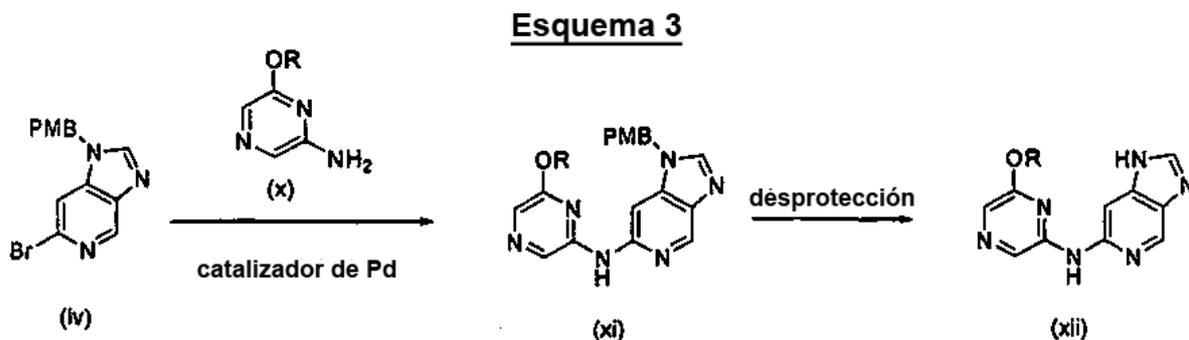


25 En otro enfoque, se preparan 2-alcoxi-5-amino pirazinas (x) como se muestra en el siguiente esquema. Se trata 2,6-dicloropirazina (viii) con amoníaco para dar 2-cloro-6-aminopirazina (ix) que se trata a continuación con alcoholes adecuados (ROH), normalmente con calentamiento en acetonitrilo y en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio, para dar los intermedios necesarios (x).

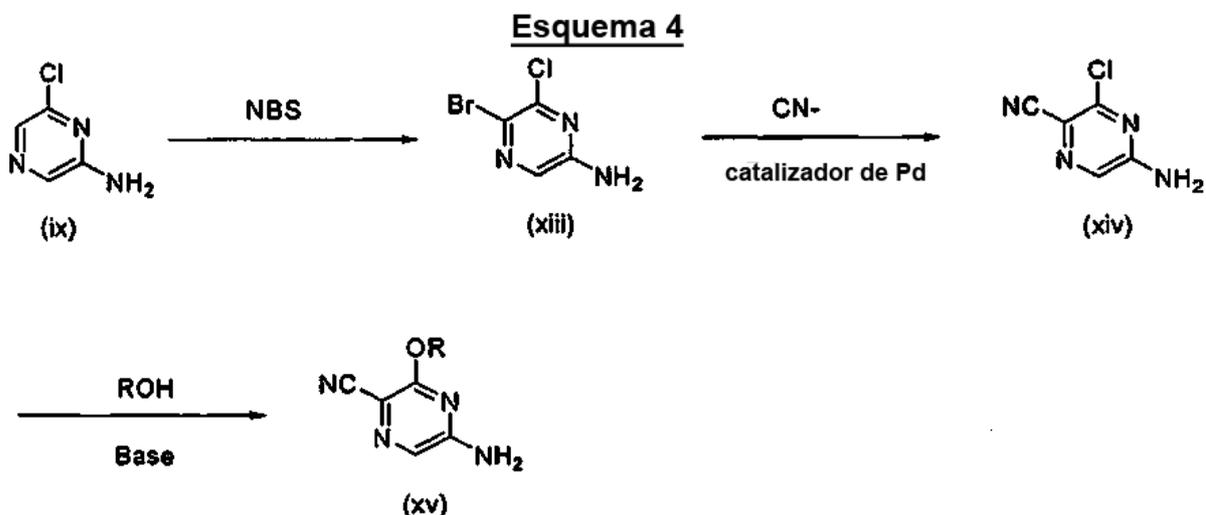
30



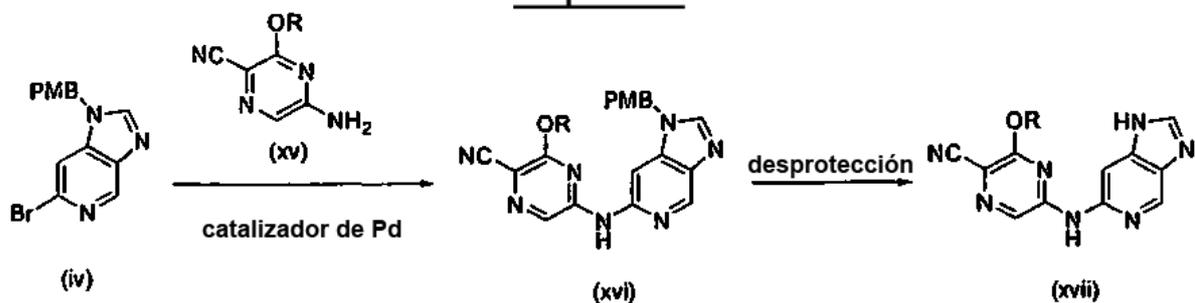
Los compuestos de tipo (xii) se preparan como se muestra en el siguiente esquema. El intermedio (iv) se somete a aminación mediada por paladio con aminopirazinas (x), normalmente con calentamiento y en presencia de una base y un ligando de fosfina adecuado, para dar intermedios (xi). La retirada del grupo 4-metoxibencilo y cualquier grupo protector del componente de pirazina da lugar a los compuestos diana (xii).



En otro enfoque, se preparan 2-alcóxi-3-ciano-5-amino pirazinas (xv) como se muestra en el siguiente esquema. Se broma 2-cloro-6-aminopirazina (ix), normalmente con NBS, para dar intermedio (xiii). El tratamiento de este intermedio con una fuente de cianuro, tal como cianuro de potasio, en condiciones de reacción mediadas por paladio da lugar al intermedio (xiv) que después del tratamiento con alcoholes adecuados (ROH), normalmente con calentamiento en acetonitrilo y en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, da los intermedios necesarios (xv).



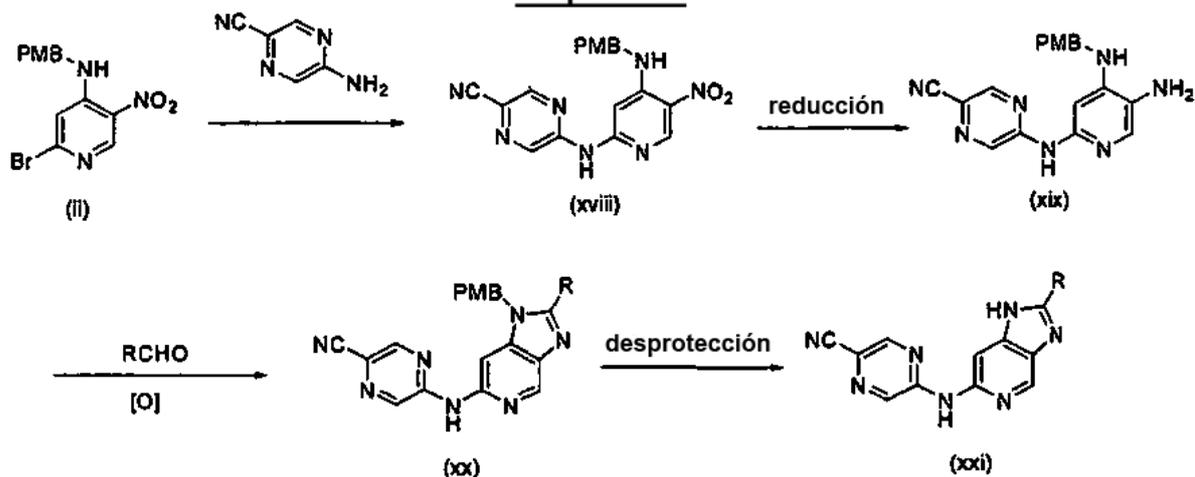
Los compuestos de tipo (xvii) se preparan como se muestra en el siguiente esquema. El intermedio (iv) se somete a aminación mediada por paladio con aminopirazinas (xv), normalmente con calentamiento y en presencia de una base y un ligando de fosfina adecuado para dar (xvi). La retirada del grupo 4-metoxibencilo y cualquier grupo protector del componente de pirazina da lugar a los compuestos diana (xvii).

**Esquema 5**

En otro enfoque, los compuestos de tipo (xxi) se preparan de acuerdo con el siguiente esquema. El intermedio (ii) se somete a aminación mediada por paladio con 2-amino-5-cianopirazina, normalmente con calentamiento y en presencia de una base y un ligando de fosfina adecuado para dar intermedio (xviii). La reducción del grupo nitro usando cloruro de estaño (II) o una mezcla de metal/ácido da el intermedio (xix) que se trata con un aldehído adecuado (RCHO) en condiciones de ciclación oxidativas, normalmente metabisulfito sódico en DMF con calentamiento, para dar las diarilaminas bicíclicas condensadas (xx). La retirada del grupo 4-metoxibencilo y cualquier grupo protector del componente de aldehído da lugar a los compuestos diana (xxi).

5

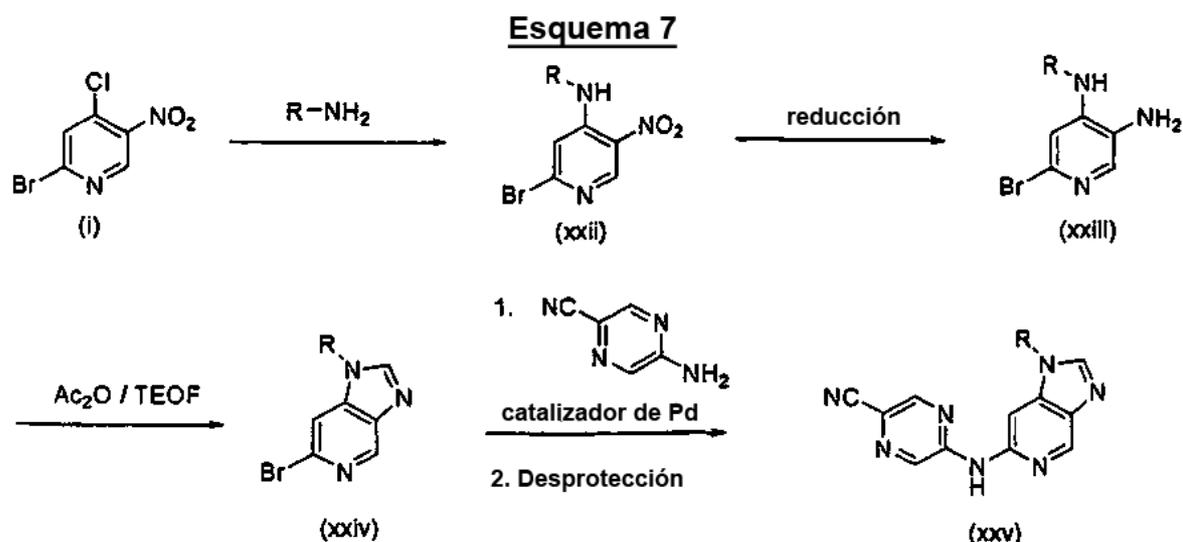
10

**Esquema 6**

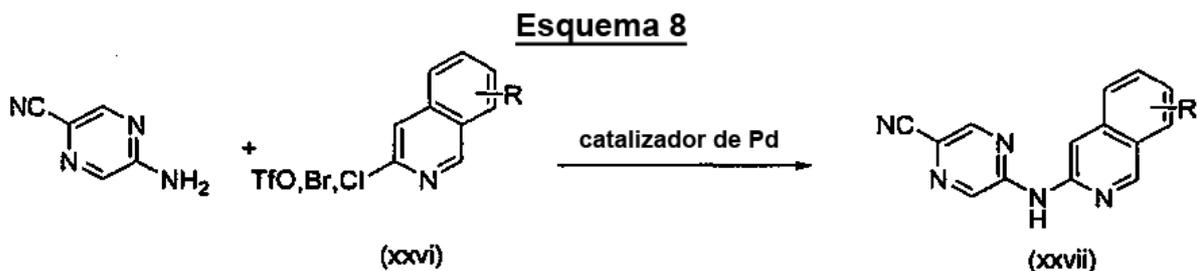
En otro enfoque, los compuestos de tipo (xxv) se preparan de acuerdo con el siguiente esquema. Se trata 2-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (i) con una amina adecuada (R-NH<sub>2</sub>), normalmente en acetonitrilo y en presencia de una base terciaria para producir el intermedio (xxii). La reducción del grupo nitro usando cloruro de estaño (II) o una mezcla de metal/ácido seguido de tratamiento con formamida o una mezcla de anhídrido acético y trietilortofornato da el intermedio bicíclico condensado (xxiv). La aminación mediada por paladio del intermedio (iv) con 2-amino-5-cianopirazina, normalmente con calentamiento y en presencia de una base y un ligando de fosfina adecuado, seguido de la retirada de cualquier grupo protector del componente de amina da los compuestos diana (xxv).

15

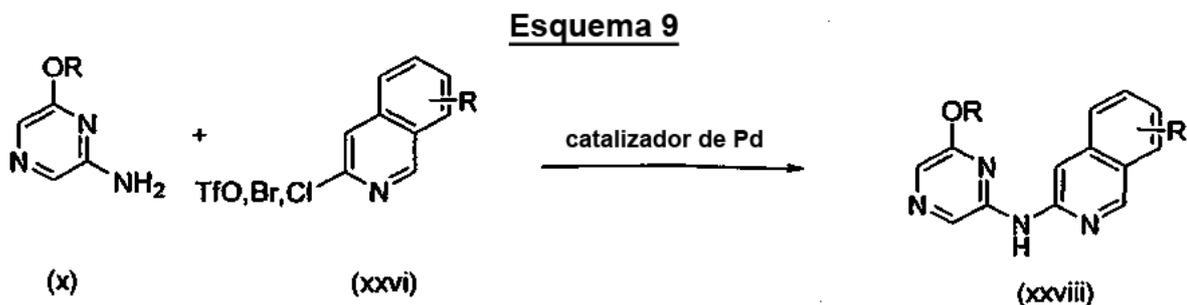
20



- 5 En otro enfoque, los compuestos de tipo (xxvii) se preparan de acuerdo con el siguiente esquema. Se acoplan 2-amino-5-cianopirazina y un 3-cloro, o 3-bromo o 3-(trifluorometanosulfonilo)isoquinolina (xxvi) adecuada en condiciones de aminación mediadas por paladio normalmente con calor y en presencia de una base y un ligando fosfina adecuado, seguido de la retirada de cualquier grupo protector, para dar los compuestos diana (xxvii).



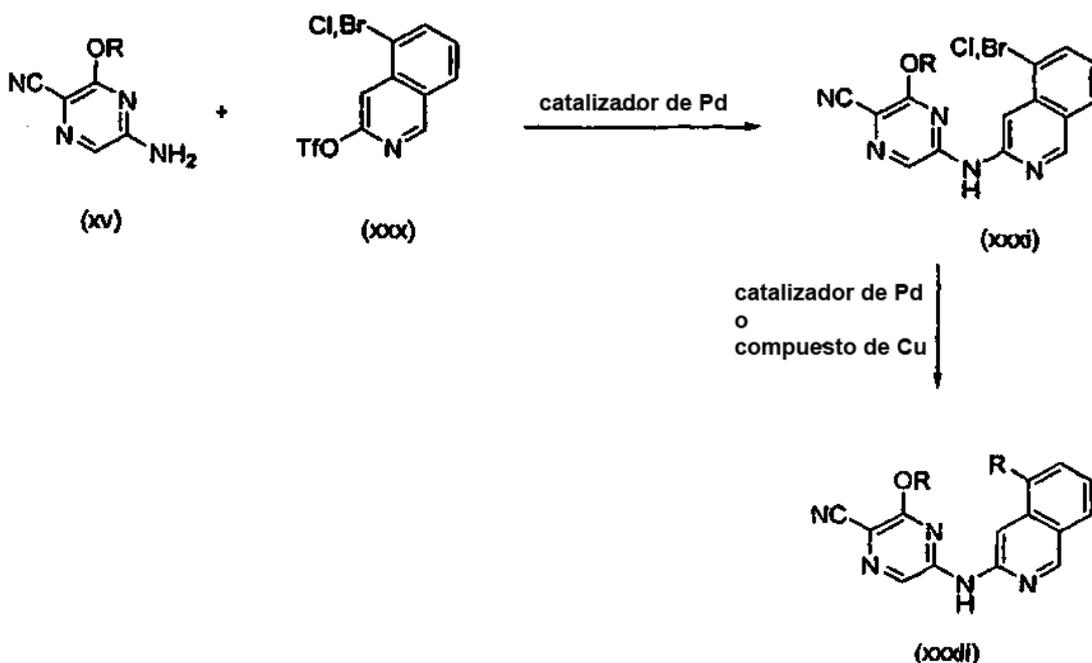
- 10 En otro enfoque, los compuestos de tipo (xxviii) se preparan de acuerdo con el siguiente esquema. Se acoplan una 2-amino-6-alcopirazina (x) y un 3-cloro, o 3-bromo o 3-(trifluorometanosulfonilo)isoquinolina (xxvi) adecuada en condiciones de aminación mediadas por paladio normalmente con calor y en presencia de una base y un ligando fosfina adecuado, seguido de la retirada de cualquier grupo protector, para dar los compuestos diana (xxvii).



- 15 En otro enfoque, los compuestos de tipo (xxix) se preparan de acuerdo con el siguiente esquema. Se acoplan una 2-amino-5-ciano-6-alcopirazina (xv) y un 3-cloro, o 3-bromo o 3-(trifluorometanosulfonilo)isoquinolina (xxvi) adecuada en condiciones de aminación mediadas por paladio normalmente con calor y en presencia de base de un ligando fosfina adecuado, seguido de la retirada de cualquier grupo protector, para dar los compuestos diana (xxix).
- 20

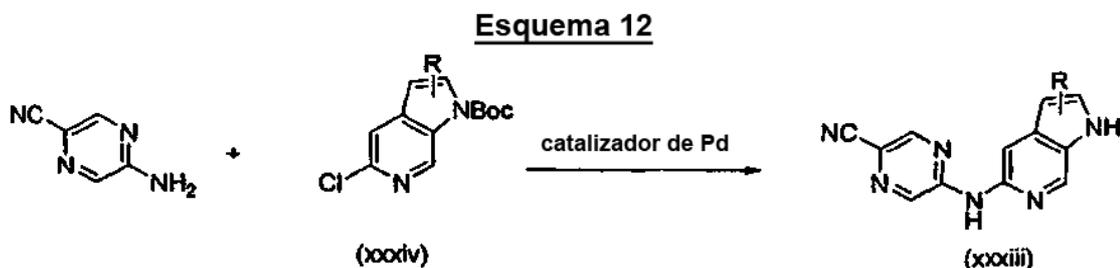
**Esquema 10**

En otro enfoque, los compuestos de tipo (xxxii) se preparan de acuerdo con el siguiente esquema. Se acoplan de manera selectiva una 2-amino-5-ciano-6-alcoxipirazina (xv) y 5-cloro- o 5-bromo-3-(trifluorometanosulfonilo)isoquinolina (xxx) en condiciones de aminación mediada por paladio, normalmente con calentamiento y en presencia de base de un ligando fosfina adecuado, para dar los compuestos de 5-haloisoquinolina correspondientes (xxxi). Las 5-haloisoquinolinas (xxxi) se hacen reaccionar adicionalmente en catálisis de paladio con ácido borónico, normalmente en presencia de una base adecuada y ligando de fosfina con calentamiento, o con una amina, normalmente en presencia de una base adecuada y ligando de fosfina con calentamiento. Como alternativa, se hacen reaccionar las 5-haloisoquinolinas (xxxi) con un alcóxido en presencia de un compuesto de cobre (I) adecuado, normalmente con calentamiento. La retirada de cualquier grupo protector da los compuestos diana (xxxii).

**Esquema 11**

En otro enfoque, los compuestos de tipo (xxxiii) se preparan de acuerdo con el siguiente esquema. Se acoplan 2-amino-5-cianopirazina y un 5-cloro-1H-pirroló[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (xxxiv) adecuado en condiciones de aminación mediada por paladio normalmente con calentamiento y en presencia de una base y un ligando de fosfina adecuado, con retirada concomitante del grupo protector de nitrógeno, para dar los compuestos diana (xxxiii).

20



### Composiciones

5 También se describen en el presente documento composiciones (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 También se describe en el presente documento un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

### Usos,

15 Los compuestos descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se mejoran mediante la inhibición de la función de cinasa de CHK1, tal como, por ejemplo, trastornos proliferativos, cáncer, etc.

### Uso en métodos para inhibir CHK1

20 También se describe en el presente documento un método para inhibir la función de cinasa de CHK1, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una cinasa CHK1 con una cantidad efectiva de un compuesto de BCAA, como se describen en el presente documento.

25 También se describe en el presente documento un método para inhibir la función de cinasa de CHK1 en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de BCAA, como se describen en el presente documento.

30 En una realización, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

Los ensayos adecuados para determinar la inhibición de la función de cinasa de CHK1 se describen en el presente documento y se conocen en la técnica.

35

### Uso en métodos para inhibir proliferación celular, etc.

Los compuestos de BCAA descritos en el presente documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven la apoptosis; o (d) una combinación de una o más de estas.

40

También se describe en el presente documento un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibir la progresión del ciclo celular, promover la apoptosis, o una combinación de una o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de BCAA, como se describen en el presente documento.

45

En una realización, el método es un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de BCAA, como se describen en el presente documento.

50

En una realización, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

55 En una realización, el método se lleva a cabo *in vitro*.

En una realización, el método se lleva a cabo *in vivo*.

En una realización, el compuesto de BCAA se proporciona en forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

5 Puede tratarse cualquier tipo de célula, incluyendo, pero sin limitación, de pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), de mama (mamaria), ovárica, próstata, de hígado (hepática), de riñón (renal), de vejiga, páncreas, cerebral, y de la piel.

10 Un experto habitual en la materia es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato regula o no (por ejemplo, inhibe) la proliferación celular, etc. Por ejemplo, se describen en el presente documento ensayos que pueden usarse convenientemente para determinar la actividad ofrecida por un compuesto particular.

15 Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, procedentes de un tumor) pueden crecerse *in vitro* y ponerse en contacto con un compuesto con dichas células, y observarse el efecto del compuesto sobre estas células. Como ejemplo del "efecto", puede determinarse el estado morfológico (por ejemplo, vivas o muertas, etc.) de las células. En los casos donde se encuentra que el compuesto ejerce una influencia sobre las células, esto puede usarse como marcador pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos para tratar a un paciente que porte células del mismo tipo celular.

#### 20 Uso en métodos de terapia

También se describe en el presente documento un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

25 En una realización, el método de tratamiento comprende tratamiento con (i) un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, y (ii) otros uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

30 También se describe en el presente documento (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II, (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; o (d) un agente dirigido a microtúbulos; como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, en el que el método de tratamiento comprende tratamiento con (i) un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, y (a) el inhibidor de ADN topoisomerasa I o II, (b) el agente que dañe al ADN; (c) el antimetabolito o inhibidor de TS; o (d) el agente dirigido a microtúbulos.

#### 35 Uso en la fabricación de medicamentos

40 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

En una realización, el medicamento comprende al compuesto de BCAA.

45 En una realización, el tratamiento comprende tratamiento con (i) un medicamento que comprende un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, y (ii) otros uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II, (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

50 También se describe en el presente documento el uso de (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II, (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; o (d) un agente dirigido a microtúbulos; como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en un tratamiento, en el que el tratamiento comprende tratamiento con (i) un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, y (a) el inhibidor de ADN topoisomerasa I o II, (b) el agente que dañe al ADN; (c) el antimetabolito o inhibidor de TS; o (d) el agente dirigido a microtúbulos.

#### 55 Métodos de tratamiento

60 También se describe en el presente documento un tratamiento que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

65 En una realización, el método comprende adicionalmente administrar al sujeto otros uno o más agentes seleccionados de: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

Afecciones tratadas - Afecciones mediadas por CHK1

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por CHK1.

5

Afecciones tratadas - Afecciones mejoradas por la inhibición de la función de cinasa de CHK1

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de: una enfermedad o afección que se mejora mediante la inhibición de la función de cinasa de CHK1.

10

Afecciones tratadas - Afecciones proliferativas y cáncer

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es tratamiento de: una afección proliferativa.

15

El término "afección proliferativa", tal como se usa en el presente documento, se refiere a proliferación celular incontrolada de células excesivas o anormales que no es deseada, tal como, crecimiento neoplásico o hiperplásico.

20

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: una afección proliferativa caracterizada por una proliferación celular benigna, pre-maligna o maligna, incluyendo, pero sin limitación, neoplasias, hiperplasias, y tumores (por ejemplo, histocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (ver más adelante), psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), fibrosis pulmonar, aterosclerosis, proliferación de células musculares lisas en los vasos sanguíneos, tales como estenosis o restenosis después de angioplastia.

25

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer caracterizado por, o adicionalmente caracterizado por, células cancerosas que sobreexpresan la cinasa de punto de control 1 (CHK1).

30

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer negativo a p53.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer gastrointestinal, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, glioma, sarcoma, osteosarcoma, cáncer óseo, cáncer nasofaríngeo (por ejemplo, cáncer de cabeza, cáncer de cuello), cáncer de piel, cáncer escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, linfoma, o leucemia.

35

40

En una realización, el tratamiento es tratamiento de:

un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vejiga, mama, colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidérmico, de hígado, pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer microcítico de pulmón y carcinomas no microcíticos de pulmón), esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), estómago, cuello de útero, tiroides, próstata, de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas);

45

un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielótica;

50

un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma;

un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xenoderoma pigmentum; queratocarcinoma; cáncer folicular de tiroides, o sarcoma de Kaposi.

55

En una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer de tumor sólido.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, o glioma.

60

En una realización, el cáncer se caracteriza por, o está adicionalmente caracterizado por, células madre cancerosas.

El efecto anticáncer puede surgir mediante uno o más mecanismos, incluyendo, pero sin limitación, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la dispersión de un tumor a partir de su origen), la inhibición

65

de la invasión (la dispersión de células tumorales en estructuras vecinas normales), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada). Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de los cánceres descritos en el presente documento, independientemente de los mecanismos discutidos en el presente documento.

5

#### Tratamiento

El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento en el contexto de tratar una afección, se refiere generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en las que se logra algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición o progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, un alivio de los síntomas de la afección, una mejora de la afección, y la cura de la afección. El tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis) también está incluido. Por ejemplo, el uso con pacientes que no han desarrollado aún la afección, pero que están en riesgo de desarrollar la afección, está incluido por el término "tratamiento".

15

Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del cáncer, reducir la incidencia de cáncer, aliviar los síntomas de cáncer, etc.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, el cual es efectivo para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con una pauta de tratamiento deseada.

20

#### Terapias de combinación.

25

El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en las que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, de manera secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en terapias de combinación, por ejemplo, junto con otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos, agentes anticancerosos, etc. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia; terapia fotodinámica; terapia génica; y dietas controladas.

30

Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar el tratamiento con un compuesto como se describe en el presente documento con otro uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes o terapias que regulen el crecimiento, supervivencia o diferenciación celular mediante un mecanismo diferente, por lo tanto tratando varias características del desarrollo del cáncer.

35

También se describe en el presente documento un compuesto tal como se describe en el presente documento, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe más adelante.

40

La combinación particular puede ser a discreción del médico que seleccionará las dosificaciones usando su conocimiento general común y pautas de dosificación conocidas para un médico experto.

Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más otro uno o más agentes) pueden administrarse de manera simultánea o secuencial, y pueden administrarse en pautas de dosificación individualmente variantes y mediante vías distintas. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes pueden administrarse a intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o más horas después, o tras periodos incluso más largos cuando sea necesario), la pauta precisa de dosificación será acorde con las propiedades de el(los) agente(s) terapéutico(s).

50

Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más otro uno o más agentes) pueden formularse juntos en una forma de dosificación unitaria, o como alternativa, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

55

#### Terapias de combinación que emplean agentes de dañan al ADN

Como se discute en el presente documento, en algunas realizaciones, el compuesto de BCAA se emplea en combinación con (por ejemplo, de manera conjunta con) otros uno o más agentes seleccionados de:

60

- (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II, (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS;
- (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

Cuando se emplean tanto un compuesto de BCAA como otros uno o más agentes, pueden usarse (por ejemplo, ponerse en contacto, administrarse, etc.) en cualquier orden. Además, pueden usarse (por ejemplo, ponerse en contacto, administrarse, etc.) juntos, como parte de una formulación única, o independientemente, como

65

formulaciones separadas.

Por ejemplo, con respecto a los métodos de tratamiento que emplean tanto un compuesto de BCAA como otros uno o más agentes, los tratamientos con (por ejemplo, administración de) el compuesto de BCAA pueden ser anterior a, concurrente con, o puede seguir a, los tratamientos con (por ejemplo, administración de) los otros uno o más agentes, o una combinación de los mismos.

En una realización, los tratamientos con (por ejemplo, administración de) un compuesto de BCAA es concurrente con, o sigue a, los tratamientos con (por ejemplo, administración de) los otros uno o más agentes.

En una realización, el otro uno o más agentes es un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; por ejemplo, Etopósido, Topotecán, Camptotecina, Irinotecán, SN-38, Doxorrubicina, Daunorrubicina,

En una realización, el otro uno o más agentes es un agente que dañe el ADN; por ejemplo, agentes alquilantes, agentes platinantes, o compuestos que generan radicales libres; por ejemplo, Temozolomida, Cisplatino, Carboplatino, Mitomicina C, Ciclofosfamida, BCNU, CCNU, Bleomicina.

En una realización, el otro uno o más agentes son un antimetabolito o inhibidor de TS; por ejemplo, 5-fluorouracilo, hidroxiurea, Gemcitabina, Arabinosilcitosina, Fludarabina, Tomudex, ZD9331.

En una realización, el otro uno o más agentes es un agente dirigido a microtúbulos; por ejemplo, Paclitaxel, Docetaxel, Vincristina, Vinblastina.

En una realización, el otro uno o más agentes es radiación ionizante (por ejemplo, como parte de radioterapia).

#### Otros usos

Los compuestos de BCAA descritos en el presente documento también pueden usarse como aditivos para cultivos celulares para inhibir la función de cinasa de CHK1, por ejemplo, para inhibir la proliferación celular. etc.

Los compuestos de BCAA descritos en el presente documento también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si un hospedador candidato es probable que se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos de BCAA descritos en el presente documento también pueden usarse como un patrón, por ejemplo, en un ensayo, para identificar otros compuestos, otros inhibidores de la función de cinasa de CHK1, otros agentes antiproliferativos, otros agentes anticáncer, etc.

#### Kits

También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de BCAA como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de BCAA como se describe en el presente documento, por ejemplo, preferentemente proporcionado en un contenedor adecuado y/o con un empaquetado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas de cómo administrar el compuesto o composición.

En una realización, el kit comprende además uno u otros uno o más agentes seleccionados de:

(a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un antimetabolito o inhibidor de TS; y (d) un agente dirigido a microtúbulos.

Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es adecuado.

#### Vías de Administración

El compuesto de BCAA o composición farmacéutica que comprende el compuesto de BCAA puede administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o tópica (es decir, en el sitio de acción deseado).

Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, oral (por ejemplo, mediante ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); transmucosal (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante spray nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas oculares); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o nariz), rectal (por ejemplo, mediante un supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante un pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica,

intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea, e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular.

5 El sujeto/paciente

El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití común, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

Además, el sujeto/paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

Aunque es posible administrar el compuesto de BCAA de manera individual, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, junto con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, y agentes edulcorantes. La formulación puede comprender otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por tanto, también se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de BCAA, como se describe en el presente documento, junto con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también tiene que ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Los transportadores, diluyentes, excipientes, etc. pueden encontrarse en los textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª Edición, 2005.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el compuesto con los vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y después dar forma al producto, si fuera necesario.

La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; inmediata, retardada, temporizada, o liberación sostenida; o una combinación de los mismos.

Las formulaciones pueden estar de manera adecuada en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), sellos, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizadores, nebulizados, o aerosoles.

Las formulaciones pueden proporcionarse de manera conveniente como un parche, emplastro adhesivo, vendaje, apósito, o similares que están impregnados con el uno o más compuestos y opcionalmente uno o más otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, potenciadores de la penetración, permeación y absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse de manera conveniente en forma de un depósito o

reservorio.

La composición puede disolverse en, suspenderse en, o mezclarse con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otro microparticulado que esté diseñado para dirigirse al compuesto, por ejemplo, a componentes de la sangre o uno o más órganos.

Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, mediante ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal incluyen enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios. Las pastillas para chupar comprenden normalmente al compuesto en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto. Las pastillas comprenden normalmente al compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga. Los enjuagues bucales comprenden normalmente al compuesto en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas, y píldoras.

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, y aceites, así como parches, emplastos adhesivos, vendajes, apósitos, depósitos, y reservorios.

Los comprimidos pueden producirse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeado, de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos por compresión del compuesto en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos en una máquina adecuada, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa), cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio, povidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico); conservantes (por ejemplo, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, ácido sórbico); aromas, agentes potenciadores del sabor, y edulcorantes. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto contenido en este usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del tracto gastrointestinal distintas del estómago.

Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, 1,3-butanodiol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender únicamente un emulsionante (conocido también como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o aceite o con tanto una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen lo que se denomina una cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y/o la grasa constituyen lo que se denomina una pomada base emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes adecuados y estabilizadores de la emulsión incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto en la mayor parte de los aceites que es más probable que se usen en emulsión farmacéutica puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con la consistencia adecuada para evitar el derrame de tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato isopropílico, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, donde el vehículo es líquido, incluyen, por ejemplo, spray nasal, gotas nasales, o administración en aerosol mediante nebulizador, e incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, donde el vehículo es sólido, incluyen, por ejemplo, aquellas presentadas como un polvo ordinario que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras que se administra del mismo modo que se consume el snuff, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz.

Las formulaciones adecuadas para administración pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación) incluyen aquellas presentadas como un spray de aerosol a partir de un paquete a presión, con el uso de un propulsor adecuado, como diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otros gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración ocular incluyen gotas oculares en donde el compuesto se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el compuesto.

Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para tratamiento mediante enema.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen además del compuesto, los vehículos conocidos en la técnica como adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección), incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos, estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, suspende, o de otro modo proporciona (por ejemplo, en un liposoma u otra forma microparticulada). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes suspensoros, agentes espesantes, y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor pretendido. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en formulaciones incluyen cloruro de sodio inyectable, solución de Ringer, o Ringer Lactado inyectable. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores sellados monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos.

## 55 Dosificación

Un experto en la técnica apreciará que las dosificaciones adecuadas de los compuestos de BCAA, y composiciones que comprenden al compuesto de BCAA, pueden variar de un paciente a otro. Determinar la dosificación óptima incluirá generalmente equilibrar el nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores incluyendo, pero sin limitación, la actividad del compuesto de BCAA particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto de BCAA, de la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales usados en combinación, de la severidad de la afección, y la especie, sexo, edad, peso, afección, estado de salud general, e historial médico anterior del paciente. La cantidad de compuesto de BCAA y vía de administración será en última instancia a discreción del médico, veterinario, o clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que puedan lograr el efecto deseado sin causar efectos secundarios

dañosos o perjudiciales sustanciales.

La administración puede efectuarse en una dosis, de manera continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) a lo largo del curso de tratamiento. Los métodos para determinar los medios más efectivos y dosificación de la administración son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para terapia, el propósito de la terapia, la(s) célula(s) que se estén tratando, y el sujeto que se está tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples con el nivel y pauta de dosificación seleccionándose por el médico tratante, veterinario, o clínico.

En general, una dosis adecuada del compuesto de BCAA está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. En los casos donde el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco, o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto parental y por lo tanto el peso real a usar se aumenta proporcionalmente.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención.

Los ejemplos de referencia se indican con un asterisco (\*)

#### Síntesis químicas

##### *Condiciones generales para análisis mediante CL-EM*

Disolvente A (Acuoso):

amoniaco al 0,02 % y formato de amonio al 0,063 % en agua.

Disolvente B (Orgánico):

amoniaco al 0,02 % y tampón A al 5 % en acetonitrilo.

##### *Método: CLEM (1)*

Columna: Phenomenex Gemini C18, 3 µm, 3,0 x 30 mm.

Volumen de inyección: 5 µl.

Detección UV: 220 a 400 nm.

Temperatura de columna: 35 °C.

0,00 a 2,50 min: 95 % de A a 5 % de A (1,2 ml/min).

2,50 a 2,75 min: 5 % de A (1,2 ml/min).

2,75 a 3,50 min: 5 % de A (2,0 ml/min).

3,50 a 3,65 min: 5 % de A a 95 % de A (2,0 ml/min).

3,65 a 4,00 min: 95 % de A (1,2 ml/min).

##### *Método. CLEM (2)*

Columna: Phenomenex Gemini C18, 5 µm, 4,6 x 30 mm. Volumen de inyección: 5 µl.

Detección UV: 220 a 400 nm.

Temperatura de columna: 35 °C.

0,00 a 4,25 min: 95 % de A a 5 % de A (2,0 ml/min).

4,25 a 5,80 min: 5 % de A (2,0 ml/min).

5,80 a 5,90 min: 5 % de A a 95 % de A (2,0 ml/min).

5,90 a 7,00 min: 95 % de A (2,0 ml/min).

##### *Método: CLEM (3)*

Columna: Waters X-Bridge C18, 2,5 µM, 3,0 x 30 mm. Volumen de inyección: 5 µl.

Detección UV: 220 a 400 nm.

Temperatura de columna: 35 °C.

0,00 a 2,50 min 95 % de A a 5 % de A (1,0 ml/min).

2,50 a 2,75 min 5 % de A (1,0 ml/min).

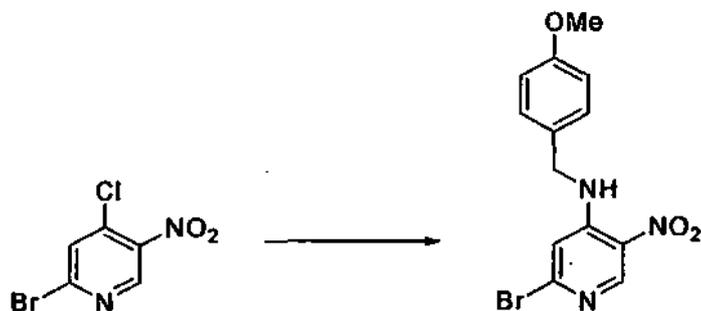
2,75 a 3,55 min 5 % de A (1,0 ml/min).

3,55 a 3,65 min 5 % de A a 95 % de A (1,0 ml/min).

3,65 a 4,00 min 95 % de A (1,0 ml/min).

Síntesis 1-1-A

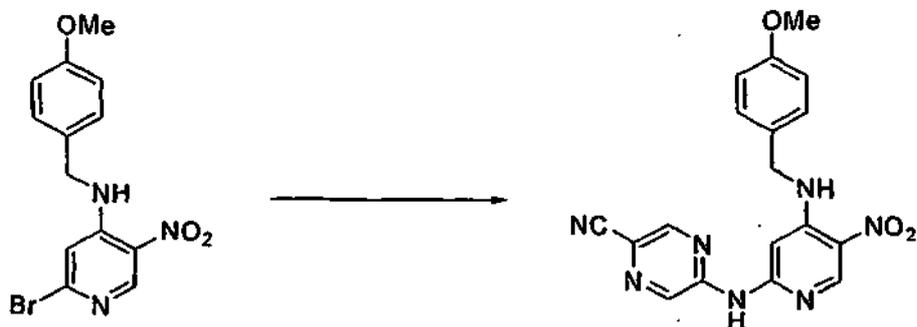
N-(4-metoxibencil)-2-bromo-5-nitropiridin-4-amina



10 Se añadió una solución de 4-metoxibencilamina (0,756 g, 5,51 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a una mezcla de 2-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (1,19 g, 5,01 mmol) y trietilamina (0,768 ml, 5,51 mmol) en acetonitrilo (8 ml). Después de agitar durante 1,5 horas, la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml) que después se lavó sucesivamente con agua y salmuera antes de concentrarse al vacío hasta dar un aceite de color pardo claro que solidificó al reposar para dar el compuesto del título (1,31 g, 3,87 mmol, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,00 (t a, 1H, *J* = 6,3 Hz), 8,80 (s, 1 H), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,10 (s, 1 H), 6,95 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 4,60 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,70 (s, 3H). CLEM (1) Tr = 2,13 min; *m/z* (ESI-) 336, 338 (M-H).

Síntesis 1-1-B

5-(4-(4-metoxibencilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo

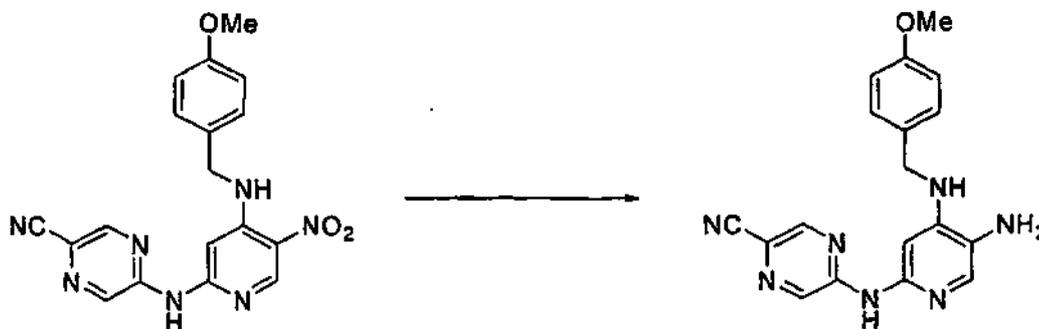


25 Una mezcla de acetato de paladio (II) (38 mg, 0,17 mmol) y (±)-2,2"-bis(difenilfosfino)-1,1"-binaftaleno (318 mg, 0,51 mmol) una mezcla de tolueno y DMF (1:1, 10 ml) se desgasificaron con una corriente de gas nitrógeno con agitación durante 30 minutos. Después de la adición de 2-amino-5-cianopirazina (245 mg, 2,04 mmol), terc-butóxido de sodio (196 mg, 2,04 mmol) y N-(4-metoxibencil)-2-bromo-5-nitropiridin-4-amina (575 mg, 1,70 mmol), la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales y después se calentó a 140 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con metanol y se aisló mediante SPE usando cartuchos MP-TsON de 3 x 2,5 g, lavando con metanol y después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (470 mg, 1,25 mmol, 73 %) que se usó sin purificación adicional. CLEM (2) Tr = 2,18 min; *m/z* (ESI-) 376 (M-H); (ESI+) 378 (MH+).

30

Síntesis 1-1-C

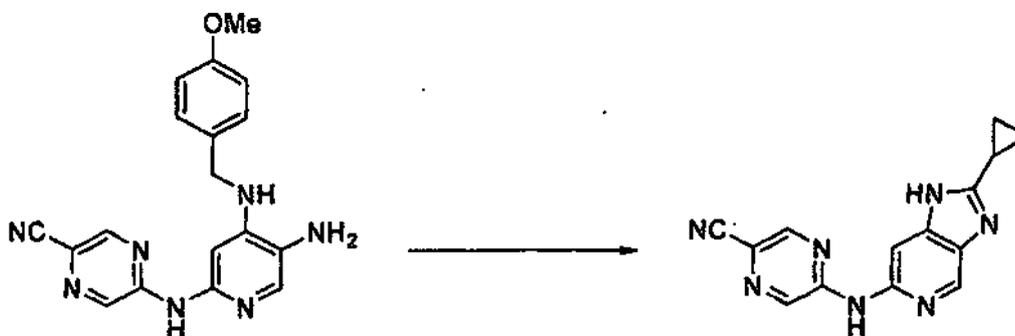
5-(4-(4-metoxibencilamino)-5-aminopiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo



Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (1,59 g, 7,04 mmol) en porciones a 5-(4-(4-metoxibencilamino)-5-nitropiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (531 mg, 1,41 mmol) en EtOH absoluto (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio, después se filtró para retirar el material insoluble. Los sólidos se lavaron a continuación con EtOAc. Se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto (415 mg) como un sólido de color pardo. El producto era puro al 50 % por análisis CLEM y se usó sin purificación adicional. CLEM (2) Tr = 1,73 min; *m/z* (ESI-) 346 (M-H); (ESI+) 348 (MH<sup>+</sup>).

Síntesis 1-1-D

5-(2-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-001)



Una mezcla de 5-(4-(4-metoxibencilamino)-5-aminopiridin-2-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo en bruto (0,083 mmol), carboxialdehído de ciclopropano (5,9 mg, 0,083 mmol) y metabisulfito de sodio (16 mg, 0,083 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 100 °C durante 4 horas. Tras enfriar, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró hasta dar un sólido de color pardo claro. El sólido se agitó a 65 °C con ácido trifluoroacético. Tras finalizar la reacción, la mezcla se concentró. La HPLC preparativa dio el compuesto del título (3,7 mg, 16 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,60 (s a, 1H), 10,75 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,00-1,20 (m, 4H). CLEM (2) Tr = 1,68 min; *m/z* (ESI-) 276 (M- H); (ESI+) 278 (MH<sup>+</sup>).

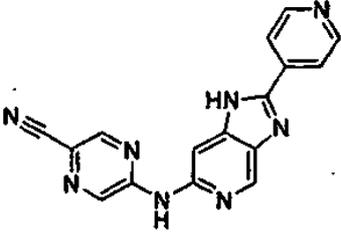
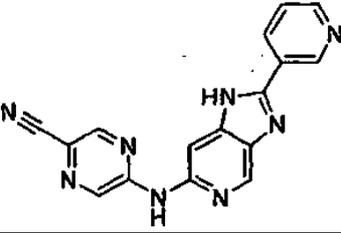
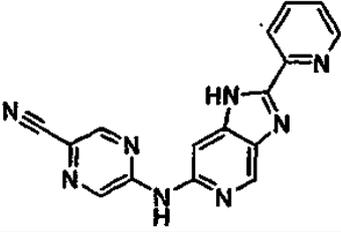
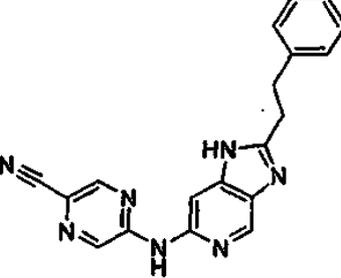
Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 1-1, usando los aldehídos adecuados en lugar de carboxialdehído de ciclopropano en la Síntesis 1-1-D.

Síntesis	1-2
Compuesto	BB-002 *
Estructura	

ES 2 527 519 T3

RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,30 (s a, 1H), 10,90 (s a, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, 2H, <i>J</i> = 6,5 Hz), 7,55-7,65 (m, 3H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,20 min; <i>m/z</i> (ESI-) 312 (M-H); (ESI+) 314 (MH+).
Síntesis	1-3
Compuesto	BB-003 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz) δ 12,90 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 6,85 (d, 2H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 3,00 (s, 6H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,20 min; <i>m/z</i> (ESI-) 355 (M-H); (ESI+) 357 (MH+).
Síntesis	1-4
Compuesto	BB-004 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,13 (s a, 1H), 10,87 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,15 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 3,86 (s, 3H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,24 min; <i>m/z</i> (ESI-) 342 (M-H); (ESI+) 344 (MH+).
Síntesis	1-5
Compuesto	BB-005 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 8,65 (s a, 1H), 8,62 (d, 1H, <i>J</i> = 1,4 Hz), 8,54 (d, 1H, <i>J</i> = 1,4 Hz), 8,07 (s a, 1H), 7,77 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,3, 3,8 Hz), 7,65 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,3, 5,0 Hz), 7,11 (dd, 1H, <i>J</i> = 3,8, 5,0 Hz).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,04 min; <i>m/z</i> (ESI-) 318 (M-H); (ESI+) 320 (MH+).
Síntesis	1-6
Compuesto	BB-006 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 8,80 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,08 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 3,20-3,25 (m, 4H), 2,85-2,90 (m, 4H).

ES 2 527 519 T3

CLEM	CLEM (2) Tr = 1,88 min; m/z (ESI-) 396 (M-H); (ESI+) 398 (MH+).
Síntesis	1-7
Compuesto	BB-007 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 8,84 (d, 1H, <i>J</i> = 1,0 Hz), 8,79-8,81 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08-8,11 (m, 2H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 1,54 min; m/z (ESI-) 313 (M-H); (ESI+) 315 (MH+).
Síntesis	1-8
Compuesto	BB-008 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,50 (s a, 1H), 10,92 (s a, 1H), 9,35 (d, 1H, <i>J</i> = 1,5 Hz), 8,78-8,82 (m 3H), 8,72-8,75 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,5, 4,8 Hz), 8,50 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 8,35 (s, 1H), 7,62-7,66 (dd, 1H, <i>J</i> = 4,8, 8,0 Hz).
CLEM	CLEM (2) Tr = 1,62 min; m/z (ESI-) 313 (M-H); (ESI+) 315 (MH+).
Síntesis	1-9
Compuesto	BB-009 *
Estructura	
RMN	
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,20 min; m/z (ESI-) 313 (M-H); (ESI+) 315 (MH+).
Síntesis	1-10
Compuesto	BB-010 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 12,62 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,76, (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,17-7,21 (m, 1H), 3,13-3,18 (m, 4H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,32 min; m/z (ESI-) 340 (M-H); (ESI+) 342 (MH+).
Síntesis	1-11
Compuesto	BB-011 *

Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,90 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 3,27 (d a, 2H, <i>J</i> = 12,4 Hz), 2,93 (dd, 2H, <i>J</i> = 7,8, 7,8 Hz), 2,78-2,89 (m, 2H), 1,86 (d a, 2H, <i>J</i> = 12,8 Hz), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,21-1,38 (m, 2H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 1,58 min; <i>m/z</i> (ESI-) 347 (M-H); (ESI+) 349 (MH+).

Síntesis 2-1-A

## 6-cloropirazin-2-amina

5



10 Se agitó 2,6-dicloropirazina (2,89 g, 19,4 mmol) en amoníaco acuoso (28 %, 10 ml) y se calentó a 100 °C durante toda la noche en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado resultante se filtró. La trituración con agua y después éter dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (2,28 g, 17,6 mmol, 91 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,80 (d, 1H, *J* = 0,4 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 0,4 Hz), 6,9 (s a, 2H). CL-EM (2) tr 1,05 min; *m/z* (ESI+) 130/132.

Síntesis 2-1-B

15

## 5-bromo-6-cloropirazin-2-amina



20 Se agitó 6-cloropirazin-2-amina (2,50 g, 19,3 mmol) en diclorometano (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente N-bromosuccinimida (2,92 g, 16,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar un aceite de color pardo. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo-hexano al 0-25 %, dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,69 g, 8,16 mmol, 42 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,65 (s, 1H), 7,1 (s a, 2H). CL-EM (1) tr 1,46 min; *m/z* (ESI-) 205 (M-H).

Síntesis 2-1-C

30

## 5-amino-3-cloropirazin-2-carbonitrilo

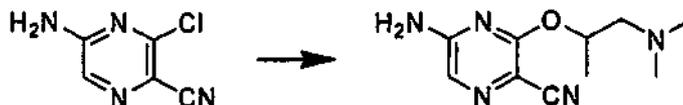


35 Se suspendió una mezcla de 5-bromo-6-cloropirazin-2-amina (1,00 g, 4,8 mmol), yoduro de cobre (I) (914 mg, 4,8 mmol), 18-crown-6 (95 mg, 0,36 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (83 mg, 0,072 mmol) en DMF seco (20 ml) y se pasó una corriente de nitrógeno a su través durante 5 minutos. Se añadió cianuro de potasio (312 mg, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se sometió a reflujo a 200 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y diluyó con EtOAc y se adsorbió sobre gel de sílice (10 g). Se retiró el DMF mediante evaporación en un evaporador Genevac. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo-hexano 1:1, para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (607 mg, 3,93 mmol, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,1 (s a, 2H), 7,87 (s, 1H). CL-EM (1) Tr = 1,20 min; *m/z* (ESI-) 153 (M-H).

40

Síntesis 2-1-D

5-amino-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo



5

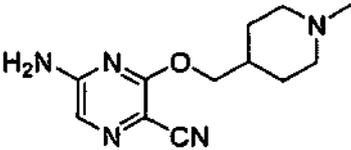
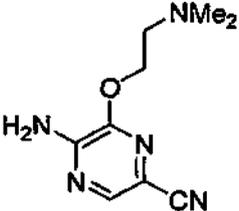
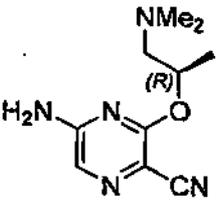
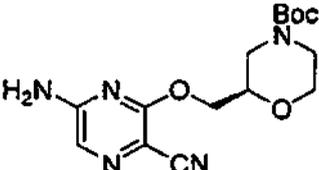
Se añadió 1-(dimetilamino)propan-2-ol (187 mg, 1.81 mmol) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (123 mg, 60 % en aceite mineral, 1,81 mmol) en 1,4-dioxano. Tras 30 minutos, se añadió 5-amino-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (140 mg, 0,906 mmol). Se tapó el vial y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con metanol y se adsorbió sobre un cartucho SPE (TsOH) (preacondicionado con metanol). Se enjuagó el cartucho con metanol y el producto se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en metanol. Las fracciones básicas se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional (79,2 mg, 0,358 mmol), 40 %. CL-EM (1) Tr = 1,33 *m/z* (ESI+) 222 (MH+).

10

15

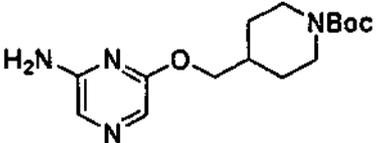
Los siguientes intermedios se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 2-1, sustituyendo 1-(dimetilamino)propan-2-ol con los alcoholes adecuados en la Síntesis 2-1-D. Para los compuestos protegidos con N-Boc, la etapa de SPE se sustituyó por una purificación en medio acuoso, extrayendo en acetato de etilo.

Síntesis	Estructura	CLEM
2-2		CL-EM (1) Tr = 1,94 min; <i>m/z</i> (ESI-) 332 (M-H)
2-3		CL-EM (3) Tr = 2,06 min; <i>m/z</i> (ESI-) 318 (M-H).
2-4		CL-EM (1) Tr = 1,82 min; <i>m/z</i> (ESI-) 304 (M-H).
2-5		CL-EM (1) Tr = 1,43 min; <i>m/z</i> (ESI-) 246 (M-H).
2-6		CL-EM (1) Tr = 1,58 min; <i>m/z</i> (ESI+) 234 (M+H+).
2-7		CL-EM (1) Tr = 1,58 min; <i>m/z</i> (ESI+) 222 (M+H+).

2-8		CL-EM (1) Tr = 1,53 min; $m/z$ (ESI+) 248 (M+H+).
2-9		CL-EM (1) Tr = 1,43 min; $m/z$ (ESI-) 206 (M-H).
2-10		CL-EM (1) Tr = 1,60 min; $m/z$ (ESI+) 222 (M+H+).
2-11		CLEM (3) Tr = 1,64 min; $m/z$ (ESI+) 336 (M+H+).

El siguiente intermedio se preparó usando un método análogo al descrito en la Síntesis 2-1-D, sustituyendo 5-amino-3-cloropirazin-2-carbonitrilo con 2-amino-6-cloropirazina y sustituyendo 1-(dimetilamino)propan-2-ol con 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

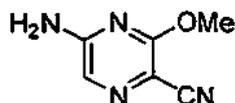
5

Síntesis	Estructura	CLEM
2-12		CL-EM (1) Tr = 1,89 min; $m/z$ (ESI+) 309 (M+H+).

#### Síntesis 2-13

5-Amino-3-metoxipirazin-2-carbonitrilo

10



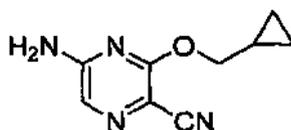
Se añadió metóxido de sodio (70 mg, 1,29 mmol) a una solución agitada de 5-amino-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,647 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el compuesto del título (32 mg, 0,213 mmol, 33 %). CL-EM (3) Tr = 0,96 min;  $m/z$  (ESI+) 151 (M+H+).

15

#### Síntesis 2-14

5-Amino-3-(ciclopropilmetoxi)pirazin-2-carbonitrilo

20



A una solución de hidruro de sodio (93 mg, 3,882 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió ciclopropilmetanol (280 mg, 3,882 mmol) gota a gota. La solución se agitó durante 30 minutos y después se añadió 5-amino-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (300 mg, 1,941 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. Se volvió a extraer la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (305 mg, 1,605 mmol, 83 %) que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. CL-EM (3) Tr = 1,49 min; *m/z* (ESI+) 191 (M+H+).

5

Los siguientes intermedios se prepararon usando un método análogo al descrito en la Síntesis 2-14, sustituyendo ciclopropilmetanol con el alcohol adecuado.

10

Síntesis	Estructura	CLEM
2-15		CL-EM (3) Tr = 1,80 min; <i>m/z</i> (ESI+) 207 (M+H+).
2-16		CL-EM (3) Tr = 1,17 min; <i>m/z</i> (ESI+) 221 (M+H+).
2-17		CL-EM (3) Tr = 1,67 min; <i>m/z</i> (ESI+) 223 (M+H+).

### Síntesis 3-A

15 2-cloro-6-(cianometil)benzonitrilo



Se agitó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 5,00 g, 129 mmol) en DMF (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cianoacetato de metilo (12,7 g, 129 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (10,00 g, 64,3 mmol) en porciones. La mezcla de se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un aceite de color naranja. CL-EM (1) Tr = 1,29 min; *m/z* (ESI-) 233 (M-H).

20

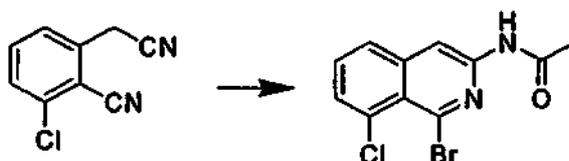
25

El intermedio se agitó inmediatamente en DMSO (18 ml) y agua (2 ml) y se calentó a reflujo durante 6 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada y se recogió el sólido resultante de color amarillo. El sólido se trituroó en éter y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (6,46 g, 36,6 mmol, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,81-7,75 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 1 H), 4,35 (s, 2H). CL-EM (1) Tr = 1,74 min; *m/z* (ESI-) 175 (M-H).

30

### Síntesis 3-B

35 N-(1-bromo-8-cloroisquinolin-3-il)acetamida



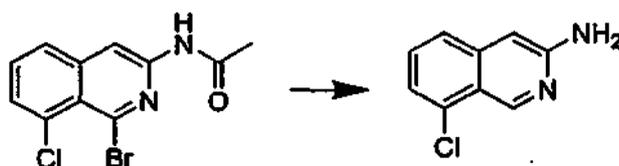
Se añadió 2-cloro-6-(cianometil)benzonitrilo (3,12 g, 17,7 mmol) a una solución de HBr en ácido acético (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El sólido resultante se recogió mediante filtración para dar un sólido de color amarillo, que se

40

agitó en diclorometano (100 ml). Se añadieron trietilamina (3,7 ml, 26,5 mmol) y cloruro de acetilo (1,9 ml, 26,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trituró con agua, después éter, para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (2,67 g, 8,91 mmol, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,47 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1H, *J* = 8,6, 1,3 Hz), 7,74-7,72 (m, 1 H), 7,67-7,64 (m, 1 H), 2,14 (s, 3H). CL-EM (1) Tr = 2,05 min; *m/z* (ESI+) 299 (MH+).

### Síntesis 3-C

#### 8-cloroisoquinolin-3-amina

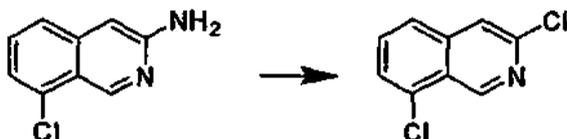


Se agitaron N-(1-bromo-8-cloroisoquinolin-3-il)acetamida (1,00 g, 3,33 mmol), carbonato de potasio (0,508 mg, 3,67 mmol), trifenilfosfina (35 mg, 0,134 mmol) y acetato de paladio (7,49 mg, 0,033 mmol) en 1-butanol (10 ml) con nitrógeno burbujeando a su través durante 10 minutos. Se añadió butanol (5 ml) a la mezcla de reacción, que después se calentó durante toda la noche a 100 °C en un vial sellado. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar un sólido de color naranja. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice (20 g), eluyendo con acetato de etilo-hexano al 15-60 %, dio el compuesto del título como un sólido de color amarillo (333 mg, 1,51 mmol, 45 %). CL-EM (1) Tr = 1,68 min; *m/z* (ES+) 221/223.

El intermedio se suspendió en HCl 2 M y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y la solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron y concentraron para dar 8-cloroisoquinolin-3-amina (247 mg, 1,38 mmol, 92 %) como un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,02 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,39 (dd, 1H, *J* = 8,3, 7,2 Hz), 7,23 (dd, 1H, *J* = 7,1, 1,0 Hz), 6,65 (s, 1H), 6,22 (s a, 2H). CL-EM (1) Tr = 1,63 min; *m/z* (ESI-) 179 (M-H).

### Síntesis 3-D

#### 3,8-dicloroisoquinolina



Se suspendió 8-cloroisoquinolin-3-amina (724 mg, 4,05 mmol) en HCl 10 M y se enfrió a 0 °C. Se añadió nitrito de sodio (336 mg, 4,86 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, calentando lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Después de 3 horas, la mezcla se vertió cuidadosamente en solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con diclorometano, dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (362 mg, 1,83 mmol, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,40 (t a, 1H, *J* = 0,8 Hz), 8,20 (s a, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H). CLEM (3) Tr = 2,49 min; *m/z* (ESI+) 198 (MH+).

### Síntesis 4-1-A

#### 3-cloroisoquinolina

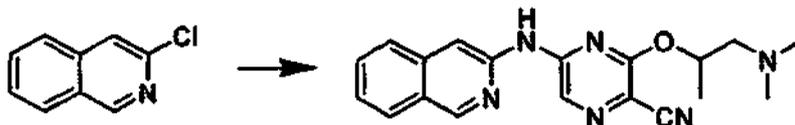


Se suspendió 3-aminoisoquinolina (1,44 g, 10 mmol) en HCl 10M (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió nitrito de sodio (689 mg, 10 mmol) en porciones durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió la mezcla de reacción cuidadosamente a solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) y se extrajo en acetato de etilo. El subproducto insoluble se retiró mediante filtración y la capa acuosa se volvió a extraer en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron hasta dar un aceite de color pardo que se solidificó en reposo. La

cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con diclorometano, dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (827 mg, 5,05 mmol, 51 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,12 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H, *J* = 7,5, 1,0 Hz), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H). CLEM (1) Tr = 1,79 min; *m/z* (ESI+) 164 (MH+).

#### 5 Síntesis 4-1-B

3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)-5-(isoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-001)



Una mezcla de acetato de paladio (II) (24 mg, 0,11 mmol) y (±)-2,2"-bis(difenilfosfino)-1,1"-binaftaleno (140 mg, 0,22 mmol) en tolueno (2 ml) se desgasificó con una corriente de gas nitrógeno con agitación durante 10 minutos. Después de la adición de 3-cloroisoquinoline (59 mg, 0,36 mmol), 5-amino-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo (80 mg, 0,36 mmol) en DMF (0,5 ml), y terc-butóxido de sodio (42 mg, 0,43 mmol), la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales y después se calentó a 140 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con metanol y se aisló mediante SPE usando un cartucho MP-TsOH, lavando con metanol y después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas se combinaron y concentraron al vacío. La HPLC preparativa dio el compuesto del título (8,9 mg, 0,026 mmol, 7 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,22 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,46 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz). CL-EM (2) Tr = 2,93 min *m/z* (ESI-) 347 (M-H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 4-1-B, sustituyendo 3-cloroisoquinolina con el halurlo de arilo adecuado, y sustituyendo 5-amino-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo con la aminopirazina adecuada.

Síntesis	4-2
Compuesto	AA-002 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 11,03 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,82 (d, 1H, <i>J</i> = 1,3 Hz), 8,72 (d, 1H, <i>J</i> = 1,3 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 7,91 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H)
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,77 min; <i>m/z</i> (ESI+) 248 (MH+)
Síntesis	4-3
Compuesto	AA-003
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,22 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, <i>J</i> = 8,6 Hz), 7,84 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 4,83 (d, 2H <i>J</i> = 6,6 Hz), 2,99 (d a, 2H, <i>J</i> = 12,1 Hz), 2,53-2,47 (m, 2H, oscurecido mediante DMSO), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,75 (d a, 2H, <i>J</i> = 12,9 Hz), 1,32-1,22 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,38 min; <i>m/z</i> (ESI+) 361 (MH+).
Síntesis	4-4
Compuesto	AA-004 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 11,20 (s a, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, <i>J</i> = 1,5 Hz), 8,72 (d, 1H, <i>J</i> = 1,5 Hz), 8,57 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 7,71-7,64 (m, 2H).

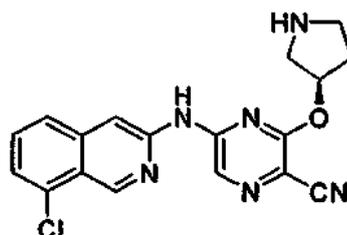
CLEM	CL-EM (2) Tr = 3,04 min; <i>m/z</i> (ESI+) 282 (MH+).
Síntesis	4-5
Compuesto	AA-005 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,75 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,7, 0,8 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 3,96 (d, 2H, <i>J</i> = 6,6 Hz), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,18-1,14 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,95 min; <i>m/z</i> (ESI-) 368 (M-H).
Síntesis	4-6
Compuesto	AA-006
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,44 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H), 4,44 (d, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 3H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 3,23 min; <i>m/z</i> (ESI+) 395 (MH+), (ESI-) 393 (M-H)
Síntesis	4-7
Compuesto	AA-007
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 11,30 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,24 (m, 1H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,91 min; <i>m/z</i> (ESI+) 381 (MH+), (ESI-) 379 (M-H).
Síntesis	4-8
Compuesto	AA-048
Estructura	
Síntesis	4-8
Compuesto	AA-048
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,21 (S, 1H), 8,55 (S, 1H), 8,24 (S, 1H), 8,08 (d, 1H, <i>J</i> = 7,3 Hz), 7,95 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 4,17 (S, 3H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,91 min; <i>m/z</i> (ESI+) 278 (MH+).
Síntesis	4-9
Compuesto	AA-049
Estructura	

RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 11,14 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 7,89 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 2H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,78-2,64 (m, 3H)
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,29 min; <i>m/z</i> (ESI+) 363 (MH+).
Síntesis	4-10
Compuesto	AA-050
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,21 (s, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,09 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 7,93 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,69-5,65 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,45 min; <i>m/z</i> (ESI-) 331 (MH-).

## Síntesis 5-1

(R)-5-(8-cloroisoquinolin-3-ilamino)-3-(pirrolidin-3-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo (AA-008)

5



Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(C) (23 mg, 0,025 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (29 mg, 0,05 mmol) en tolueno (1,5 ml) se desgasificó con una corriente de gas nitrógeno con agitación durante 10 minutos. Se añadieron 3,8-dicloroisoquinilona (50 mg, 0,252 mmol), (R)-5-amino-3-(pirrolidin-3-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo (85 mg, 0,278 mmol) en DMF (0,5 ml) y carbonato de cesio (165 mg, 0,505 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales, después se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con metanol y se aisló mediante SPE usando un cartucho MP-TsOH, lavando con metanol y después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas combinadas se concentraron al vacío. La HPLC preparativa dio (R)-5-(8-cloroisoquinolin-3-ilamino)-3-(pirrolidin-3-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo (3,8 mg, 0,01 mmol, 4 %). RMN <sup>1</sup>H (Me-OD-*d*<sub>4</sub>) δ 9,42 (d, 1H, *J* = 0,9 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 5,89-5,86 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H). CL-EM (2) Tr = 2,65 min; *m/z* (ESI-) 365 (M-H).

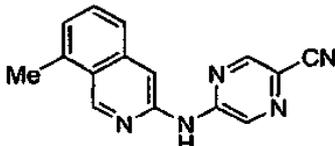
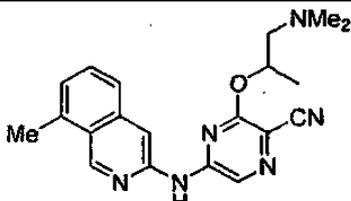
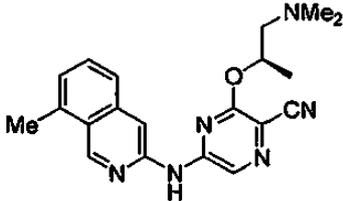
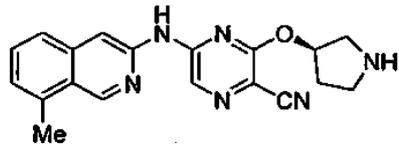
20

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 5-1, sustituyendo 3,8-dicloroisoquinolina con el haluro de arilo adecuado y sustituyendo (R)-5-amino-3-(pirrolidin-3-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo con la aminopirazina adecuada.

Síntesis	5-2
Compuesto	AA-009
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 11,10 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 7,73 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz, 8,1 Hz), 7,66 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,0, 7,6 Hz).
CLEM	CLEM (2) Tr = 3,44 min; <i>m/z</i> (ESI-) 407 (M-H); (ESI+) 409 (MH+).

Síntesis	5-3
Compuesto	AA-010
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,40 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, 8,3), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,46 (d, 3H, <i>J</i> = 6,3 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 3,34 min; <i>m/z</i> (ESI+) 381 (MH+).
Síntesis	5-4
Compuesto	AA-012
Estructura	
Síntesis	5-4
Compuesto	AA-012
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,62 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 4,68-4,59 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,36-1,20 (m, 2H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,90 min; <i>m/z</i> (ESI+) 395 (MH+).
Síntesis	5-5
Compuesto	AA-013
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H, parcialmente oscurecido mediante DMSO), 2,20 (s, 6H), 1,46 (d, 3H, <i>J</i> = 6,3 Hz).
CLEM	CLEM (2) Tr = 3,28 min; <i>m/z</i> (ESI-) 381 y 383 (M-H).
Síntesis	5-6
Compuesto	AA-014
Estructura	
RMN	
CLEM	CLEM (2) Tr = 3,25 min; <i>m/z</i> (ESI+) 409 y 411 (MH+).
Síntesis	5-7
Compuesto	AA-015

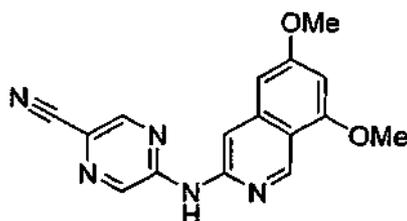
Estructura	
Síntesis	5-7
Compuesto	AA-015
RMN	
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,55 min; m/z (ESI-) 345 (M-H); (ESI+) 347 (MH+).
Síntesis	5-8
Compuesto	AA-016
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz) δ 11,25 (s a, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,75-7,66 (m, 2H), 4,68 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,78 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,27 (s, 6H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 3,09 min, m/z (ESI+) 369 (MH+).
Síntesis	5-9
Compuesto	AA-022
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz) δ 11,06 (s a, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 5,50-5,55 (m, 1H), 2,64 - 2,69 (m, 1H), 2,50 - 2,60 (m, 1H, parcialmente oscurecido mediante DMSO), 2,22 (s, 6H), 1,47 (d, 3H, 5,9 Hz).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,91 min, m/z (ESI+) 349 (MH+)
Síntesis	5-10
Compuesto	AA-023
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz) δ 11,20 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,73 (dd, 1H, J = 7,5, 7,8 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,48 - 5,53 (m, 1H), 2,65 - 2,70 (m, 1H), 2,50 - 2,60 (m, 1H, parcialmente oscurecido mediante DMSO), 2,21 (s, 6H), 1,47 (d, 3H, J = 6,3 Hz).
CLEM	CLEM (2) Tr = 3,32 min, m/z (ESI+) 383 (MH+)
Síntesis	5-10
Compuesto	AA-023
Síntesis	5-11
Compuesto	AA-024 *

Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz) δ 11,10 (s a, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,60 (dd, 1H, J = 7,0, 8,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 2,75 (s, 3H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,93 min, m/z (ESI+) 262 (MH+)
Síntesis	5-12
Compuesto	AA-025
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz) δ 11,05 (s a, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 5,46 - 5,53 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,65 - 2,70 (m, 1H), 2,50 - 2,60 (m, 1H, parcialmente oscurecido mediante DMSO), 2,22 (s, 6H), 1,46 (d, 3H, J = 6,0 Hz).
CLEM	CLEM (2) Tr = 3,10 min, m/z (ESI+) 363 (MH+)
Síntesis	5-13
Compuesto	AA-057
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz) δ 11,01 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 5,45-5,55 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,47 (d, 3H, J = 6,3 Hz).
CLEM	CLEM (2) Tr = 3,09 min, m/z (ESI+) 363 (MH+)
Síntesis	5-14
Compuesto	AA-058
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz) δ 9,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 5,61-5,70 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H).
CLEM	CLEM (2) Tr = 2,65 min, m/z (ESI+) 347 (MH+)

### Síntesis 6

5-(6,8-Dimetoxiisquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-011)

5



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en la Síntesis 4-1-B a partir de 2-amino-5-cianopirazina y 3-bromo-6,8-dimetoxiisquinolina. La 3-bromo-6,8-dimetoxiisquinolina se preparó como se describe en White et al., 1967. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,98 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,34 (s,

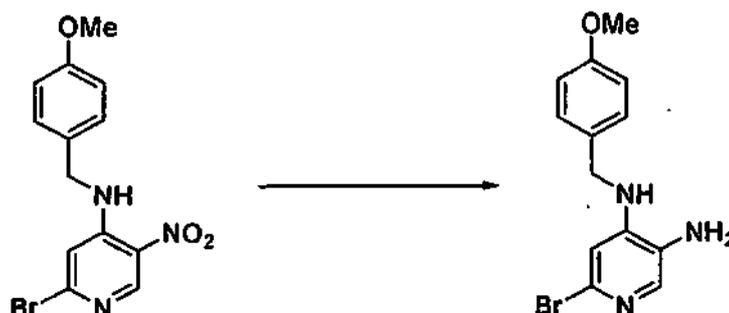
10

1H), 6,86 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). CLEM (2) Tr = 2,88 min; m/z (ESI-) 306 (M-H); (ESI+) 308 (MH+).

#### Síntesis 7-1-A

5

N<sup>4</sup>-(4-metoxibencil)-6-bromopiridin-3,4-diamina



10

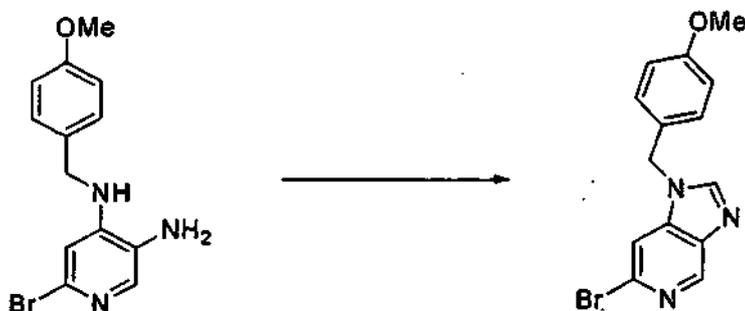
Se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (4,37 g, 19,4 mmol) en porciones a N-(4-metoxibencil)-2-bromo-5-nitropiridin-4-amina (1,31 g, 3,87 mmol) en EtOH absoluto (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a continuación a 70 °C durante 2 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtró. Los sólidos insolubles se lavaron con EtOAc. Se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo (1,05g, 3,41 mmol, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, 8,6 Hz), 6,90 (d, 2H, 8,6 Hz), 6,45 (s, 1H), 6,3 (t a, 1H, 5,5 Hz), 4,85 (s a, 2H), 4,3 (d, 2H, 5,5 Hz), 3,75 (s, 3H). CLEM (1) Tr = 1,77 min; m/z (ESI-) 306, 308; (ESI+) 308, 310.

15

20

#### Síntesis 7-1-B

1-(4-metoxibencil)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina



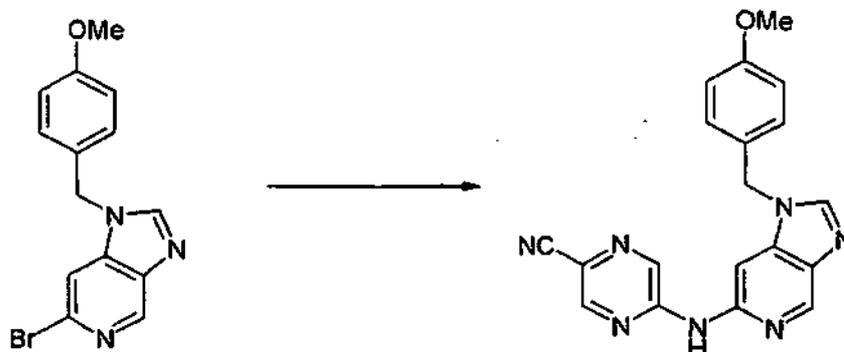
25

Se añadió anhídrido acético (1,28 ml, 13,6 mmol) a una solución de N<sup>4</sup>-(4-metoxibencil)-6-bromopiridin-3,4-diamina (1,05 g, 3,41 mmol) en trietilortofornato (13 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 horas y después se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo (1,18 g, cuantitativo). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,75 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,35 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,45 (s, 2H), 3,70 (s, 3H). CLEM (2) Tr = 2,27 min; m/z (ESI+) 318, 320 (MH+).

30

## Síntesis 7-1-C

5-(1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo



5

Se añadió acetato de paladio (II) (3,5 mg, 16  $\mu$ mol) a ( $\pm$ )-2,2''-bis(difenilfosfino)-1,1''-binaftaleno (59 mg, 94  $\mu$ mol) en DMF/tolueno (1:2) y la mezcla resultante se desgasificó en una corriente de nitrógeno gaseoso durante 10 minutos. Se añadieron 2-amino-5-cianopirazina (19 mg, 0,16 mmol), *tert*-butóxido de sodio (45 mg, 0,47 mmol) y 1-(4-metoxibencil)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina (50 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales antes de calentar a 150  $^{\circ}$ C durante 30 minutos usando irradiación de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol, se pasó a través de una columna de PS-Thiol y se concentró. El producto se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título (22,4 mg, 40 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10,84 (s a, 1H), 8,77 (d, 1H,  $J = 1,3$  Hz), 8,74 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (s, 1 H), 7,34 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,72 (s, 3H). CLEM (2) Tr = 2,32 min;  $m/z$  (ESI+) 358 (MH $^+$ ), (ESI-) 356 (M-H).

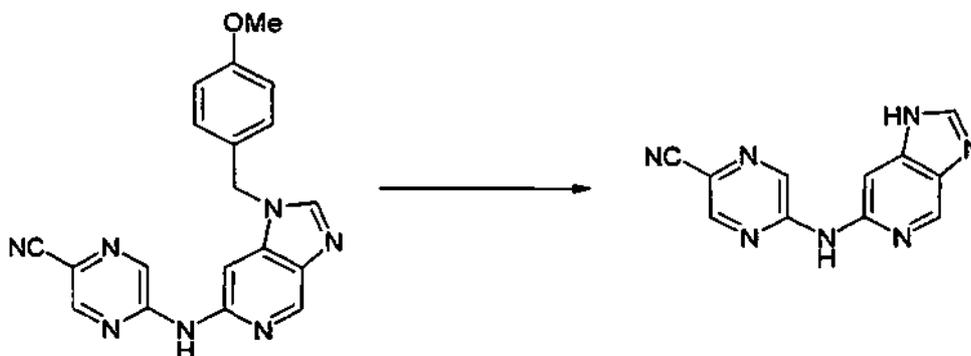
10

15

## Síntesis 7-1-D

20

5-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-012)



25

Se trató 5-(1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (10,6 mg, 30  $\mu$ mol) con TFA a 80  $^{\circ}$ C durante 30 minutos. El aislamiento mediante SPE sobre un cartucho MP-TsOH, eluyendo con amoniaco 2N en metanol, seguido de concentración, dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (7,02 mg, 100 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12,79 (s a, 1H), 10,85 (s a, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H). CLEM (2) Tr = 1,36 min;  $m/z$  (ESI+) 238 (MH $^+$ ), (ESI-) 236 (M-H).

30

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 7-1-C y 7-1-D, sustituyendo 2-amino-5-cianopirazina con la 2-aminopirazina adecuada en la Síntesis 7-1-C.

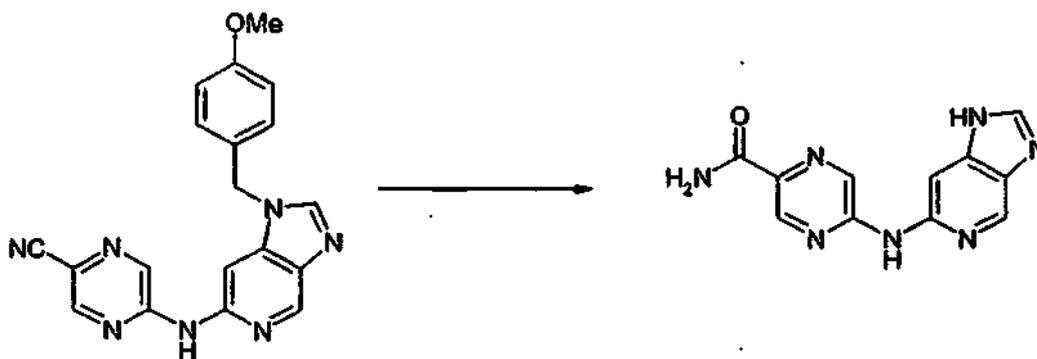
Síntesis	7-2
Compuesto	BB-013 *
Estructura	

RMN	RMN <sup>1</sup> H (MeOD, 400 MHz) δ 8,82 (d, 1H, <i>J</i> = 1,0 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,35 (d, 2H, <i>J</i> = 5,8 Hz), 3,44 (d, 2H, <i>J</i> = 12,8 Hz), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,09 (d, 2H, <i>J</i> = 14,4 Hz), 1,70-1,59 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 1,59 min; <i>m/z</i> (ESI-) 324 (M-H).
Síntesis	7-3
Compuesto	BB-014 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,85 (s a, 1H), 8,75 (d, 1H, <i>J</i> = 1,0 Hz), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 4,37 (d, 2H, <i>J</i> = 6,3 Hz), 3,13 (d, 2H, <i>J</i> = 11,6 Hz), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,82 (d, 2H, <i>J</i> = 11,8 Hz), 1,44-1,35 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 1,50 min; <i>m/z</i> (ESI+) 351 (M-H).

Síntesis 8

5-(1 H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carboxamida (BB-015)

5



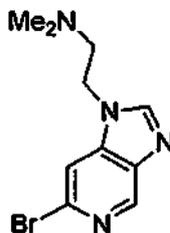
Se trató durante toda la noche 5-(1-(4-metoxibencil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (0,16 mmol) con ácido trifluoroacético a 80 °C. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se purificó usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título (3,23 mg, 8 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,68 (s a, 1H), 10,46 (s a, 1H), 8,76 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,72 (d, 2H, =1,2 Hz), 8,28 (s a, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (s, 1H). CLEM (2) Tr = 1,02 min; *m/z* (ESI+) 256 (MH+), (ESI-) 254 (M-H).

10

Síntesis 9-1-A

15

2-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-N,N-dimetiletanamina



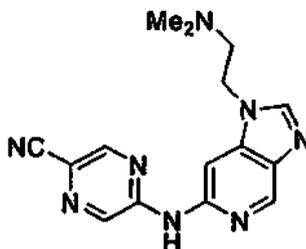
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 1-1-A, 7-1-A, y 7-1-B, sustituyendo 4-metoxibencilamina con N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetiletan-1,2-diamina en la Síntesis 1-1-A. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,35 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,60 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,15 (s, 6H). LC- MS (1) Tr = 1,24 min; *m/z* (ESI+) 269 y 271 (MH+).

20

25

Síntesis 9-1-B

5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-016)



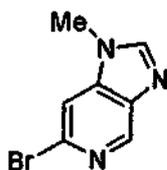
5

El compuesto del título se preparó usando los métodos análogos a los descritos en la Síntesis 7-1-C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,88 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73-8,75 (m, 2H), 8,31 (s, 1 H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 4,31 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,65 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,19 (s, 6H). CLEM (2) Tr = 1,71 min; m/z (ESI-) 307 (M-H); (ESI+) 309 (MH+).

10

Síntesis 9-2-A

6-Bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina



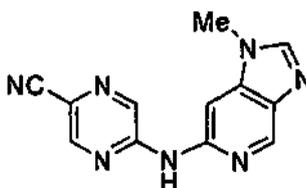
15

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 1-1-A, 7-1-A, y 7-1-B, sustituyendo 4-metoxibencilamina con metilamina en la Síntesis 1-1-A. CL-EM (1) Tr = 1,08 min; m/z (ESI+) 212 y 214 (MH+).

20

Síntesis 9-2-B

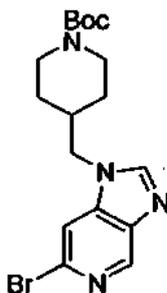
5-(1-Metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-017)



25

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 7-1-C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,83 (s a, 1 H), 8,70 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 3,77 (s, 3H). CLEM (2) Tr = 1,53 min; m/z (ESI+) 252 (MH+), (ESI-) 250 (M-H).

30

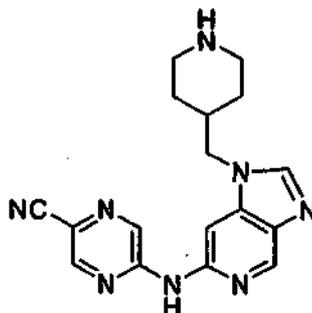
Síntesis 9-3-A4-((6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

35

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 1-1-A, 7-1-A, y 7-1-B, sustituyendo 4-metoxibencilamina con 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la Síntesis 1-1-A. CL-EM (1) Tr = 1,91 min;  $m/z$  (ESI+) 395 y 397 (MH+).

#### 5 Síntesis 9-3-B

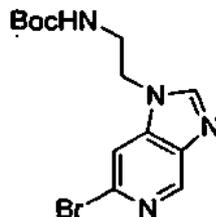
5-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-018)



10 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 7-1-C y 7-1-D. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10,87 (s a, 1H), 8,80 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz), 8,77 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz), 8,40 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 4,16 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,59-1,52 (m, 2H), 1,41-1,21 (m, 2H). CLEM (2) Tr = 1,47 min;  $m/z$  (ESI+) 335 (MH+), (ESI-) 333 (M-H).

#### 15 Síntesis 9-4-A

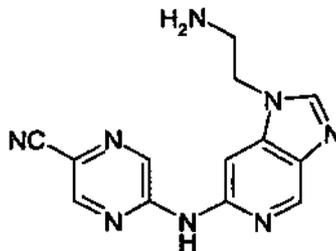
2-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo



20 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 1-1-A, 7-1-A y 7-1-B, sustituyendo 4-metoxibencilamina con 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butilo en la Síntesis 1-1-A. CL-EM (1) Tr = 1,55 min;  $m/z$  (ESI+) 341 y 343 (MH+).

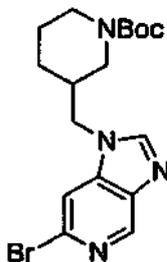
#### 25 Síntesis 9-4-B

5-(1-(2-Aminoetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-019)



30 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 7-1-C y 7-1-D. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10,87 (s a, 1H), 8,79 (d, 1H, 1,2 Hz), 8,76 (d, 1 H,  $J = 1,2$  Hz), 8,31 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1 H), 4,21 (t, 2H,  $J = 6$  Hz), 2,99 (t, 2H,  $J = 6$  Hz). CLEM (2) Tr = 1,29 min;  $m/z$  (ESI+) 281 (MH+), (ESI-) 279 (M-H).

35

Síntesis 9-5-A3-((6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

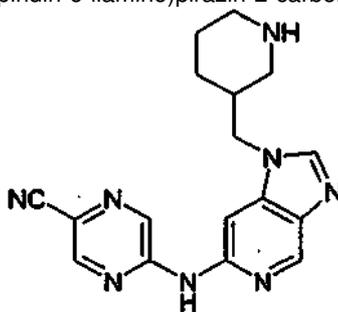
5

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 1-1-A, 7-1-A y 7-1-B, sustituyendo 4-metoxibencilamina con 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la Síntesis 1-1-A. LC-MS (1) Tr = 2,57 min;  $m/z$  (ESI+) 395 y 397 (MH+).

10

Síntesis 9-5-B

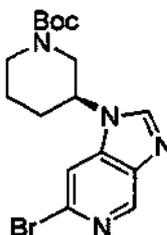
5-(1-(Piperidin-3-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-020)



15

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 7-1-C y 7-1-D. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10,88 (s a, 1H), 8,80-8,77 (m, 3H), 8,34 (s, 1 H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 3H), 2,61-2,42 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 1 H), 1,41-1,26 (m, 1 H). CLEM (2) Tr = 1,73 min;  $m/z$  (ESI+) 335 (MH+), (ESI-) 333 (M-H).

20

Síntesis 9-6-A3-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo

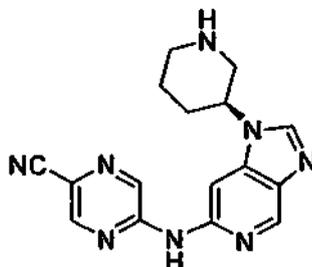
25

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 1-1-A, 7-1-A y 7-1-B, sustituyendo 4-metoxibencilamina con 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo en la Síntesis 1-1-A. CL-EM (1) Tr = 1,88 min;  $m/z$  (ESI+) 381 y 383 (MH+).

30

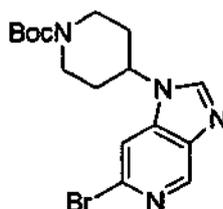
Síntesis 9-6-B

(S)-5-(1-(Piperidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-021)



5 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 7-1-C y 7-1-D. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,86 (s a, 1H), 8,81-8,76 (m, 3H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1 H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H). CLEM (2) Tr = 1,62 min; *m/z* (ESI+) 321 (MH+), (ESI-) 319 (M-H).

10

Síntesis 9-7-A4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

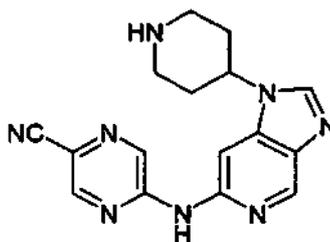
15

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 1-1-A, 7-1-A y 7-1-B, sustituyendo 4-metoxibencilamina con 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en la Síntesis 1-1-A. CL-EM (1) Tr = 1,87 min; *m/z* (ESI+) 381 & 383 (MH+).

20

Síntesis 9-7-B

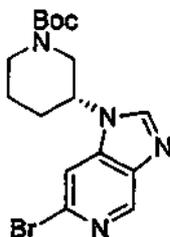
5-(1-(Piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-022)



25

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 7-1-C y 7-1-D. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,84 (s a, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,78-8,76 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (s, 1 H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 4H). CLEM (2) Tr = 1,65 min; *m/z* (ESI+) 321 (MH+), (ESI-) 319 (M-H).

30

Síntesis 9-8-A3-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

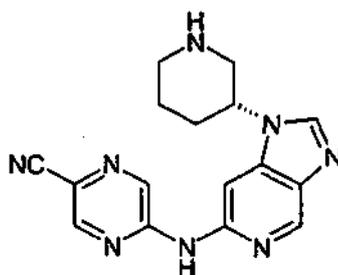
5

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 1-1-A, 7-1-A y 7-1-B, sustituyendo 4-metoxibencilamina con 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en la Síntesis 1-1-A. CL-EM (1) Tr = 1,92 min;  $m/z$  (ESI+) 381 y 383 (MH+).

10

Síntesis 9-8-B

(R)-5-(1-(Piperidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (BB-023)



15

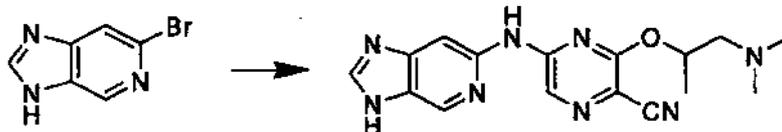
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 7-1-C y 7-1-D. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10,86 (s a, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,78-8,76 (m, 2H), 8,51 (s, 1 H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (s a, 1H), 4,37-4,30 (m, 1 H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 1 H), 1,65-1,55 (m, 1H). CLEM (2) Tr = 1,57 min;  $m/z$  (ESI+) 321 (MHz), (ESI-) 319 (M-H).

20

Síntesis 10-1

5-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo (BB-024)

25



Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(O) (14 mg, 0,016 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (18 mg, 0,031 mmol) en tolueno (1,5 ml) se desgasificó con una corriente de gas nitrógeno con agitación durante 10 minutos. Después de la adición de 1-(4-metoxibencil)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina (50 mg, 0,157 mmol), 5-amino-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo en DMF (0,5 ml) (38 mg, 0,173 mmol) y carbonato de cesio (102 mg, 0,314 mmol), la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales y después se calentó a 120 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con metanol y se aisló mediante SPE usando un cartucho MP-TsOH, lavando con metanol y después eluyendo con amoniaco 2 M en metanol. Las fracciones básicas combinadas se concentraron al vacío. La HPLC preparativa dio el compuesto del título (10,8 mg, 0,032 mmol, 20 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10,82 (s a, 1 H), 8,75 (d, 1 H,  $J = 1,0$  Hz), 8,36 (s a, 1 H), 8,28 (s a, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 5,48-5,41 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H,  $J = 13,1, 7,1$  Hz), 2,5-2,46 (m, parcialmente oscurecido mediante DMSO, 1 H), 2,19 (s, 6H), 1,41 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz). CL-EM (2) Tr = 1,78 min;  $m/z$  (ESI-) 337 (M-H).

30

35

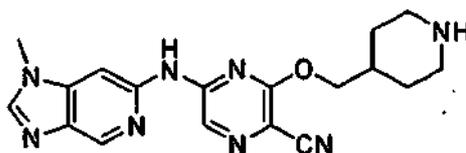
Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 10-1, sustituyendo 5-amino-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo con la 2-aminopirazina adecuada.

40

Síntesis	10-2
Compuesto	BB-025 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 12,84 (s a, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 3,17-3,16 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,07 min; m/z (ESI-) 349 (M-H).
Síntesis	10-3
Compuesto	BB-026 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,69 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 4,39-4,36 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,19-1,10 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,03 min; m/z (ESI-) 363 (M-H).
Síntesis	10-4
Compuesto	BB-027 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,90 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,23 (s a, 1H), 5,57-5,54 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,11 (d a, 1H, J = 13,3 Hz), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 1,67 min; m/z (ESI-) 321 (M-H).

#### Síntesis 10-5

- 5 5-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilamino)-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo (BB-028)



- 10 El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 10-1, sustituyendo 5-amino-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo con 4-((6-amino-3-cianopirazin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y sustituyendo 1-(4-metoxibencil)-6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridina con 6-bromo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,76 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,35 (s a, 1H), 8,29 (s a, 1H), 4,39 (d, 2H, J = 6,8), 3,84 (s, 3H), 3,01 (d, 2H, J = 12,9 Hz), 2,58-2,52 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,75 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 1,26-1,22 (m, 2H). CL-EM (2) Tr = 1,79 min; m/z (ESI+) 365 (MH+).

#### Síntesis 11-1 -A

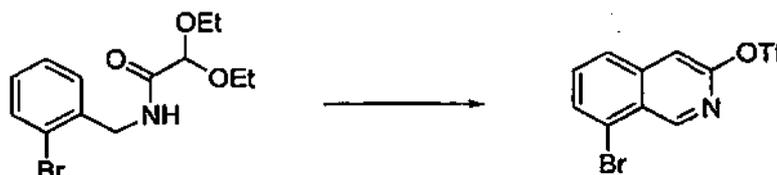
N-(2-Bromobencil)-2,2-dietoxiacetamida



Se añadió 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,15 g, 6,00 mmol) a una mezcla de 2-bromobencilamina (0,744 g, 4,00 mmol), 2,2-dietoxiacetato de sodio (0,816 g, 4,80 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,919 g, 6,00 mmol) y base de Hunig (1,53 ml, 8,80 mmol) en DMF (10 ml) con agitación. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 2 M, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró hasta dar un aceite viscoso incoloro (1,02 g, 81 %). CL-EM (1) Tr = 2,23 min; m/z (ESI+) 316 y 318 (M+H+).

#### Síntesis 11-1-B

10 Trifluorometanosulfonato de 8-bromoisoquinolin-3-ilo

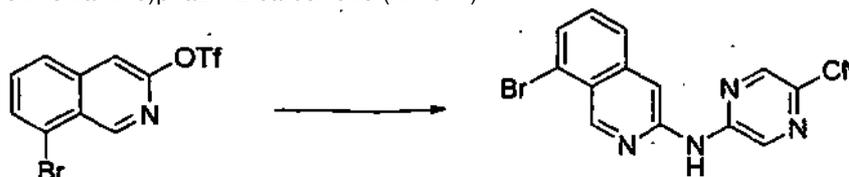


El compuesto del título se preparó usando un método análogo al descrito en Durola et al., 2007.

15

#### Síntesis 11-1-C

5-(8-Bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-017)



20

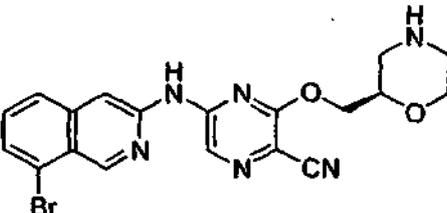
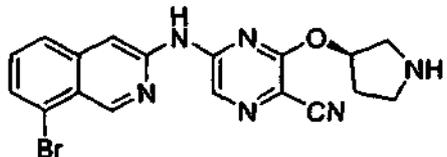
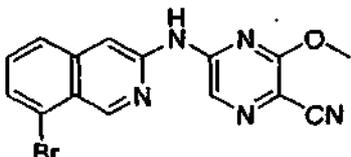
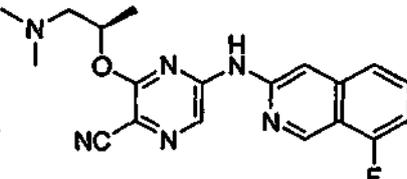
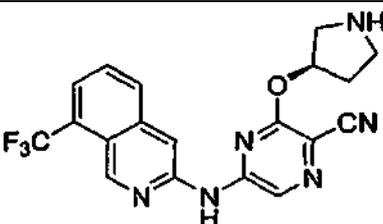
El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 5-1 usando 2-amino-5-cianopirazina en lugar de (R)-5-amino-3-(pirrolidin-3-ilo)pirazin-2-carbonitrilo y trifluorometanosulfonato de 8-bromoisoquinolin-3-ilo en lugar de 3,8-dicloroisoquinolina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 11,30 (s a, 1 H), 9,40 (s, H), 8,95 (s, H), 8,80 (s, H), 8,60 (s, H), 8,05 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,5Hz, 7,5 Hz). LC- MS (2) Tr = 3,21 min, m/z (ESI+) 326 & 328 (MH+).

25

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 11-1-C, sustituyendo 2-amino-5-cianopirazina con el 5-aminopirazin-2-carbonitrilo sustituido con 3-alcoxi y haciendo reaccionar con el trifluorometanosulfonato de isoquinolin-3-ilo 8-sustituido adecuado.

30

Síntesis	11-2
Compuesto	AA-026
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 11,24 (s a, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H, J = 7,6, 8,1 Hz), 5,48 - 5,53 (m, 1H), 2,65 - 2,70 (m, 1H), 2,50 - 2,60 (m, 1H, parcialmente oscurecido mediante DMSO), 2,22 (s, 6H), 1,47 (d, 3H, J = 6,1 Hz).
CLEM	CLEM (2) Tr = 3,38 min, m/z (ESI+) 427 & 429 (MH+).
Síntesis	11-3
Compuesto	AA-051

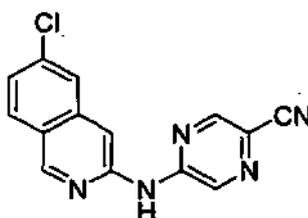
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,31 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, <i>J</i> = 8,6 Hz), 7,85 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,67-7,63 (m, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,67-2,66 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,98 min; <i>m/z</i> (ESI+) 441/443 (M+H).
Síntesis	11-4
Compuesto	AA-052
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,86 (d, 1H, <i>J</i> = 7,3 Hz), 7,66 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,6, 8,1 Hz), 5,59-5,65 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 2,84-2,92 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,84 min; <i>m/z</i> (ESI+) 409/411 (M+H).
Síntesis	11-5
Compuesto	AA-053
Estructura	
Síntesis	11-5
Compuesto	AA-053
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,31 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, <i>J</i> = 8,6 Hz), 7,84 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,65-7,61 (m, 1H), 4,18 (s, 3H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 3,63 min; <i>m/z</i> (ESI+) 356/358 (M+H).
Síntesis	11-6
Compuesto	AA-054
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 11,15 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71-7,72 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, <i>J</i> = 8,6 Hz), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,52-5,47 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,46 (d, 1H, <i>J</i> = 6,3 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 3,06 min; <i>m/z</i> (ESI+) 367 (M+H).
Síntesis	11-7
Compuesto	AA-055
Estructura	

RMN	RMN <sup>1</sup> H (MeOD-d <sub>4</sub> , 500 MHz) δ 9,32 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,34-2,30 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,01 min; m/z (ESI+) 351 (M+H).
Síntesis	11-8
Compuesto	AA-056
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (MeOD-d <sub>4</sub> , 500 MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,91 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,80 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 5,65-5,61 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H, J = 13,6, 8,2 Hz), 2,69 (dd, 1H, J = 13,6, 3,2 Hz), 2,37 (s, 6H), 1,53 (d, 3H, J = 6,2 Hz).
CLEM	CL-EM (3) Tr = 2,12 min; m/z (ESI+) 417 (M+H)
Síntesis	11-9
Compuesto	AA-072
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 9,30 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,24 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,87 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,70-5,68 (m, 1H), 3,19 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (3) Tr = 2,08 min; m/z (ESI+) 401 (M+H).

## Síntesis 11-10

5-(6-Cloroisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-018)

5

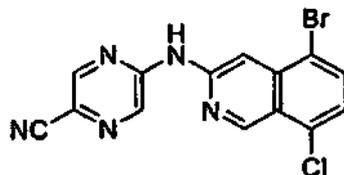


El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 5-1 usando 2-amino-5-cianopirazina en lugar de (R)-5-amino-3-(pirrolidin-3-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo y trifluorometanosulfonato de 6-cloroisoquinolin-3-ilo en lugar de 3,8-dicloroisoquinolina. Se preparó trifluorometanosulfonato de 6-cloroisoquinolin-3-ilo usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 11-1 para trifluorometanosulfonato de 8-bromoisoquinolin-3-ilo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 11,11 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,82 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,74 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,47 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,55 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz). CLEM (2) Tr = 3,04 min, m/z (ESI+) 282 & 284 (MH+).

15

Síntesis 11-11

5-(5-Bromo-8-cloroisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-070)

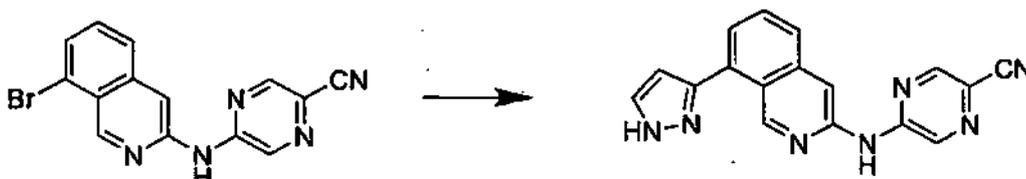


5

El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 5-1 usando 2-amino-5-cianopirazina en lugar de (R)-5-amino-3-(pirrolidin-3-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo, y usando trifluorometanosulfonato de 5-bromo-8-cloroisoquinolin-3-ilo en lugar de 3,8-dicloroisoquinolina. Se preparó trifluorometanosulfonato de 5-bromo-8-cloroisoquinolin-3-ilo usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 11-1 para trifluorometanosulfonato de 8-bromoisoquinolin-3-ilo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 11,3 (s a, 1 H), 9,42 (s, 1 H, *J* = 0,8 Hz), 8,85 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz), 8,81 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz), 8,79 (d, 1H, *J* = 0,8 Hz), 8,07 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,58 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz). CLEM (2) Tr = 3,58 min; *m/z* (ESI+) 360 y 362 (M+H).

15 Síntesis 12

5-(8-(1 H-pirazol-3-il)isoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-019)



20

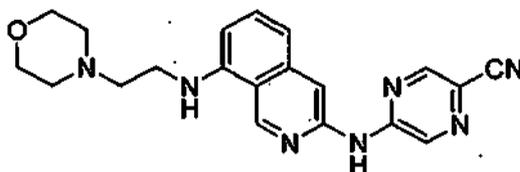
Una mezcla de 5-(8-bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (65 mg, 0,20 mmol), ácido 1H-pirazol-3-il borónico (33 mg, 0,30 mmol) y carbonato de sodio acuoso (0,5 M, 0,60 ml, 0,30 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 15 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg, 0,10 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 minutos y después se calentó a 140 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se hicieron pasar secuencialmente a través de cartuchos de PS-Thiol. Se concentró el eluyente hasta dar un sólido de color amarillo que se disolvió en metanol y se purificó mediante SPE sobre un cartucho MP-TsOH, eluyendo con amoniaco 2 M en metanol. La concentración del eluyente dio el producto requerido como un sólido de color amarillo claro (18 mg, 0,06 mmol, 29 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 13,25 (s a, 1H), 11,10 (s a, 1 H), 10,00 (s, 1 H), 8,84 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1 H), 7,80-8,00 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 6,80 (s, 1H). CLEM (2) Tr = 2,46 min, *m/z* (ESI+) 314 (MH+).

25

30

Síntesis 13-1

35 5-(8-(2-morfolinoetilamino)isoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-020)



El compuesto del título se preparó usando métodos análogos a los descritos en las Síntesis 5-1, sustituyendo 3,8-dicloroisoquinolina con 5-(8-bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo y sustituyendo (R)-5-amino-3-(pirrolidin-3-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo con N-(2-aminoetil)morfolina, y llevando a cabo la reacción a 140 °C.

40

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 10,93 (s a, 1 H), 9,38 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,51 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,63-3,59 (m, 3H), 3,39-3,24 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, parcialmente oscurecido por un pico de agua residual), 2,52-2,46 (m, parcialmente oscurecido por un pico de disolvente residual), CLEM (2) Tr = 2,62 min; *m/z* (ESI+) 376 (MH+).

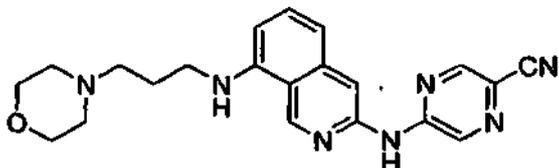
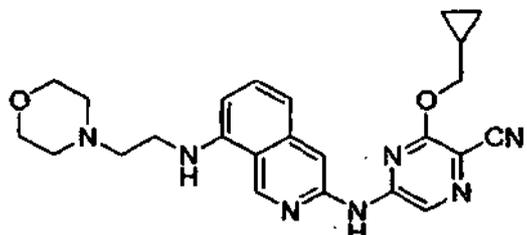
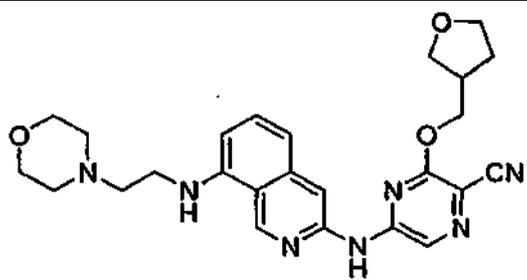
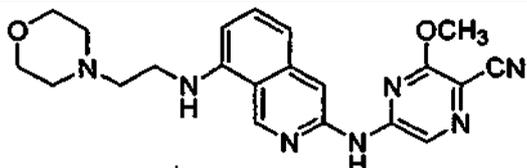
45

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 13, usando el 5-(8-bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo sustituido adecuado preparado usando métodos análogos a los

50

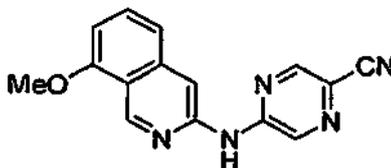
ES 2 527 519 T3

descritos en la Síntesis 11-3 y el N-aminoalquilmorfolino adecuado.

Síntesis	13-2
Compuesto	AA-027 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400MHz) δ 10,95 (s a, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Hz), 6,92 (t a, 1H), 6,47 (d, 1H, <i>J</i> = 7,3 Hz), 3,60-3,63 (m, 3H), 3,25-3,30 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 5H), 1,80-1,90 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,72 min; <i>m/z</i> (ESI+) 390 (M+H).
Síntesis	13-3
Compuesto	AA-028
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,85 (s a, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,55-6,48 (m, 1H), 4,41 (d, 2H, <i>J</i> = 7,3 Hz), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,41-3,28 (m, 4H), 2,69-2,62 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 2H), 0,48-0,43 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 3,13 min; <i>m/z</i> (ESI+) 446 (M+H).
Síntesis	13-4
Compuesto	AA-029
Estructura	
RMN	
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,71 min; <i>m/z</i> (ESI+) 476 (M+H).
Síntesis	13-5
Compuesto	AA-030
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84-7,44 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,70 (t, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 6,51 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,15 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 4H), 2,66-2,63 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,75 min; <i>m/z</i> (ESI+) 406 (M+H).

Síntesis 14-1

5-(8-metoxiisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-021)



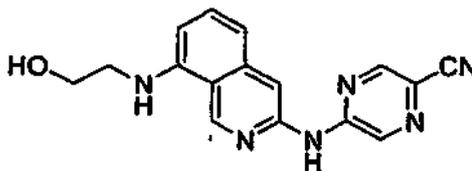
5

Se añadió metóxido de sodio (55 mg, 0,10 mmol) a una mezcla agitada previamente de 5-(8-bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (33 mg, 0,10 mmol) y yoduro de cobre (19 mg, 0,10 mmol) en DMF por triplicado. Las tres mezclas de reacción se calentaron a 140 °C durante 30 minutos, a 110 °C durante 18 horas, y a 120 °C durante 10 minutos, respectivamente. Las mezclas de reacción combinadas se repartieron entre acetato de etilo y agua y volvió a extraerse la capa acuosa con más acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (1,7 mg, 0,006 mmol, 2 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz) δ 9,33 (s, 1H), 8,81 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz), 8,71 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz), 8,43 (s, 1H), 7,64 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,43 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 6,97 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 4,01 (s, 3H). CLEM (2) Tr = 2,87 min; *m/z* (ESI+) 278 (MH+).

Síntesis 15-1

5-(8-(2-hidroxiethylamino)isoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-031)

20



Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18 mg, 0,020 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (23 mg, 0,040 mmol) en tolueno (1 ml) y DMF (1 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno gaseoso con agitación durante 15 minutos. Se añadieron 5-(8-bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (65 mg, 0,20 mmol), etanolamina (61 mg, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (130 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales, después se calentó a 140 °C durante 40 minutos en un reactor de microondas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (2,5 %) y se filtró a través de Celite. La fase acuosa volvió a extraerse con acetato de etilo y después las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se hizo pasar secuencialmente a través de dos cartuchos PS-Thiol se concentró a sequedad. La HPLC preparativa dio el compuesto del título (8,14 mg, 0,034 mmol, 17 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,94 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,70 (t, 1H), 6,50 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 4,82 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H, parcialmente oscurecido por señal de agua), CL-EM (2) Tr = 2,27 min; *m/z* (ESI+) 308 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 15-1, usando el 5-(8-bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo sustituido adecuado preparado usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 11-3, y la alquil amina sustituida con hidroxilo o alcoxi adecuada.

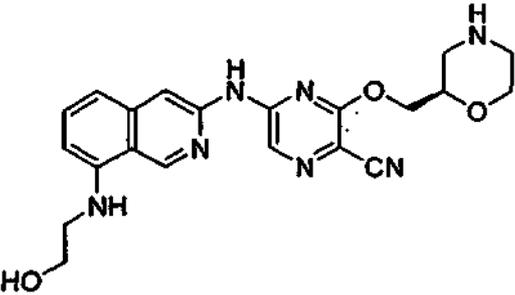
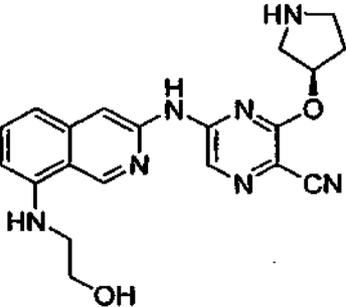
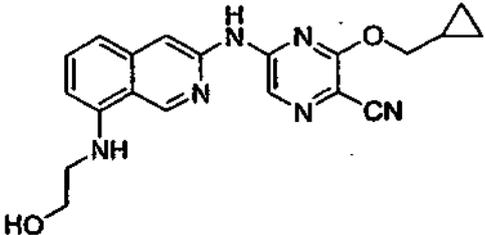
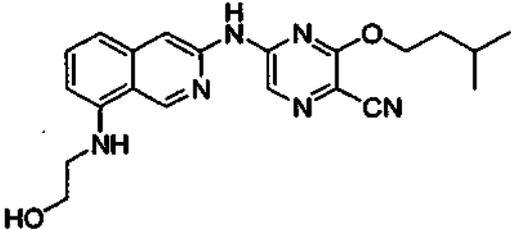
40

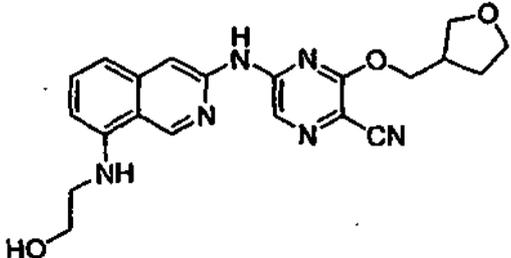
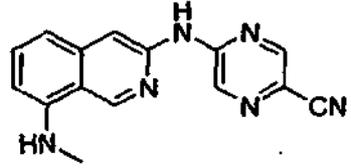
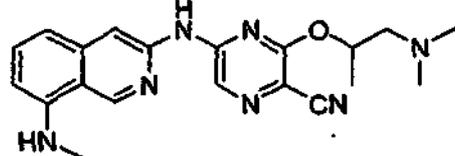
Síntesis	15-2
Compuesto	AA-032
Estructura	

RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,95 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,74 (t a, 1H), 6,51 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 5,46-5,53 (m, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 2H, parcialmente oscurecido por señal de agua), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,45 (d, 3H, <i>J</i> = 6,3 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,49 min; <i>m/z</i> (ESI+) 408 (M+H).
Síntesis	15-3
Compuesto	AA-033 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,95 (s a, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 6,76 (t a, 1H), 6,47 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Hz), 4,58 (t, 1H, <i>J</i> = 5,0 Hz), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H, parcialmente oscurecido por señal de agua), 1,82-1,88 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,39 min; <i>m/z</i> (ESI+) 321 (M+H).
Síntesis	15-4
Compuesto	AA-034
Estructura	
Síntesis	15-4
Compuesto	AA-034
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,95 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,75 (t a, 1H), 6,48 (d, 1H, <i>J</i> = 8,2 Hz), 5,44-5,52 (m, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H, parcialmente oscurecido por señal de agua), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,45 (d, 3H, <i>J</i> = 6,4 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,57 min; <i>m/z</i> (ESI+) 422 (M+H).
Síntesis	15-5
Compuesto	AA-035 *
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,89 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,75 (a t, 1H), 6,47 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,95 min; <i>m/z</i> (ESI+) 335 (M+H).
Síntesis	15-6
Compuesto	AA-036 *

Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,91 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 6,78 (t, 1H), 6,51 (d, 1H, <i>J</i> = 7,7 Hz), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,32 (s, 3H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,76 min; <i>m/z</i> (ESI+) 321 (M+H).
Síntesis	15-7
Compuesto	AA-037
Estructura	
Síntesis	15-7
Compuesto	AA-037
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,80 (t, 1H, <i>J</i> = 5,3 Hz), 6,52 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 5,58-5,54 (m, 1H), 3,62 (d, 2H, <i>J</i> = 5,8 Hz), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,45 min; <i>m/z</i> (ESI+) 406 (M+H).
Síntesis	15-8
Compuesto	AA-038
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,96 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,8, 8,2 Hz), 6,92 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,79 (t, 1H, <i>J</i> = 5,2 Hz), 6,47 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 5,44-5,52 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,45 (d, 3H, <i>J</i> = 6,4 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 3,11 min; <i>m/z</i> (ESI+) 436 (M+H).
Síntesis	15-9
Compuesto	AA-039
Estructura	

RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,97 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,2, 7,7 Hz), 6,93 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,83 (t a, 1H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 6,52 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 5,44-5,52 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,45 (d, 3H, <i>J</i> = 6,3 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,93 min; <i>m/z</i> (ESI+) 422 (M+H).
Síntesis	15-10
Compuesto	AA-040
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,40 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,48 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 5,58-5,54 (m, 1H), 4,6 (s a, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,08-3,04 (m, 1H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,11 min; <i>m/z</i> (ESI+) 406 (M+H).
Síntesis	15-11
Compuesto	AA-041
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,97 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,48 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 5,50-5,45 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,44 (d, 3H, <i>J</i> = 6,1 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,57 min; <i>m/z</i> (ESI+) 422 (M+H).
Síntesis	15-12
Compuesto	AA-042
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 6,70 (t, 1H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 6,50 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 4,8 (s a, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 2H).
Síntesis	15-12
Compuesto	AA-042
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,43 min; <i>m/z</i> (ESI+) 337 (M+H).
Síntesis	15-13
Compuesto	AA-043

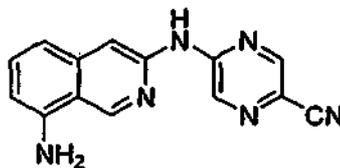
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 11,03 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,9 (s, br, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 6,71 (t, 1H, <i>J</i> = 5,3 Hz), 6,47 (d, 1H, <i>J</i> = 7,3 Hz), 4,79 (t, 1H, <i>J</i> = 5,8 Hz), 4,60-4,58 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,17 (d a, <i>J</i> = 14,1 Hz) 3,02-2,93 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 1,96 min; <i>m/z</i> (ESI+) 422 (M+H).
Síntesis	15-14
Compuesto	AA-044
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,9, 8,0 Hz), 6,99 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,71 (t, 1H, <i>J</i> = 5,5 Hz), 6,51 (d, 1H, <i>J</i> = 7,9 Hz), 5,54-5,60 (m, 1H), 4,77-4,82 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 3H, parcialmente oscurecido por señal de agua), 3,01-3,08 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 1,99 min; <i>m/z</i> (ESI+) 392 (M+H).
Síntesis	15-15
Compuesto	AA-045
Estructura	
Síntesis	15-15
Compuesto	AA-045
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,95 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,71 (t a, 1H), 6,51 (d, 1H, 8,1 Hz), 4,81 (s a, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 3,74-3,67 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 1H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,49-0,43 (m, 2H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,80 min; <i>m/z</i> (ESI+) 377 (M+H).
Síntesis	15-16
Compuesto	AA-046
Estructura	

RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,94 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, 8,1 Hz), 6,71 (t a, 1H), 6,51 (d, 1H, 7,6 Hz), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,79-1,73 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 3,17 min; <i>m/z</i> (ESI+) 393 (M+H).
Síntesis	15-17
Compuesto	AA-047
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,96 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,51 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,85 (s a, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 4H), 3,55-3,28 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,40 min; <i>m/z</i> (ESI+) 407 (M+H).
Síntesis	15-18
Compuesto	AA-059 *
Estructura	
Síntesis	15-18
Compuesto	AA-059 *
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,9 (s, 1H, br), 9,35 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, <i>J</i> = 1,5 Hz), 8,70 (d, 1H, <i>J</i> = 1,3 Hz), 8,27 (s, 1H), 7,47 (t, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,98 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,40 (d, 1H, <i>J</i> = 7,3 Hz), 2,86 (d, 1H, <i>J</i> = 4,5 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,78 min; <i>m/z</i> (ESI+) 277 (M+H).
Síntesis	15-19
Compuesto	AA-060
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,94 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 6,41 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 5,52-5,44 (m, 1H), 2,86 (d, 3H, <i>J</i> = 4,5 Hz), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,45 (d, 3H, <i>J</i> = 6,3 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,97 min; <i>m/z</i> (ESI+) 378 (M+H).

## Síntesis 16-1

5-(8-Aminoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-061)

5

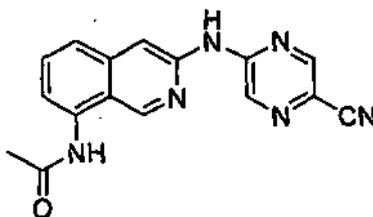


Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18 mg, 0,020 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (23 mg, 0,040 mmol) en tolueno (1 ml) y DMF (1 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno gaseoso con agitación durante 15 minutos. Se añadieron 5-(8-Bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (65 mg, 0,20 mmol),

benzofenona imina (36 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (130 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales. Después se calentó a 140 °C durante 40 minutos en un reactor de microondas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite, se lavó secuencialmente con agua y salmuera después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a sequedad para proporcionar un aceite de color pardo. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno acuoso (2 ml, 2 M) durante 30 minutos y después se concentró a sequedad. La HPLC preparativa dio el compuesto del título (5,64 mg, 0,022 mmol, 11 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,90 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,40 (t, 1H, *J* = 7,8, 6,8 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,60 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 6,25 (s, 1H). CL-EM (2) Tr = 2,32 min; *m/z* (ESI+) 263 (M+H).

10 Síntesis 17-1

N-(3-(5-cianopirazin-2-ilamino)isoquinolin-8-il)acetamida (AA-062)



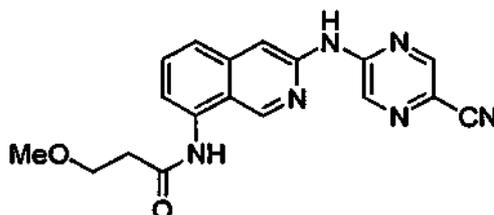
15 Se añadió cloruro de acetilo (13 mg, 0,16 mmol) a una solución de 5-(8-aminoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (36 mg, 0,14 mmol) y diisopropiletilamina (39 mg, 0,30 mmol) en DCE (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se añadió otra porción de cloruro de acetilo (6,5 mg, 0,08 mmol). Se continuó agitando durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se lavó una vez con agua y la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a sequedad. La HPLC preparativa dio N-(3-(5-cianopirazin-2-ilamino)isoquinolin-8-il)acetamida (13,4 mg, 0,044 mmol, 32 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11,05 (s a, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,82 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,72 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,48 (s, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 3H), 2,22 (s, 3H). CL-EM (2) Tr = 1,96 min; *m/z* (ESI+) 305 (M+H).

25 El siguiente compuesto se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 17-1, usando el 5-(8-aminoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo adecuadamente sustituido preparado usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 16-1.

Síntesis	17-002
Compuesto	AA-064
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 10,2 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, <i>J</i> = 8,5 Hz), 5,45-5,55 (m, 1H), 2,64-2,69 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,47 (d, 3H, <i>J</i> = 6,3 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,22 min; <i>m/z</i> (ESI+) 406 (M+H).

30 Síntesis 18-1

N-(3-(5-Cianopirazin-2-ilamino)isoquinolin-8-il)-3-metoxipropanamida (AA-063)

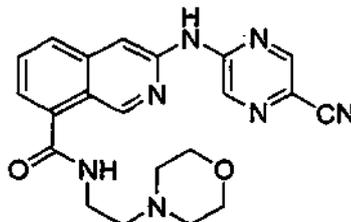


35

A una solución de 5-(8-aminoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (36 mg, 0,14 mmol), ácido 3-metoxipropiónico (34 mg, 0,32 mmol), hidrato de N-hidroxibenzotriazol (64 mg, 0,42 mmol) y diisopropiletilamina (78 mg, 0,60 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (78 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 48 horas y después se concentró a sequedad. La HPLC preparativa dio el compuesto del título (5,7 mg, 0,016 mmol, 12 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11,05 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,82 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,71 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,49 (s, 1H), 7,65-7,75 (m, 3H), 3,71 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz), 3,32 (s, 3H, oscurecido por señal de agua), 2,75 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz). CL-EM (2) Tr = 2,10 min; *m/z* (ESI+) 349 (M+H).

#### Síntesis 19-1

3-(5-Cianopirazin-2-ilamino)-N-(2-morfolinoetil)isoquinolin-8-carboxamida (AA-065)



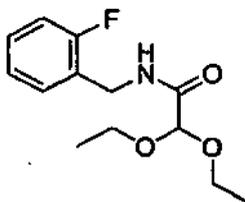
Una mezcla de 5-(8-bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (33 mg, 0,10 mmol), N-(2-aminoetil)morfolina (26 mg, 0,20 mmol), trifenilfosfina (8 mg, 0,030 mmol), y acetato sódico (3,3 mg, 0,040 mmol) en DMF (1 ml) se desgasificó burbujeando N<sub>2</sub> a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (6,8 mg, 0,030 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales. A continuación se burbujeó monóxido de carbono a través de la solución durante 5 minutos, antes de sellar el recipiente de reacción. La solución se agitó a 80 °C con un balón de monóxido de carbono durante 90 minutos y después se repartió entre acetato de etilo y e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (2,5 %). Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio (2,5 %) antes de secarse (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y después se hicieron pasar secuencialmente a través de dos cartuchos de PS-Thiol y se concentraron a sequedad. La HPLC preparativa dio el compuesto del título (5,1 mg, 0,013 mmol, 12 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11,05 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,83 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,73 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 8,63 (t a, 1H, *J* = 5,8 Hz), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,75 (dd, 1H, *J* = 7,1, 8,3 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 3,62 - 3,68 (m, 4H), 3,46 - 3,52 (m, 2H), 2,52 - 2,58 (m, 2H), 2,46 - 2,52 (m, 4H, parcialmente oscurecido mediante DMSO), LC- MS (2) Tr = 1,95 min; *m/z* (ESI+) 404 (M+H).

El siguiente compuesto se preparó usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 19-1, usando el 5-(8-bromoisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo sustituido adecuado preparado usando métodos análogos a los descritos en la Síntesis 11.

Síntesis	19-2
Compuesto	AA-066
Estructura	
RMN	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,45 (s, 1H), 8,75 (t a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, <i>J</i> = 8,3 Hz), 7,76 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,1, 8,3 Hz), 7,60 (d, 1H, <i>J</i> = 7,1 Hz), 5,49 (m, 1H), 3,50 - 3,60 (m, 4H), 2,62 - 2,70 (m, 1H), 2,52 - 2,58 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,47 (d, 3H, <i>J</i> = 6,3 Hz).
CLEM	CL-EM (2) Tr = 2,27 min; <i>m/z</i> (ESI+) 450 (M+H).

Síntesis 20-1-A

2,2-Dietoxi-N-(2-fluorobencil)acetamida

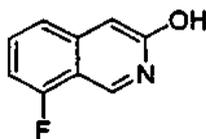


5

Se agitaron 2-fluorobencilamina (2,00 g, 16,0 mmol), 2,2-dietoxiacetato de sodio (3,26 g, 19,2 mmol), hidrato de N-hidroxibenzotriazol (3,67 g, 24,0 mmol) y diisopropiletilamina (4,18 ml, 24,0 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,6 g, 24,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con HCl(ac) (1 M), bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El material en bruto se usó directamente en la reacción posterior.

15 Síntesis 20-1-B

8-Fluoroisoquinolin-3-ol



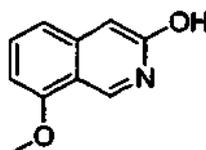
20

Se agitó 2,2-dietoxi-N-(2-fluorobencil)acetamida (4,1 g, 16,0 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (10 ml) durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó mediante la adición de hidróxido de amonio formando un precipitado que se eliminó mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo tres veces, y las fases orgánicas combinadas se aclararon con salmuera y después se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a sequedad produciendo un sólido oleoso. La trituración con éter produjo el compuesto del título (1,56 g, 9,6 mmol, 60 % en 2 etapas). CL-EM (3) Tr = 1,00 min;  $m/z$  (ESI+) 164 (M+H).

25

Síntesis 20-1-C

30 8-metoxiisoquinolin-3-ol

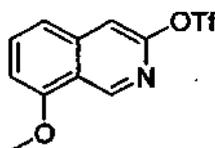


Se disolvió 8-fluoroisoquinolin-3-ol (561 mg, 3,43 mmol) en DMF (3 ml) y se añadió metóxido de sodio (828 mg, 15,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 14 horas, después se diluyó con metanol y se adsorbió sobre un cartucho SPE (TsOH). La columna se enjuagó con metanol y el compuesto se eluyó con amoníaco 7 M en metanol para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 0,798 mmol, 23,2 %). CL-EM (2) Tr = 1,23 min;  $m/z$  (ESI+) 176 (M+H).

35

40 Síntesis 20-1-D

Trifluorometanosulfonato de 8-metoxiisoquinolin-3-ilo



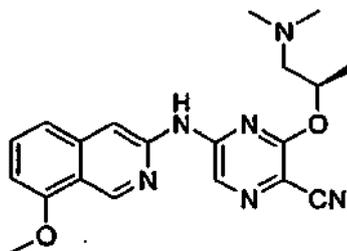
45

Se disolvió 8-metoxiisoquinolin-3-ol (140 mg, 0,798 mmol) en DCM (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (309 mg, 2,394 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota anhídrido triflico (293 mg, 1,037 mmol) y la reacción se calentó a

temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo en DCM. Se volvió a extraer la capa acuosa con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título (26,6 mg, 0,087 mmol, 11 %). CL-EM (3) Tr = 2,23 min;  $m/z$  (ESI+) 308 (M+H).

#### Síntesis 20-1-E

(R)-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)-5-(8-metoxiisoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (AA-067)

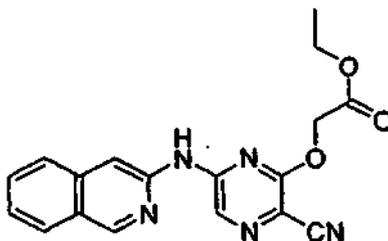


Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (7,9 mg, 0,009 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (10 mg, 0,017 mmol) en tolueno (1 ml) y DMF (1 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno gaseoso con agitación durante 15 minutos.

Se añadieron trifluorometanosulfonato de 8-metoxiisoquinolin-3-ilo (26,6 mg, 0,087 mmol), carbonato de cesio (28 mg, 0,087 mmol) y (R)-5-amino-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo (19 mg, 0,087 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La mezcla se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas y después se repartió entre acetato de etilo y e hidrogenocarbonato de sodio acuoso (2,5 %). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (2,5 %) y salmuera, después se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se hicieron pasar secuencialmente a través de 2 cartuchos de PS-Thiol y se concentraron a sequedad. La HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (0,62 mg, 0,00016 mmol, 2 %). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 1 H), 7,37 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 6,99 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz), 5,53-5,47 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 1 H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 1,46 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz). CL-EM (2) Tr = 3,18 min;  $m/z$  (ESI+) 379 (M+H).

#### Síntesis 21-1-A

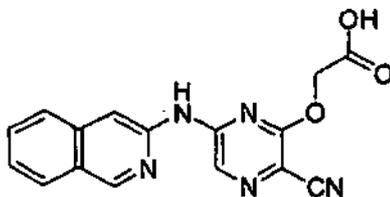
2-(3-ciano-6-(isoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-iloxi)acetato de etilo (AA-068)



Una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (39 mg, 0,043 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (50 mg, 0,086 mmol) en tolueno (1,5 ml) y DMF (1,5 ml) se desgasificó con una corriente de nitrógeno gaseoso con agitación durante 15 minutos. Se añadieron 3-cloroisoquinilina (70 mg, 0,428 mmol), carbonato de cesio (279 mg, 0,856 mmol) y 2-(6-amino-3-cianopirazin-2-iloxi)acetato de etilo (105 mg, 0,471 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos adicionales. A continuación la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 minutos, después a 130 °C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre solución de  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$  acuoso (2,5 %) y acetato de etilo. Se volvió a extraer la fase acuosa con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se hicieron pasar secuencialmente a través de dos cartuchos de PS-Thiol y se concentraron a sequedad. El residuo se trituyó con metanol y después éter produciendo 2-(3-ciano-6-(isoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-iloxi)acetato de etilo (37 mg, 0,107 mmol, 25 %). CL-EM (2) Tr = 2,89 min;  $m/z$  (ESI+) 350 (M+H).

Síntesis 21-1-B

Ácido 2-(3-ciano-6-(isoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-iloxi)acético (AA-069)



5

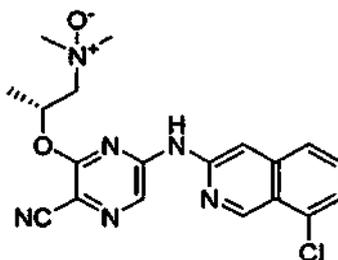
Se disolvió 2-(3-ciano-6-(isoquinolin-3-ilamino)pirazin-2-iloxi)acetato de etilo (35 mg, 0,099 mmol) en THF (1 ml) y se añadió hidróxido de litio (2,4 mg, 0,099 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió metanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas adicionales y después se concentró a sequedad. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (10,8 mg, 0,0336 mmol, 34 %). RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 400 MHz) δ 9,04 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,14-8,10 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 4,96 (s a, 2H), 2,67 (s, 1H). CL-EM (2) Tr = 1,46 min; No ionización.

10

Síntesis 22-1

15

Óxido de (R)-2-(6-(8-cloroisoquinolin-3-ilamino)-3-cianopirazin-2-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (AA-071)



20

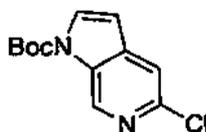
Se disolvió (R)-5-(8-cloroisoquinolin-3-ilamino)-3-(1-(dimetilamino)propan-2-iloxi)pirazin-2-carbonitrilo (30 mg 0,078 mmol) en DCM (1 ml) y se enfrió a -10 °C. Se añadió gota a gota ácido 3-cloroperoxibenzoico (77 % pt., 12 mg, 0,086 mmol) disuelto en DCM (1 ml) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 15 minutos, y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a sequedad. Se disolvió el residuo en metanol y se adsorbió sobre un cartucho SPE (TsOH). El cartucho se lavó con metanol y el compuesto eluyó con amoníaco 2 M y 7 M en metanol. La HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (23 mg, 0,057 mmol, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,25 (s, 1 H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,57-7,56 (m, 1 H), 6,10-6,07 (m, 1 H), 4,16-4,10 (m, 1 H), 3,77 (d a, 1 H, *J* = 14 Hz), 3,43 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,44 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz). CL-EM (2) Tr = 2,20 min; *m/z* (ESI<sup>+</sup>) 399 y 401 (M+H).

25

30

Síntesis 23-1-A

5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



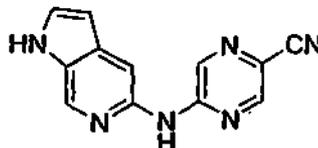
35

Se añadió trietilamina (0,147 ml, 1,05 mmol) a una solución de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (0,100 g, 0,655 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,215 g, 0,983 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se lavó con HCL acuoso 0,2 M y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna dio 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,164 g, 0,649 mmol, 99 %). CL-EM (3) Tr = 2,70 min; *m/z* (ESI<sup>+</sup>) 197 & 199 ((M+H-*t*Bu)+H).

40

Síntesis 23-1-B

5-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-ilamino)pirazin-2-carbonitrilo (CC-001)



5

Se desgasificó una mezcla de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,030 g, 0,119 mmol), 5-aminopirazin-2-carbonitrilo (0,017 g, 0,142 mmol), carbonato de cesio (0,077 g, 0,237 mmol), Xantofos (0,011 g, 0,019 mmol) y tris(bencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,009 g, 0,010 mmol) en dioxano (0,8 ml) burbujeando argón a través de la mezcla durante 10 minutos. El vaso de reacción sellado se calentó a 150 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla en bruto se filtró a través de un cartucho de resina ácida SCX-2, eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. El filtrado básico se concentró y purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,018 g, 0,054 mmol, 45 %). CL-EM (3) Tr = 1,30 min; *m/z* (ESI+) 237 (M+H).

15 Métodos biológicosMedida de la inhibición de la función de cinasa de CHK1

La función de cinasa de CHK1 se midió en un ensayo DELFIA® para controlar la fosforilación de un péptido de CDC25C usando un fosfo-anticuerpo específico.

La reacción enzimática se llevó a cabo en placas de polipropileno (Greiner) usando una mezcla de reacción (25 µl) que contienen enzima y mezcla de péptido (CHK1, 1 nM; Biotina-KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR, 1 µM o 15 µl), ATP (30 µM o 5 µl) y bien DMSO (2,5 %) o compuesto de ensayo (5 µl) diluido para dar un intervalo de concentraciones (de 0 a 100 µM en DMSO al 2,5 %, concentraciones finales) en tampón de ensayo (tris 40 mM, NaCl 40 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, DTT 1 mM y Tween 20 al 0,1 %). La mezcla de reacción se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después de detuvo mediante la adición de tampón (125 µl) que contiene EDTA 40 mM, Tween 20 al 0,05 %, BSA al 0,1 % en TBS (concentrado 10x, Sigma). Una alícuota (100 µl) de la reacción detenida se transfirió a una placa recubierta con neutravidina (Perbio) y se incubó durante 1 hora en un agitador (Titertek, Flow Laboratories) a temperatura ambiente. Las placas se lavaron cuatro veces con tampón de lavado (Tris (pH 8), NaCl 150 mM; y Tween 20 al 0,1 %) (WellWash4, Thermo Life Sciences) y se incubaron durante 1 hora como anteriormente con una mezcla de anticuerpo (100 µl) que consistía en CDC25C antifosfo (1,25 nM, N° 9528, Cell Signalling Technology) y una IgG anti-conejo marcada con europio (0,3 µg/ml, AD0105, Perkin Elmer Life Sciences) diluida en tampón de ensayo DELFIA (PerkinElmer Life Sciences). Las placas se lavaron cuatro veces adicionales con tampón de lavado antes de la adición de solución potenciadora (100 µl/pocillo, PerkinElmer Life Sciences). La placa se leyó en un contador multimarcador Victor<sup>2</sup> 1420 (Perkin Elmer Life Sciences) usando un modo de medida resuelto en tiempo que lee fluorescencia a 615 nm.

40 Ensayo de citotoxicidad

Se obtuvieron células HT29 de carcinoma de colon a través de la ATCC (Rockville, MD, EE.UU.). Las células se crecieron en DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10 % y que contenía 5 mM de L-glutamina, glucosa, penicilina, y estreptomina. Las células se crecieron a 37 °C en una atmósfera seca de CO<sub>2</sub> al 5 %. Los ensayos de citotoxicidad se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos usando pocillos cuadruplicados para cada dosis. Las células se sembraron a  $1,6 \times 10^3$  por pocillo en 160 µl de medio y se dejaron adherir durante 36 horas antes del tratamiento. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO a 10 mM y se diluyeron en serie en medio de cultivo a 5x la concentración final antes de la adición en un volumen de 40 µl por pocillo. Las células se dejaron durante 4 duplicaciones (96 horas) en presencia de los compuestos de ensayo y a continuación se fijaron en TCA al 10 % durante 30 minutos, se lavaron en agua, y se secaron. Las células fijadas se tiñeron con sulforrodamina B (SRB, 0,4 % en ácido acético al 1 %, Sigma, Dorset, UK) durante 30 minutos, se lavaron en ácido acético al 1 %, y se secaron. Se resolubilizó SRB en 10 mM de base Tris y se midió la DO a 490 nm. Los resultados se expresaron en relación a los controles no tratados y se calculó la concentración de compuesto necesaria para inhibir el crecimiento en un 50 % (CI<sub>50</sub> de SRB).

55 Ensayo de inhibición de la mitosis (MIA)

La abrogación del punto de control mediante inhibidores de la función de cinasa de CHK1 en combinación con agentes genotóxicos se determinó usando un ensayo ELISA basado en europio diseñado para cuantificar el número de células atrapadas en mitosis después del tratamiento con un agente genotóxico (para inducir el arresto de G2) seguido de un compuesto de ensayo en combinación con nocodazol para abrogar este arresto.

60

Se sembraron células HT29 a  $10^4$  células por pocillo en placas de 96 pocillos en un volumen de 160  $\mu$ l y se dejaron unir durante 36 horas. Se diluyó etopósido (solución madre 10 mM en DMSO) en medio hasta 250  $\mu$ M y después se añadieron 40  $\mu$ l a pocillos adecuados para dar una concentración final de 50  $\mu$ M y se incubaron durante 1 hora. Este tratamiento se había optimizado previamente para inducir un arresto de G2 en el 80 % de células 16 horas después del tratamiento. Después de la exposición al fármaco genotóxico, se retiró el medio y se sustituyó con medio fresco (160  $\mu$ l). Las células bien no se trataron (control no tratado o solo pretratamiento con etopósido), se expusieron a nocodazol después de pretratamiento con etopósido o solo nocodazol (concentración final de 100 ng/ml), o se expusieron a concentraciones en aumento de compuesto de ensayo (concentración final de 200  $\mu$ M - 0,01 nM) en combinación con nocodazol (concentración final de 100 ng/ml). Los compuestos de ensayo se añadieron en 40  $\mu$ l usando pocillos cuadruplicados para cada dosis. Después de 21 horas de exposición, se retiró el medio y se fijaron las células en formaldehído al 4 % en suero salino tamponado con fosfato (PBS, pH 7,4, preenfriado a 4 °C) durante 30 minutos a 4 °C, seguido de metanol al 100 % (preenfriado a -20 °C) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron con PBS y se bloquearon con leche en polvo al 5 % (Marvel) en suero salino tamponado con Tris (TBS, pH 7,4) a 37 °C durante 30 minutos. Cada pocillo se lavó tres veces con agua que contenía tween 20 al 0,1 %. Se añadió anticuerpo primario (MPM-2; Upstate, N° de Cat 05-368, 1  $\mu$ g/ml en leche al 5 % en TBS) a cada pocillo y se incubó durante toda la noche con agitación a 4 °C. Se retiró el anticuerpo primario y se lavaron los pocillos con agua que contenía Tween 20 al 0,1 %. El anticuerpo secundario (anti-ratón marcado con europio, Perkin-Elmer N° de Cat AD0124, 333 ng/ml en tampón de ensayo Perkin-Elmer N° de Cat 1244-111) se añadió a cada pocillo y se incubó a 37 °C durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con agua que contenía Tween 20 al 0,1 % y se trató con solución potenciadora (Perkin Elmer N° de Cat 1244-105). Las emisiones de europio se contaron en un contador Wallac, Victor<sup>2</sup> (Perkin-Elmer, Bucks UK). Se incluyeron los controles adecuados y los resultados se expresaron como la concentración del compuesto de ensayo necesaria para permitir que un 50 % de las células entrasen en mitosis ( $Cl_{50}$  de MIA).

#### 25 Datos biológicos

Los datos biológicos se obtuvieron usando el ensayo de inhibición de la función de cinasa de CHK1 descrito anteriormente para los siguientes compuestos: De AA-001 hasta AA-072, de BB-001 hasta BB-028, y CC-001.

30 Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa de CHK1, los siguientes compuestos tuvieron valores de  $Cl_{50}$  de 1  $\mu$ M o menos: AA- 001, AA-003, AA-004, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-020, AA-022, AA-023, AA-025, AA-026, BB-011, BB-014, BB-021, BB-024, BB-025, BB-026, BB-027, BB-028.

35 Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa de CHK1, los siguientes compuestos tuvieron valores de  $Cl_{50}$  de 1  $\mu$ M o menos: AA- 001, AA-003, AA-004, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-020, AA-022, AA-023, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-030, AA-031, AA-032, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA- 037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-048, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-054, AA-055, AA-056, AA-057, AA-058, AA-059, AA-060, AA-061, AA-062, AA-064, AA-067, AA-071, AA-072, BB- 011, BB-014, BB-021, BB-024, BB-025, BB-026, BB-027, BB-028.

Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa de CHK1, los siguientes compuestos tuvieron valores de  $Cl_{50}$  de más de 1  $\mu$ M y menos de 10  $\mu$ M: AA-002, AA-005, AA-011, AA-017, AA-018, AA-021, AA-024, BB-001, BB-006, BB-012, BB-013, BB-018, BB-019, BB-020, BB-022, BB-023.

45 Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa de CHK1, los siguientes compuestos tuvieron valores de  $Cl_{50}$  de más de 1  $\mu$ M y menos de 10  $\mu$ M: AA-002, AA-005, AA-011, AA-017, AA-018, AA-019, AA-021, AA-024, AA-046, AA-047, AA-053, AA-063, AA-066, AA-068, AA-069, AA-070, BB-001, BB-006, BB-012, BB-013, BB-018, BB-019, BB-020, BB-022, BB- 023, CC-001.

50 Para el ensayo de inhibición de la función de cinasa de CHK1, todos los compuestos tuvieron valores de  $Cl_{50}$  de menos de 100  $\mu$ M.

Un compuesto, el compuesto AA-002, tuvo un valor de  $Cl_{50}$  de 1,8  $\mu$ M.

55 Un compuesto, el compuesto BB-012, tuvo un valor de  $Cl_{50}$  de 1,9  $\mu$ M.

Un compuesto, el compuesto CC-012, tuvo una inhibición del 34 % a 1  $\mu$ M.

60 Los datos biológicos se obtuvieron usando el ensayo de inhibición de la mitosis (MIA) descrito anteriormente.

Para el ensayo de inhibición de la mitosis (MIA), los siguientes compuestos tuvieron valores de  $Cl_{50}$  de 10  $\mu$ M o menos: AA-001, AA-003, AA-004, AA-006, AA-007, AA-008, AA-010, AA-014, AA-020, AA-022, AA-023, AA-025, AA-026, AA-027, AA- 029, AA-030, AA-031, AA-032, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-043, AA-044, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-054, AA-055, AA-057, AA-058, AA-059, AA-060, AA-061, AA-066, AA- 067, AA-071, AA-072.

65

Un compuesto, el compuesto AA-001, tuvo un valor de  $CI_{50}$  de 0,16  $\mu$ M.

Un compuesto, el compuesto BB-012, tuvo un valor de  $CI_{50}$  de 33  $\mu$ M.

5 Los datos biológicos se obtuvieron usando el ensayo de citotoxicidad descrito anteriormente.

Para el ensayo de citotoxicidad, los siguientes compuestos tuvieron valores de  $CI_{50}$  de 10  $\mu$ M o menos: AA-001, AA-003, AA-006, AA-007, AA-008, AA-010, AA-014, AA-015, AA-020, AA-022, AA-023, AA-025, AA-026, AA-027, AA-031, AA-032, AA-033, AA-034, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-043, AA-044, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-054, AA-055, AA-057, AA-058, AA-059, AA-060, AA-061, AA-067.

Un compuesto, el compuesto AA-001, tuvo un valor de  $CI_{50}$  de 1,4  $\mu$ M.

Un compuesto, el compuesto BB-012, tuvo un valor de  $CI_{50}$  de 61  $\mu$ M.

15

## REFERENCIAS

Se citan anteriormente un número de patentes y publicaciones para describir en más detalle y divulgar la invención y el estado de la técnica al que la invención pertenece. Las citas completas para estas referencias se proporcionan a continuación.

20

Balaint y Vousden, 2001, activation and activities of the p53 tumour suppressor protein," Br. J. Cancer, Vol. 85, págs. 1813-1823.

25

Bartek y Lukas, 2003, "Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer," Cancer Cell, Vol. 3, págs. 421-429. Carson y Lois, 1995, "Cancer progression and p53," Lancet, Vol. 346, págs. 1009-1011.

Dixon y Norbury, 2002, "Therapeutic exploitation of checkpoint defects in cancer cells lacking p53 function," Cell Cycle, Vol. 1, págs. 362-368.

30

Durola et al., 2007, "A New Family of Biisoquinoline Chelates", Eur. J. Org. Chem., 1ª edición, págs. 125-135. Greenblatt et al., 1994, "Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis," Cancer Res., Vol. 54, págs. 4855-4878.

Liu et al., 2000, "Chk1 is an essential kinase that is regulated by Atr and required for the G(2)/M DNA damage checkpoints," Genes Dev., Vol. 14, págs. 1448-1459.

35

Plettenburg et al., 2007, "Isoquinoline Derivatives as Inhibitors of Rho-Kinase", Publicación internacional de Solicitud de Patente Número WO 2007/000240 A1, publicada el 04 de enero de 2007.

Sanchez et al., 1997, conservation of the Chk1 checkpoint pathway in mammals: linkage of DNA damage to Cdk regulation through Cdc25," Science, Vol. 277, págs. 1497-1501.

Sorensen et al., 2005, "Cell-cycle checkpoint kinase Chk1 is required for mammalian homologous recombination repair," Nat. Cell Biol., Vol 7, págs. 195-201.

40

Tao y Lin, 2006, "Chk1 inhibitors for novel cancer treatment," Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, Vol. 6, págs. 377-388.

Wang et al., 1996, "UCN-01: a potent abrogator of G2 checkpoint function in cancer cells with disrupted p53," J. Natl. Cancer Inst., Vol. 8, págs. 956-965.

45

Weinert y Hartwell, 1989, "Control of G2 delay by the rad9 gene of Saccharomyces cerevisiae," J. Cell Sci. Suppl., Vol. 12, págs. 145-148.

White et al., 1967, "Gattermann reaction of 3,5-dimethoxyphenylacetonitrile. Synthesis of 6,8-dioxyisoquinolines" J. Org. Chem., Vol. 32, págs. 2689-2692.

Xiao et al., 2006, "Differential roles of checkpoint kinase 1, checkpoint kinase 2, and mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in mediating DNA damage-induced cell cycle arrest: implications for cancer therapy," Mol. Cancer Ther., Vol. 5, págs. 1935-1943.

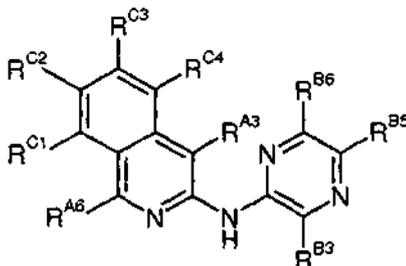
50

Zachos et al., 2003, "Chk1-deficient tumour cells are viable but exhibit multiple checkpoint and survival defects," EMBO J., Vol. 22, págs. 713-723.

Zhao et al., 2002, "Disruption of the checkpoint kinase 1/cell division cycle 25A pathway abrogates ionizing radiation- induced S and G2 checkpoints," Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., Vol. 99, págs. 14795-14800.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5 en la que:

cada uno de,  $-R^{C1}$ ,  $-R^{C2}$ ,  $-R^{C3}$ , y,  $-R^{C4}$  es independientemente -H o  $-Q^C$ ;

- 10
- $R^{A3}$  es independientemente -H;
  - $R^{A6}$  es independientemente -H;
  - $R^{B3}$  es independientemente -H;
  - $R^{B5}$  es independientemente  $-Q^{B5}$ ;
  - $R^{B6}$  es independientemente  $-Q^{B6}$ ;
- 15
- $Q^{B5}$  es independientemente -CN;
  - $Q^{B6}$  es independientemente  $-O-R^{QB6}$ ;

y en donde:

- 20
- $R^{QB6}$  es independientemente:

-  $R^{4A1}$ ,  
 -  $-L^{4A}-OH$ ,  $-L^{4A}-OR^{4A1}$   
 -  $-L^{4A}-NH_2$ ,  $-L^{4A}-NHR^{4A1}$ ,  $-L^{4A}-NR^{4A1}_2$ , o  $-L^{4A}-NR^{4A2}R^{4A3}$ ;

25 en donde:

cada  $-L^{4A}$  es independientemente alquileo  $C_{2-6}$  alifático saturado;

- 30
- $-NR^{4A2}R^{4A3}$  es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CF_3$ , y -F; cada  $-R^{4A1}$  es independientemente:

-  $R^{4B1}$   $-R^{4B4}$   $-R^{4B6}$   $-R^{4B7}$   $-R^{4B8}$   
 -  $-L^{4B}-R^{4B4}$   $-L^{4B}-R^{4B6}$   $-L^{4B}-R^{4B7}$  o  $-L^{4B}-R^{4BA}$ ;

- 35
- cada  $-R^{4B1}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado;
  - cada  $-R^{4B4}$  es independientemente cicloalquilo  $C_{3-6}$  saturado;
  - cada  $-R^{4B6}$  es independientemente un anillo monocíclico no aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros o un anillo bicíclico no aromático de 7, 8, o 9 miembros, teniendo dicho anillo exactamente 1 heteroátomo de anillo o exactamente 2 heteroátomos de anillo, en donde cada heteroátomo de dicho anillo es independientemente N, O, o S;
- 40
- cada  $-R^{4B7}$  es independientemente fenilo;
  - cada  $-R^{4B8}$  es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo;
  - cada  $-L^{4B}$  es independientemente alquileo  $C_{1-3}$  alifático saturado;

45 en donde:

cada  $-R^{4B4}$ ,  $-R^{4B6}$ ,  $-R^{4B7}$  y  $-R^{4B8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{4C1}$  y/o uno o más sustituyentes,  $-R^{4C2}$ ;

- 50
- cada  $-R^{4B1}$  y  $-L^{4B}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{4C2}$  y en donde:

cada  $-R^{4C1}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo;  
 cada  $-R^{4C2}$  es independientemente:

- 55
- F, -Cl, -Br, -I,
  - $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,
  - OH,  $-L^{4D}-OH$   $-O-L^{4D}-OH$ ,

- OR<sup>4D1</sup>, -L<sup>4D</sup>-OR<sup>4D1</sup>, -O-L<sup>4D</sup>-OR<sup>4D1</sup>,
- SH, -SR<sup>4D1</sup>,
- CN,
- NO<sub>2</sub>,
- 5 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>4D1</sup>, -NR<sup>4D1</sup>, -NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>,
- L<sup>4D</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>4D</sup>-NHR<sup>4D1</sup>, -L<sup>4D</sup>-NR<sup>4D1</sup>, -L<sup>4D</sup>-NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>,
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>4D1</sup>,
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>4D1</sup>, -C(=O)NR<sup>4D1</sup> o -C(=O)NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup>,

10 en donde:

cada -R<sup>4D1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, fenilo o bencilo; cada -L<sup>4D</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-5</sub> alifático saturado; y

15 cada -NR<sup>4D2</sup>R<sup>4D3</sup> es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub> y -F;

y en donde:

cada -Q<sup>C</sup> se selecciona independientemente entre:

- 20 - R<sup>2A1</sup>, -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- OH, -L<sup>2A</sup>-OH, -O-L<sup>2A</sup>-OH, -NH-L<sup>2A</sup>-OH,
- OR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,
- 25 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- O-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -O-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -O-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>2A1</sup>, -C(=O)NR<sup>2A1</sup>, -C(=O)NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- 30 - C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OH, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>,
- C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, -C(=O)NH-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>,
- NHC(=O)R<sup>2A1</sup>, -NR<sup>2A1</sup>C(=O)R<sup>2A1</sup>,
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OH, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-OR<sup>2A1</sup>,
- 35 - NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NHR<sup>2A1</sup>,
- NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A1</sup>, y -NHC(=O)-L<sup>2A</sup>-NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup>;

en donde:

cada -L<sup>2A</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-5</sub> alifático saturado;

40 cada -NR<sup>2A2</sup>R<sup>2A3</sup> es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub> y -F;

cada -R<sup>2A1</sup> es independientemente, -R<sup>2B1</sup>, -R<sup>2B7</sup> o -L<sup>2B</sup>-R<sup>2B7</sup>;

cada -R<sup>2B1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;

cada -R<sup>2B7</sup> es independientemente fenilo;

45 cada -L<sup>2B</sup>- es independientemente alquileo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;

en donde:

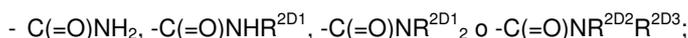
50 cada -R<sup>2B7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>2C1</sup> y/o uno o más sustituyentes -R<sup>2C2</sup> cada -R<sup>2B1</sup> y -L<sup>2B</sup>- está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>2C2</sup> y

en donde:

55 cada -R<sup>2C1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, fenilo o bencilo;

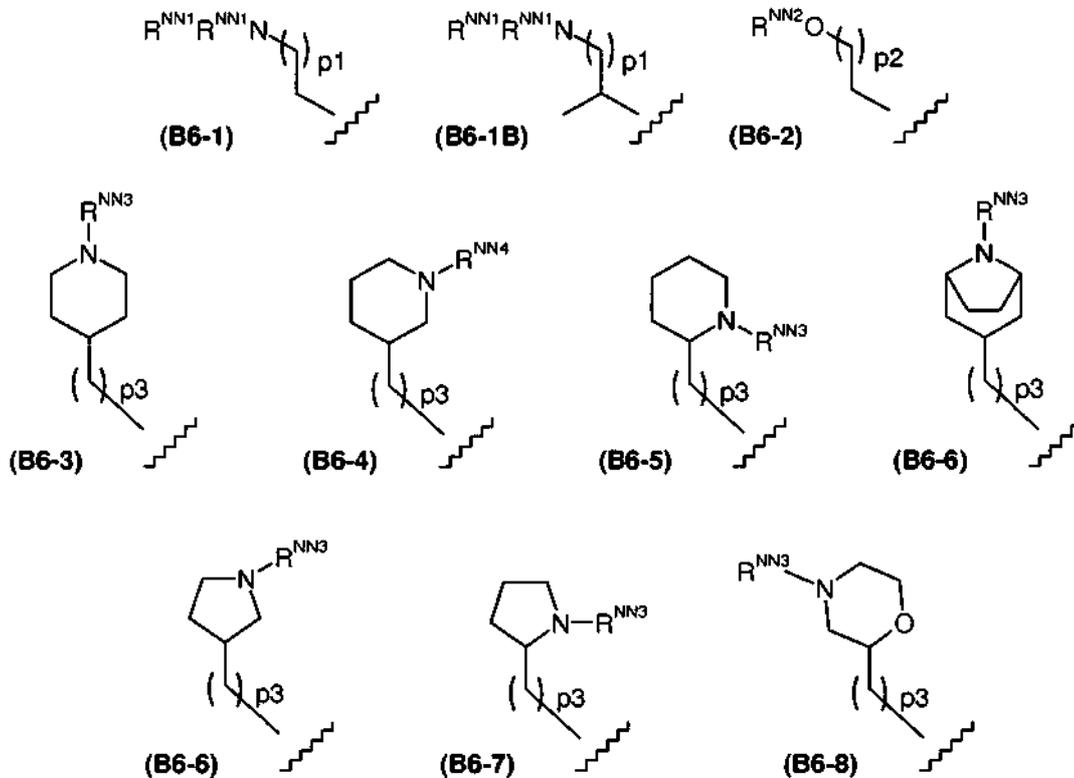
cada -R<sup>2C2</sup> es independientemente:

- 60 - F, -Cl, -Br, -I,
- CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- OH, -L<sup>2D</sup>-OH, -O-L<sup>2D</sup>-OH,
- OR<sup>2D1</sup>, -L<sup>2D</sup>-OR<sup>2D1</sup>, -O-L<sup>2D</sup>-OR<sup>2D1</sup>,
- SH, -SR<sup>2D1</sup>,
- CN,
- NO<sub>2</sub>,
- 65 - NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>2D1</sup>, -NR<sup>2D1</sup>, -NR<sup>2D2</sup>R<sup>2D3</sup>,
- L<sup>2D</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>2D</sup>-NHR<sup>2D1</sup>, -L<sup>2D</sup>-NR<sup>2D1</sup>, -L<sup>2D</sup>-NR<sup>2D2</sup>R<sup>2D3</sup>,
- C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>2D1</sup>,

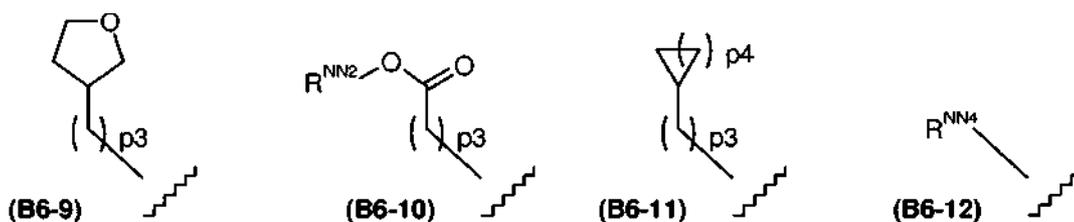


en donde:

- 5 cada -R<sup>2D1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, fenilo o bencilo;  
 cada -L<sup>2D</sup> es independientemente alquileo C<sub>1-5</sub> alifático saturado; y  
 cada -NR<sup>2D2</sup>R<sup>2D3</sup> es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub> y -F.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -R<sup>C1</sup> es independientemente -Q<sup>C</sup>; y cada uno de, -R<sup>C2</sup>, -R<sup>C3</sup> y -R<sup>C4</sup> es independientemente -H.
- 15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que -R<sup>QB6</sup> es independientemente -L<sup>4A</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>4A</sup>-NHR<sup>4A1</sup>, -L<sup>4A</sup>-NR<sup>4A1</sup><sub>2</sub> o -L<sup>4A</sup>-NR<sup>4A2</sup>R<sup>4A3</sup>.
4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que -R<sup>QB6</sup> es independientemente, -R<sup>4A1</sup>.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde cada -R<sup>4A1</sup> es independientemente -R<sup>4B6</sup> o -L<sup>4B</sup>-R<sup>4B6</sup>.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde cada -R<sup>4B6</sup> es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxazepanilo, 8-aza-biciclo[3.2.1]octanilo o quinuclidinilo y está opcionalmente sustituido.
- 25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde cada -R<sup>4B6</sup> es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo y está opcionalmente sustituido.
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que, -R<sup>QB6</sup> se selecciona independientemente de los grupos de las siguientes fórmulas, en donde p1 es independientemente 1, 2, 3 o 4; p2 es independientemente 1, 2, 3 o 4; p3 es independientemente 0, 1 o 2; y p4 es independientemente 1, 2, 3 o 4:



35



en las que:

- 5 cada  $-R^{NN1}$  es independientemente -H, alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo; o, el grupo  $-NR^{NN1}R^{NN1}$  es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados entre alquilo  $C_{1-3}$ ,  $-CF_3$  y  $-F$ ;
- 10 cada  $-R^{NN2}$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 cada  $-R^{NN3}$  es independientemente -H, alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo;  
 $-R^{NN4}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en la que:

- 15  $-R^{QB6}$  es independientemente un grupo de fórmula (B6-1 B);  
 $p1$  es independientemente 1; y  
 cada  $-R^{NN1}$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que:

- 20  $-R^{QB6}$  es independientemente un grupo de fórmula (B6-4);  
 $p3$  es independientemente 0; y  
 $-R^{NN4}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en la que:

- 25  $-R^{QB6}$  es independientemente un grupo de fórmula (B6-6);  
 $p3$  es independientemente 0; y  
 $-R^{NN3}$  es independientemente -H o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que:

cada  $-Q^C$  se selecciona independientemente entre:

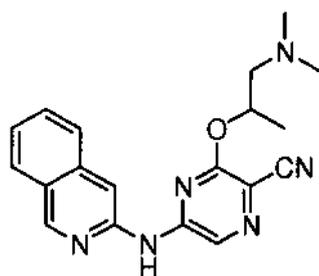
- 35  $-R^{2A1}$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  
 $-OH$ ,  $-L^{2A}$ - $OH$ ,  $-O-L^{2A}$ - $OH$ ,  $-NH-L^{2A}$ - $OH$ ,  
 $-OR^{2A1}$ ,  $-L^{2A}$ - $OR^{2A1}$ ,  $-O-L^{2A}$ - $OR^{2A1}$ ,  $-NH-L^{2A}$ - $OR^{2A1}$ ,  
 $-NH_2$ ,  $-NHR^{2A1}$ ,  $-NR^{2A1}_2$ ,  $-NR^{2A2}R^{2A3}$ ,  
 $-L^{2A}$ - $NH_2$ ,  $-L^{2A}$ - $NHR^{2A1}$ ,  $-L^{2A}$ - $NR^{2A1}_2$ ,  $-L^{2A}$ - $NR^{2A2}R^{2A3}$ ,  
 40  $-O-L^{2A}$ - $NH_2$ ,  $-O-L^{2A}$ - $NHR^{2A1}$ ,  $-O-L^{2A}$ - $NR^{2A1}_2$ ,  $-O-L^{2A}$ - $NR^{2A2}R^{2A3}$ ,  
 $-NH-L^{2A}$ - $NH_2$ ,  $-NH-L^{2A}$ - $NHR^{2A1}$ ,  $-NH-L^{2A}$ - $NR^{2A1}_2$  y  $-NH-L^{2A}$ - $NR^{2A2}R^{2A3}$ ; o

cada  $-Q^C$  se selecciona independientemente entre:

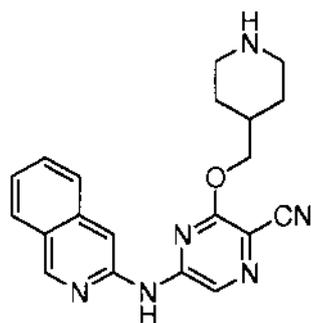
- 45  $-R^{2A1}$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  
 $-NH-L^{2A}$ - $OH$ ,  $-NH-L^{2A}$ - $OR^{2A1}$ ,  
 $-NH-L^{2A}$ - $NH_2$ ,  $-NH-L^{2A}$ - $NHR^{2A1}$ ,  $-NH-L^{2A}$ - $NR^{2A1}_2$  y  $-NH-L^{2A}$ - $NR^{2A2}R^{2A3}$ .

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

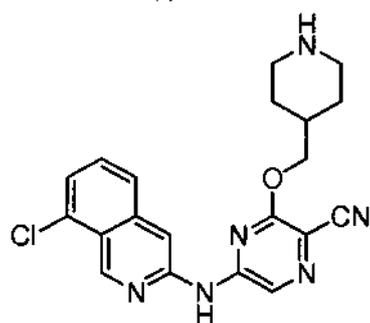
50



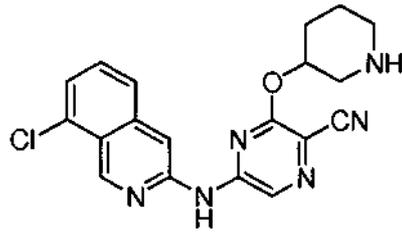
(AA-001),



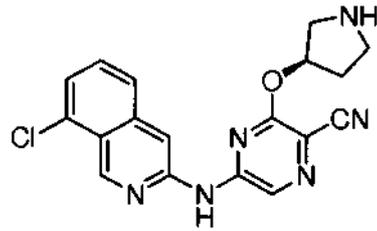
(AA-003),



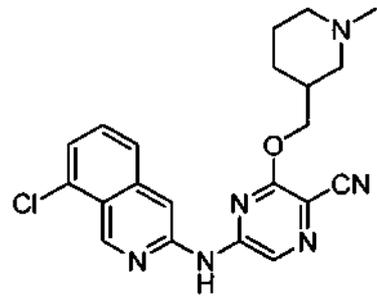
(AA-006),



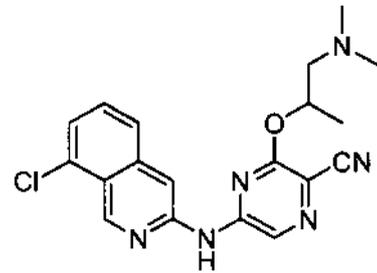
(AA-007),



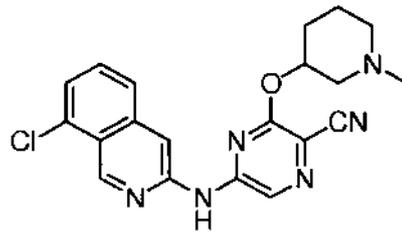
(AA-008),



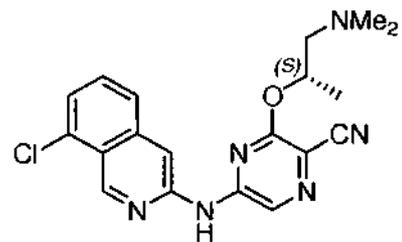
(AA-009),



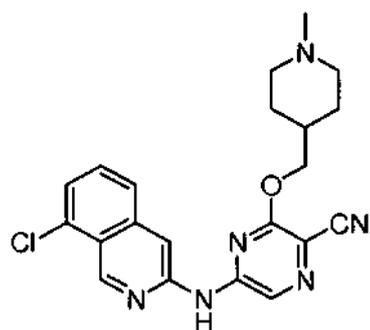
(AA-010),



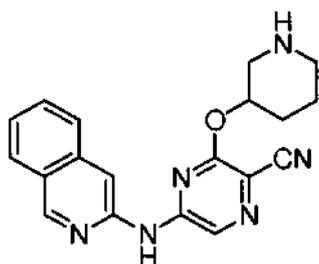
(AA-012),



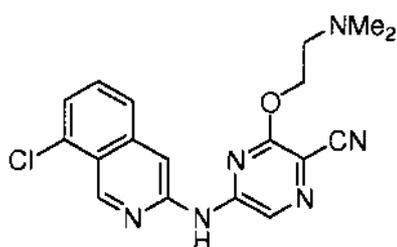
(AA-013),



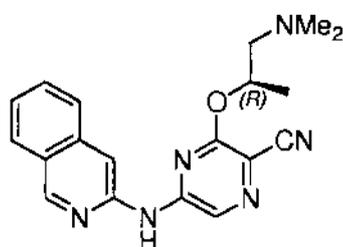
(AA-014),



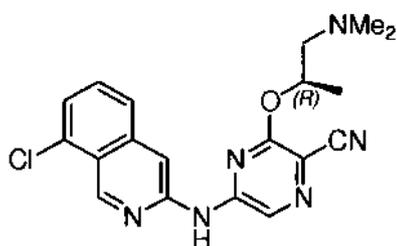
(AA-015),



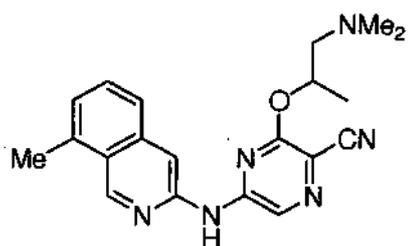
(AA-016),



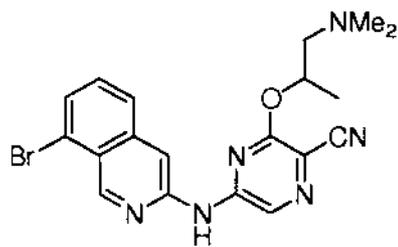
(AA-022),



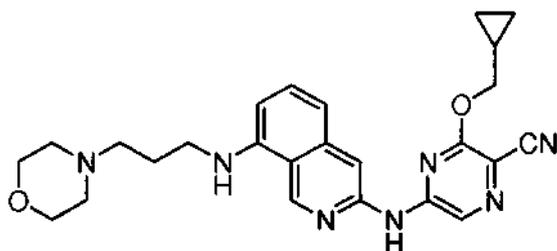
(AA-023),



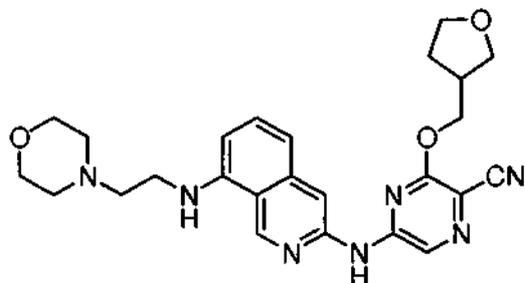
(AA-025),



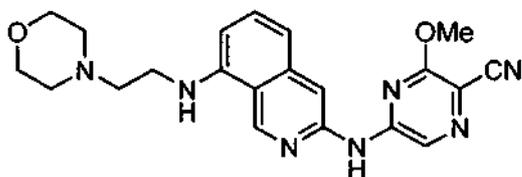
(AA-026),



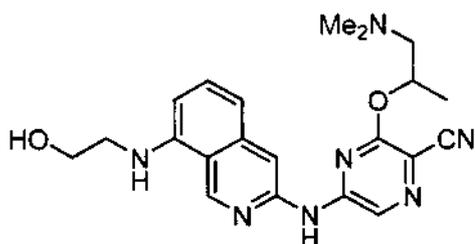
(AA-028),



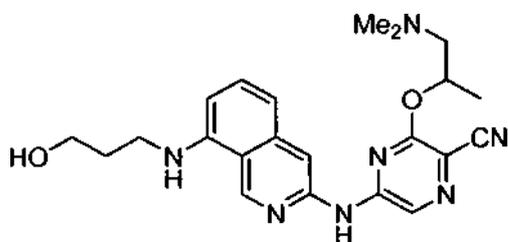
(AA-029),



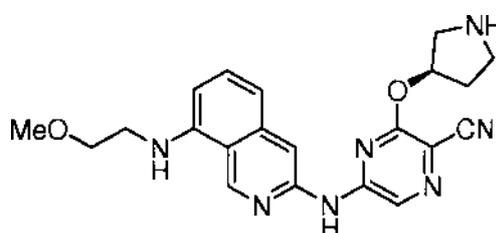
(AA-030),



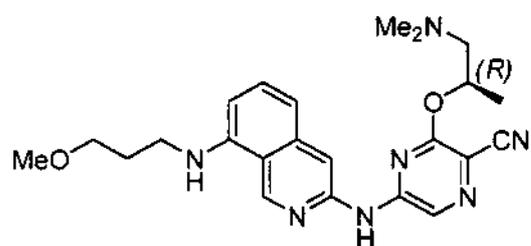
(AA-032),



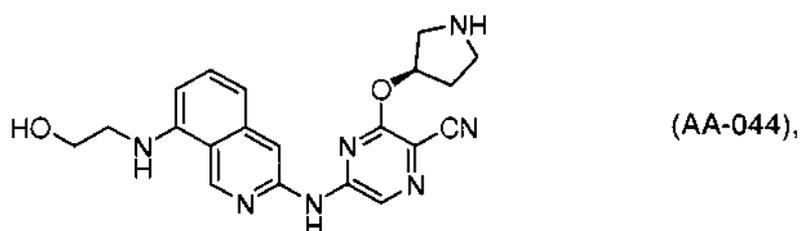
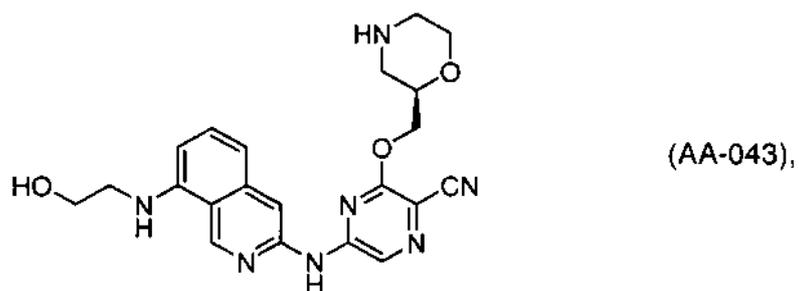
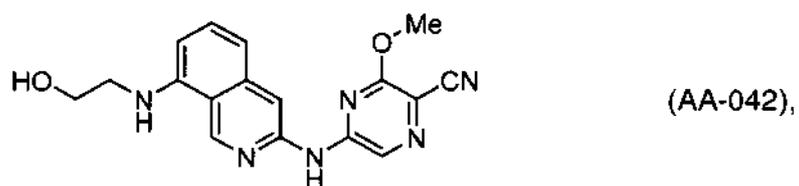
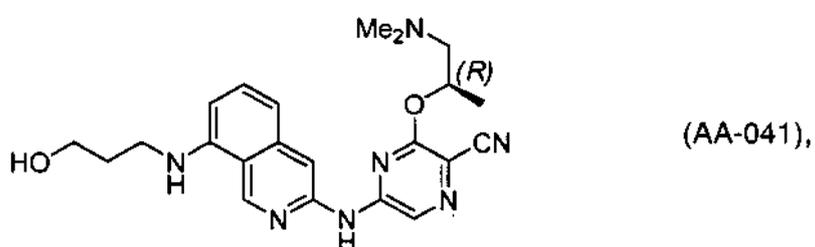
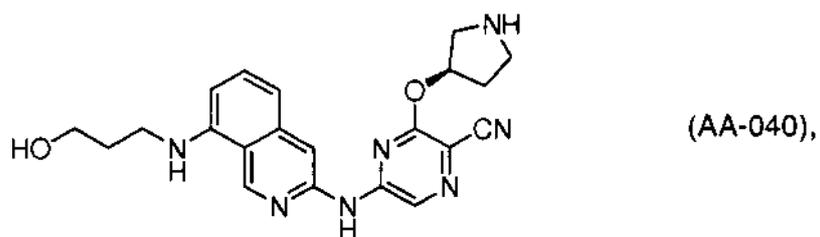
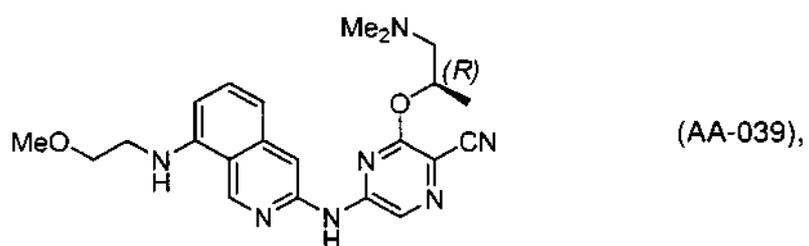
(AA-034),

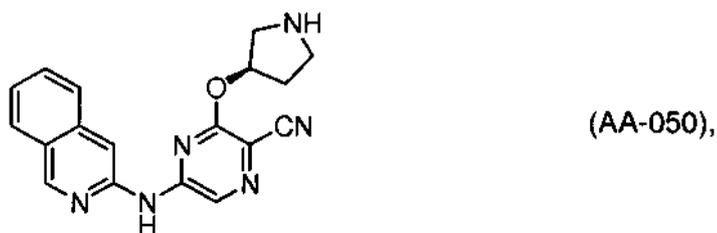
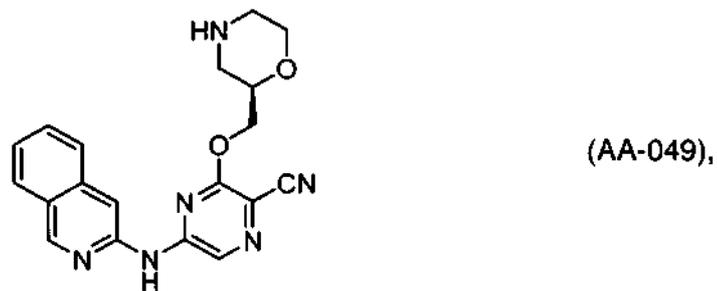
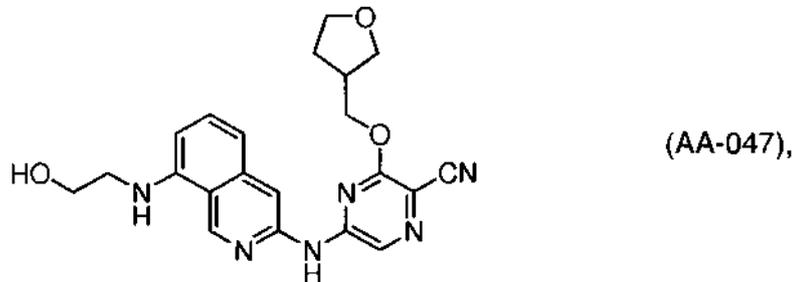
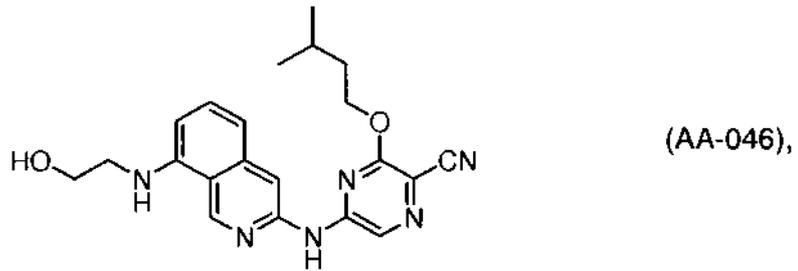
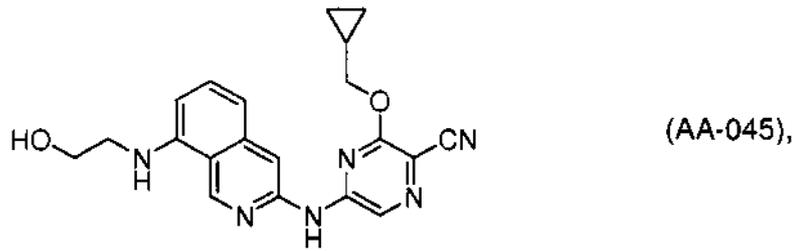


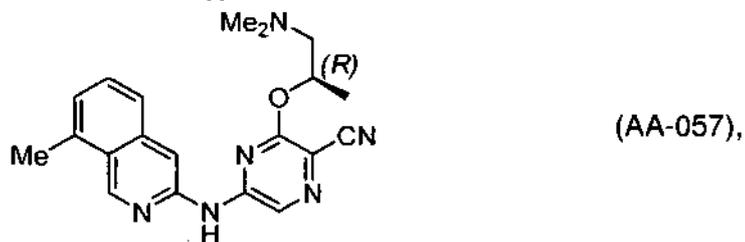
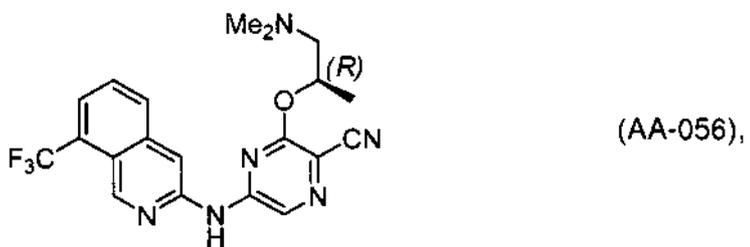
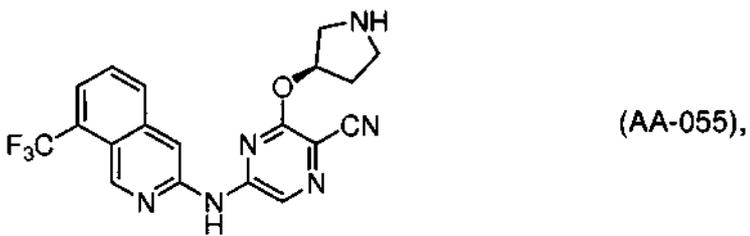
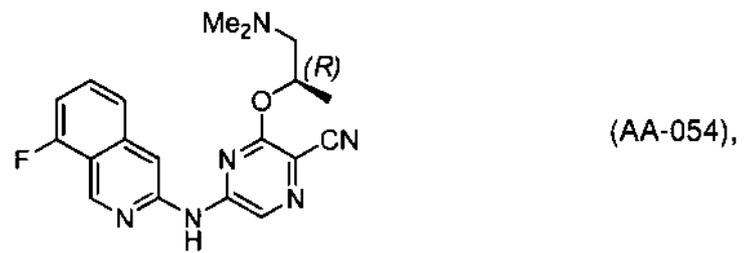
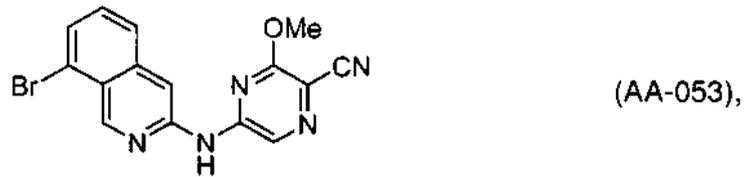
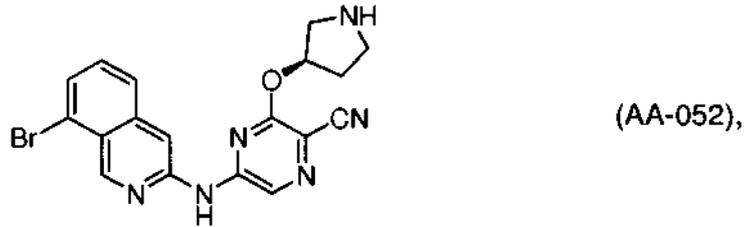
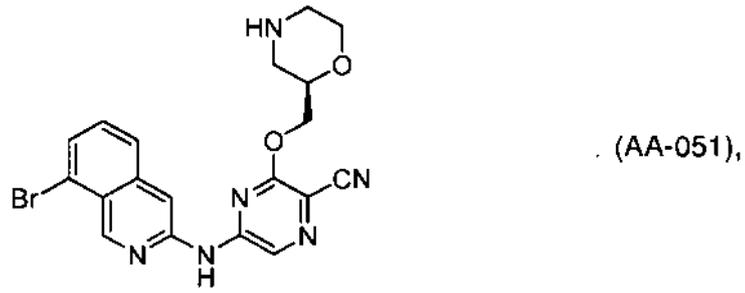
(AA-037),

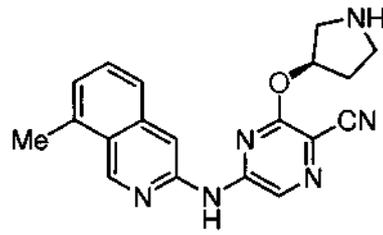


(AA-038),

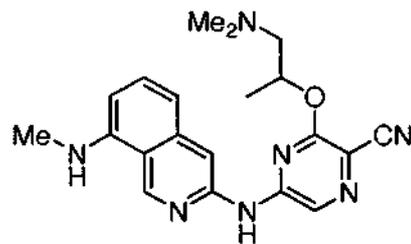




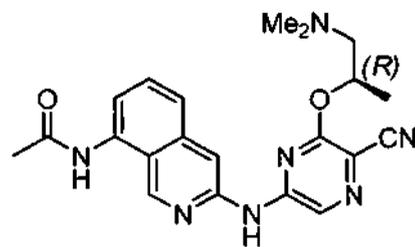




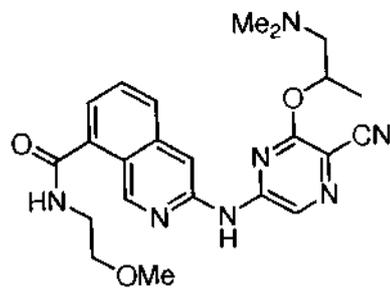
(AA-058),



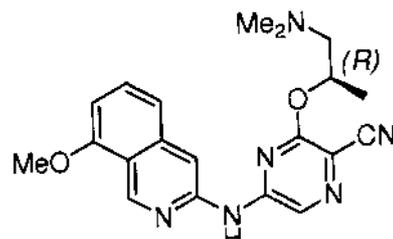
(AA-060),



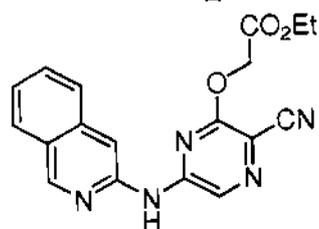
(AA-064),



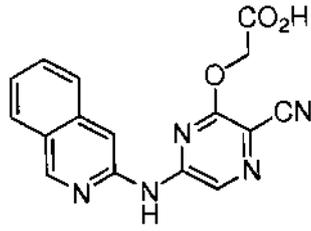
(AA-066),



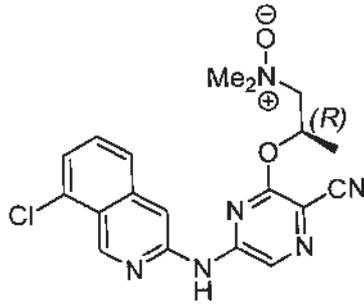
(AA-067),



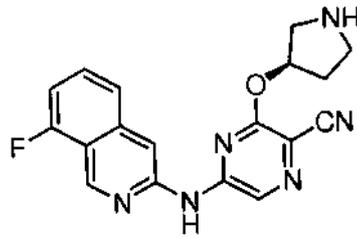
(AA-068),



(AA-069),



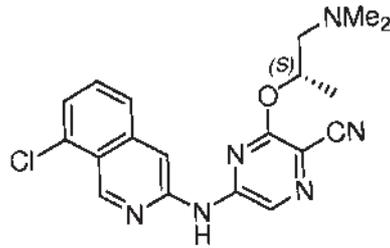
(AA-071), y



(AA-072).

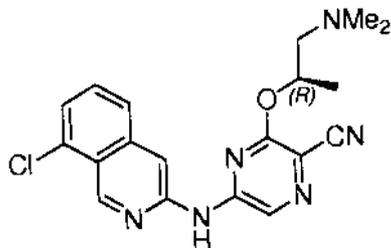
5

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(AA-013), y

10



(AA-023).

15

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento de:

una enfermedad o una afección que están mediadas por CHK1; o  
una enfermedad o una afección que se mejoran mediante la inhibición de la función de cinasa de CHK1; o  
un trastorno proliferativo; o

5  
cáncer; o  
cáncer de p53; o  
cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma o glioma;  
opcionalmente en el que el tratamiento comprende además tratamiento con uno o más otros agentes  
10 seleccionados entre: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un  
antimetabolito o un inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.

18. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

una enfermedad o una afección que está mediada por CHK1; o  
una enfermedad o una afección que se mejora mediante la inhibición de la función de cinasa de CHK1; o  
un trastorno proliferativo; o

15  
cáncer; o  
20 cáncer de p53; o  
cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, melanoma, o glioma;  
opcionalmente en donde el tratamiento comprende además tratamiento con uno o más otros agentes  
seleccionados entre: (a) un inhibidor de ADN topoisomerasa I o II; (b) un agente que dañe al ADN; (c) un  
antimetabolito o inhibidor de TS; (d) un agente dirigido a microtúbulos; y (e) radiación ionizante.