

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 581**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	
C07D 413/04	(2006.01)	
C07D 417/04	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
A61K 31/51	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2011 E 11781042 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2600874**

54 Título: **Compuestos de pirimidina que inhiben la quinasa de linfoma anaplásico**

30 Prioridad:

11.05.2010 US 333623 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2015

73 Titular/es:

AMGEN, INC (100.0%)
Patent Operations, M/S 28-2-C One Amgen Center
Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es:

BRYAN, MARIAN, C.;
CHENG, ALAN, C.;
DOHERTY, ELIZABETH, M.;
FALSEY, JAMES, R.;
FELLOWS, INGRID, M.;
KIM, JOSEPH, L.;
LEWIS, RICHARD, T.;
POTASHMAN, MICHELE, H. y
WHITTINGTON, DOUGLAS, A.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 538 581 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 pirimidina que inhiben la quinasa de linfoma anaplásico

5 **Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de, y la prioridad sobre, la solicitud provisional en los Estados Unidos No. 61/333.623, presentada el 11 de mayo, 2010.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad quinasa de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK), y composiciones que incluyen compuestos que inhiben ALK. Los compuestos y composiciones se pueden usar para tratar enfermedades o afecciones moduladas por ALK tal como cáncer y se pueden usar para tratar trastornos neurológicos tal como depresión y son especialmente útiles en tratar pacientes con cánceres que expresan ALK modificada o cánceres relacionados con la expresión de ALK. Por ejemplo, los compuestos y composiciones son especialmente útiles en tratar cánceres que son positivos para las proteínas de fusión de ALK EML4-ALK y/o NPM-ALK o tienen mutaciones puntuales que activan la quinasa en la proteína ALK así como amplificaciones del locus ALK en el cromosoma 2p23.

20 **Antecedentes de la invención**

ALK es un receptor tirosina quinasa conservada entre especies y desempeña un papel clave en el crecimiento y diferenciación de tejidos neurales en el embrión en desarrollo. El receptor pertenece a la superfamilia del receptor de insulina y se identificó inicialmente como un miembro de una novedosa proteína de fusión intracelular con actividad quinasa constitutiva en linfoma anaplásico de células grandes (ALCL). Bischof, D. et al., "Role of the Nucleophosmin (NPM) Portion of the Non-Hodgkin's Lymphoma-Associated NPM-Anaplastic Lymphoma Kinase Fusion Protein in Oncogenesis", *Molecular and Cellular Biology*, **17**, 2312-2325 (1997); Pulford, K. et al., "The Emerging Normal and Disease-Related Roles of Anaplastic Lymphoma Kinase", *Cell Mol Life Sci*, **61**, 2939-2953 (2004). Estudios posteriores han identificado proteínas de fusión de ALK en linfomas difusos de células B grandes, histiocitosis sistémica, tumores miofibroblásticos inflamatorios, cánceres de mama, carcinomas colorrectales y cánceres de pulmón no microcíticos. Morris, S. W. et al., "Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkin's Lymphoma", *Science (Nueva York, N.Y.)*, **263**, 1281-1284 (1994); Lawrence, B. et al., "TPM3-ALK and TPM4-ALK Oncogenes in Inflammatory Myofibroblastic Tumors", *The American Journal of Pathology*, **157**, 377-384 (2000); Touriol, C. et al., "Further Demonstration of the Diversity of Chromosomal Changes Involving 2p23 in ALK-Positive Lymphoma: 2 Cases Expressing ALK Kinase Fused to CLTCL (Clathrin Chain Polypeptide-Like)", *Blood*, **95**, 3204-3207 (2000); Soda, M. et al., "Identification of the Transforming EML4-ALK Fusion Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer", *Nature*, **448**, 561-566 (2007); Lin, E. et al., "Exon Array Profiling Detects EML4-ALK Fusion in Breast, Colorectal, and Non-Small Cell Lung Cancers", *Mol Cancer Res*, **7**, 1466-1476 (2009). Además, recientemente se han descrito mutaciones puntuales activadoras, así como amplificación de ADN genómico y sobreexpresión de ALK en neuroblastomas. Mosse, Y. P. et al., "Identification of ALK as a Major Familial Neuroblastoma Predisposition Gene", *Nature*, **455**, 930-935 (2008).

Usando inmunotinción y otros métodos, se ha encontrado que el 60-80% de los ALCL son positivos para fusiones de ALK. Morris, S. W. et al., "Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkin's Lymphoma", *Science (Nueva York, N.Y.)*, **263**, 1281-1284 (1994); Ladanyi, M. et al., "Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for the Ki-1 Anaplastic Large Cell Lymphoma-Associated t(2;5) Translocation in Hodgkin's Disease", *The American Journal of Pathology*, **145**, 1296-1300 (1994). Las células de ALCL positivas para ALK expresan la proteína de superficie CD30 y muestran un fenotipo de células T citotóxicas o nulo. Esta entidad de linfoma se clasifica ahora oficialmente como 'ALCL positivo para ALK' en la clasificación de la OMS de NHL.

Más recientemente, se ha identificado ALK en un subconjunto de paciente de carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC). En 2006, el análisis genético de un paciente con NSCLC llevó al descubrimiento de un gen fusión novedoso entre los genes de la proteína similar 4 a la proteína asociada a microtúbulos de equinodermo (EML4) y la quinasa de linfoma anaplásico (ALK). La actividad oncogénica de EML4-ALK requiere el dominio de hélice superenrollada N-terminal en EML4 que produce la dimerización constitutiva y, por tanto, la activación de la proteína de fusión. Soda, M. et al., "Identification of the Transforming EML4-ALK Fusion Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer", *Nature*, **448**, 561-566 (2007). Puesto que ambos genes EML4 y ALK están mapeados próximamente en una dirección opuesta al mismo brazo corto del cromosoma humano 2, una pequeña inversión cromosómica que implica a los dos genes es posible que sea el mecanismo subyacente para la generación de la fusión génica, que se evidenció de hecho por análisis tanto de hibridación in situ de fluorescencia (FISH) como PCR genómica.

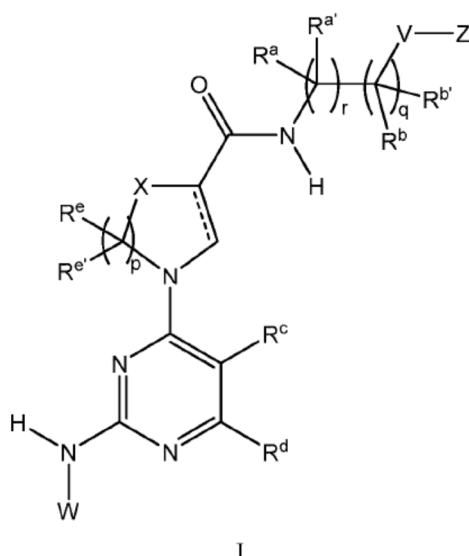
El documento US 2009/286778 se refiere a compuestos macrocíclicos, y composiciones de los mismos así como a métodos de usar los mismos para el tratamiento de enfermedades asociadas a quinasa Janus y/o quinasa de linfoma anaplásico (JAK/ALK) incluyendo, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, trastornos de la piel, trastornos proliferativos mieloides, así como cáncer.

El documento US 2008/234303 se refiere a derivados de pirimidina novedosos que son útiles en el tratamiento de crecimiento celular anormal, tal como cáncer, en mamíferos. El documento US 2008/234303 también se refiere a un método de usar tales compuestos en el tratamiento de crecimiento celular anormal en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

El documento WO 2009/131687 se dirige a análogos basados en pirimidina, pirrolopirimidina y purina que actúan como inhibidores de la tirosina quinasa de bazo (syk) y/o quinasas JAK. El documento WO 2009/131687 también se dirige a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de pirimidina y métodos de usar los compuestos o composiciones para tratar una afección caracterizada por trombosis indeseada. El documento WO 2009/131687 también se dirige a métodos de hacer los compuestos descritos en la misma.

Compendio de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o una mezcla de los mismos,

en donde:

X se selecciona de $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$;

V está ausente o se selecciona de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NH}-$; en donde si V es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, entonces r es 1 y q es 1;

el subíndice p se selecciona de 0, 1, 2, o 3, en donde X es CH_2 si p es 0;

el subíndice q se selecciona de 0 o 1;

el subíndice r se selecciona de 0 o 1;

el símbolo ----- indica que el enlace puede ser un enlace sencillo o doble;

Z es un arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o el heteroarilo de 5-10 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de $-\text{Z}'$, $-\text{O}-\text{Z}'$, $-\text{S}-\text{Z}'$, $-\text{NH}-\text{Z}'$, $-\text{CH}_2\text{Z}'$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{alquenilo de } (\text{C}_2\text{-C}_6)$, $-\text{alquínilo de } (\text{C}_2\text{-C}_6)$, $-\text{alquilenilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4))$, $-\text{N}(\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4))_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4))$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4))_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{Z}'$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4))$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4))_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{Z}'$, $-\text{NHSO}_2\text{-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NHSO}_2-\text{Z}'$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{Z}'$, $-\text{SO}_2\text{-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{SO}_2-\text{Z}'$, $-\text{SO}-\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{alquilenilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{alquilenilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-NH-C}(=\text{O})\text{-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}'$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-alquilenilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-alquilenilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-NH}(\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4))$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH-alquilenilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-N}(\text{alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4))_2$, $-\text{alquilenilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-C}(=\text{O})\text{-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{alquilenilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-C}(=\text{O})\text{-O-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{alquilenilo de } (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-C}(=\text{O})\text{-OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{O-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{SH}$, $-\text{S-alquilo de } (\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{OCF}_3$, o $-\text{OCHF}_2$; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ o el

heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde ambos anillos de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unidos a V, si está presente, o al átomo de C que lleva R^b y R^{b'} si V no está presente, o al átomo de C que lleva R^a y R^{a'} si V no está presente y q es 0, o al átomo de N unido al C(=O) si V no está presente y q es 0, y r es 0; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O);

Z' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alqueno de (C₂-C₆), -alquino de (C₂-C₆), -alqueno de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂;

R^a y R^{a'} están ausentes si r es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^a y R^{a'} pueden representar juntos un =O; o R^a y R^{a'} se pueden juntar para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros;

R^b y R^{b'} están ausentes si q es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^b y R^{b'} pueden representar juntos un =O; o R^b y R^{b'} se pueden juntar para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros;

R^c se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

R^d se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

R^e y R^{e'} se seleccionan independientemente de -H, o -alquilo de (C₁-C₆);

W es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -W', -O-W', -S-W', -CH₂-W', -N(H)-W', -O-CH₂-W', -C(=O)-W', -C(=O)NH-W', -SO₂NH-W', -NHSO₂-W', NHC(=O)-W', -SO₂-W', -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alqueno de (C₂-C₆), -alquino de (C₂-C₆), -alqueno de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros puede ser monocíclico o bicíclico y además en donde ambos anillo de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unidos al átomo de N al que se une W; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O) y el heterociclilo de 5-7 miembros puede incluir un miembro de anillo -C(=O); y

W' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alqueno de (C₂-C₆), -alquino de (C₂-C₆), -alqueno de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -

C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂.

En algunas formas de realización del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o mezclas de los mismos,

X se selecciona de -CH₂-, -N(H)-, -O-, o -S-;

V está ausente o se selecciona de -CH₂-, -O-, o -S-; en donde si V es -O-, -S-, entonces r es 1 y q es 1;

el subíndice p se selecciona de 0, 1, 2, o 3, en donde X es CH₂ si p es 0;

el subíndice q se selecciona de 0 o 1;

el subíndice r se selecciona de 0 o 1;

el símbolo **-----** indica que el enlace puede ser un enlace sencillo o doble;

Z es un arilo de C₆-C₁₀ o un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -Z', -O-Z', -CH₂Z', -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquilenos de (C₂-C₆), -alquilenos de (C₂-C₆), -alquilenos de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde ambos anillo de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unidos a V, si está presente, o al átomo de C que lleva R^b y R^{b'} si V no está presente, o al átomo de C que lleva R^a y R^{a'} si V no está presente y q es 0, o al átomo de N unido al C(=O) si V no está presente y q es 0, y r es 0; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O);

Z' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1 o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquilenos de (C₂-C₆), -alquilenos de (C₂-C₆), -alquilenos de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂;

R^a y R^{a'} están ausentes si r es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^a y R^{a'} pueden representar juntos un =O;

R^b y R^{b'} están ausentes si q es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^b y R^{b'} pueden representar juntos un =O;

R^c se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

R^d se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

R^e y R^{e'} se seleccionan independientemente de -H, o -alquilo de (C₁-C₆);

5 W es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -W', -O-W', -CH₂-W', -N(H)-W', -O-CH₂-W', -C(=O)-W', -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -
10 NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alqueno de (C₂-C₆), -alquino de (C₂-C₆), -alqueno de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-
15 alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀, o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros
20 pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde ambos anillos de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unidos al átomo de N al que se une W; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O) y el heterociclilo de 5-7 miembros puede incluir un miembro de anillo -C(=O); y

W' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alqueno de (C₂-C₆), -alquino de (C₂-C₆), -alqueno de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -
30 C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂.

40 En algunas formas de realización, p es 2. En otras formas de realización, p es 1. En formas de realización aún adicionales, p es 3.

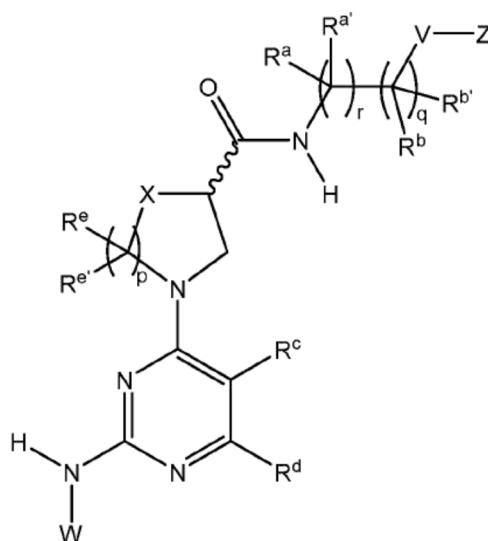
45 En algunas formas de realización, r es 1. En algunas de tales formas de realización r es 1 y q es 1. En otras de tales formas de realización, r es 1 y q es 0. En otras formas de realización r es 0.

En algunas formas de realización, V está ausente. En otras formas de realización, V es -CH₂-. En aún otras formas de realización, V es -O-.

50 En algunas formas de realización, X es -CH₂-. En aún otras formas de realización, X es -O-. En aún otras formas de realización, X es -S-. En formas de realización aún adicionales, X es -N(H)-.

55 En algunas formas de realización, q es 0. En aún otras formas de realización, q es 1. En algunas formas de realización donde q es 1, R^b y R^{b'} se seleccionan independientemente de -H, -CH₃, o R^b y R^{b'}, cuando se toman juntos, representan un =O. En algunas de tales formas de realización, R^b y R^{b'} son ambos -H. En otras formas de realización donde q es 1, R^b y R^{b'} se unen junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas de tales formas de realización, R^b y R^{b'} se unen junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

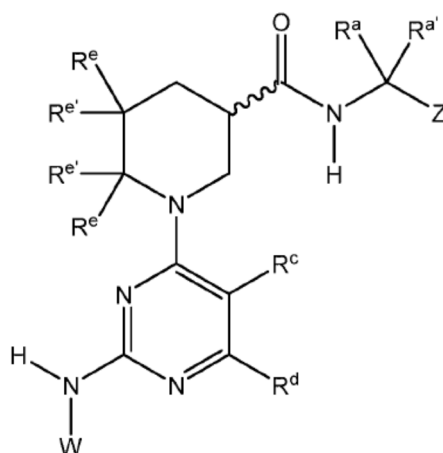
60 En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IA:



IA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o una mezcla de los mismos, en donde el símbolo $\sim$ indica que el átomo de carbono quiral al que el $\sim$ está unido puede tener la estereoquímica R, la estereoquímica S, o puede ser una mezcla de compuestos con la estereoquímica R y S en donde la mezcla puede ser racémica, o la mezcla puede incluir una cantidad mayor de compuestos con la estereoquímica R comparada con la cantidad de compuestos con la estereoquímica S, o la mezcla puede incluir una mayor cantidad de compuestos con la estereoquímica S comparada con la cantidad de compuestos con la estereoquímica R. En tales formas de realización, las variables tienen los mismos significados que en cualquiera de las formas de realización de los compuestos de fórmula I.

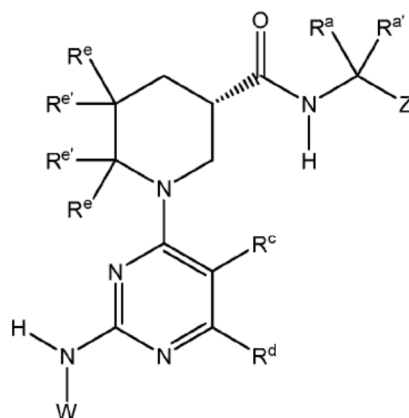
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o una mezcla de los mismos, en donde el símbolo $\sim$ indica que el átomo de carbono quiral al que el $\sim$ está unido puede tener la estereoquímica R, la estereoquímica S, o puede ser una mezcla de compuestos con la estereoquímica R y S en donde la mezcla puede ser racémica, o la mezcla puede incluir una cantidad mayor de compuestos con la estereoquímica R comparada con la cantidad de compuestos con la estereoquímica S, o la mezcla puede incluir una mayor cantidad de compuestos con la estereoquímica S comparada con la cantidad de compuestos con la estereoquímica R.

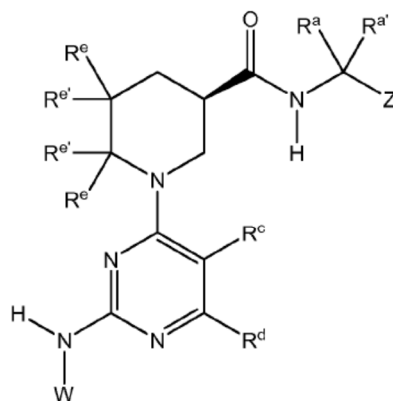
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIA:



IIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIB:



IIB

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, R^e y $R^{e'}$ se seleccionan independientemente de -H, o -CH₃. En algunas de tales formas de realización, R^e y $R^{e'}$ son ambos -H.

- 15 En algunas formas de realización, R^a y $R^{a'}$ se seleccionan independientemente de -H, o -CH₃. En algunas de tales formas de realización, R^a y $R^{a'}$ son ambos -H.

- 20 En algunas formas de realización, R^a y $R^{a'}$ se unen junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo, butilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas de tales formas de realización, R^a y $R^{a'}$ se unen junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

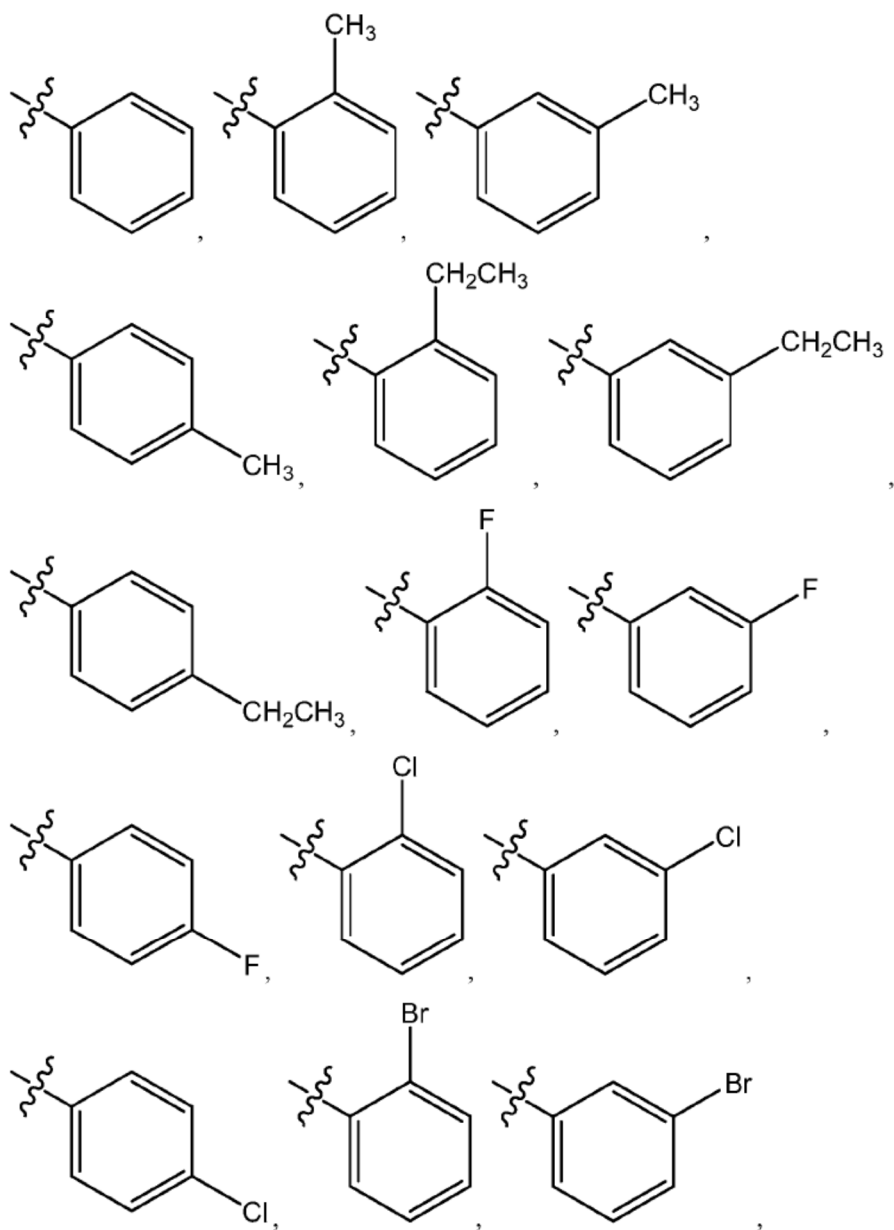
En algunas formas de realización, R^c se selecciona de -H, o -CH₃. En algunas de tales formas de realización, R^c es -H.

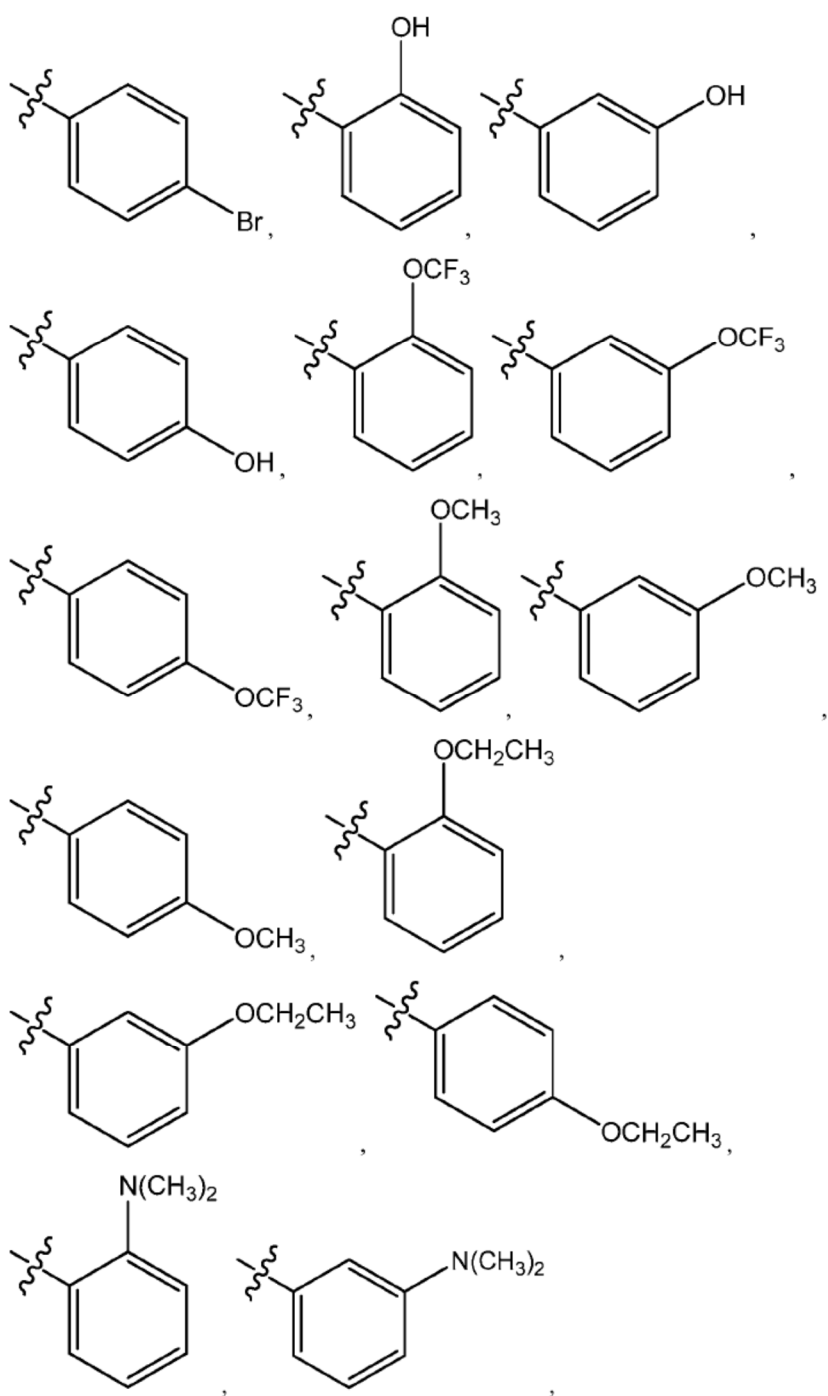
- 25 En algunas formas de realización, R^d se selecciona de -H, o -CH₃. En algunas de tales formas de realización, R^d es -H.

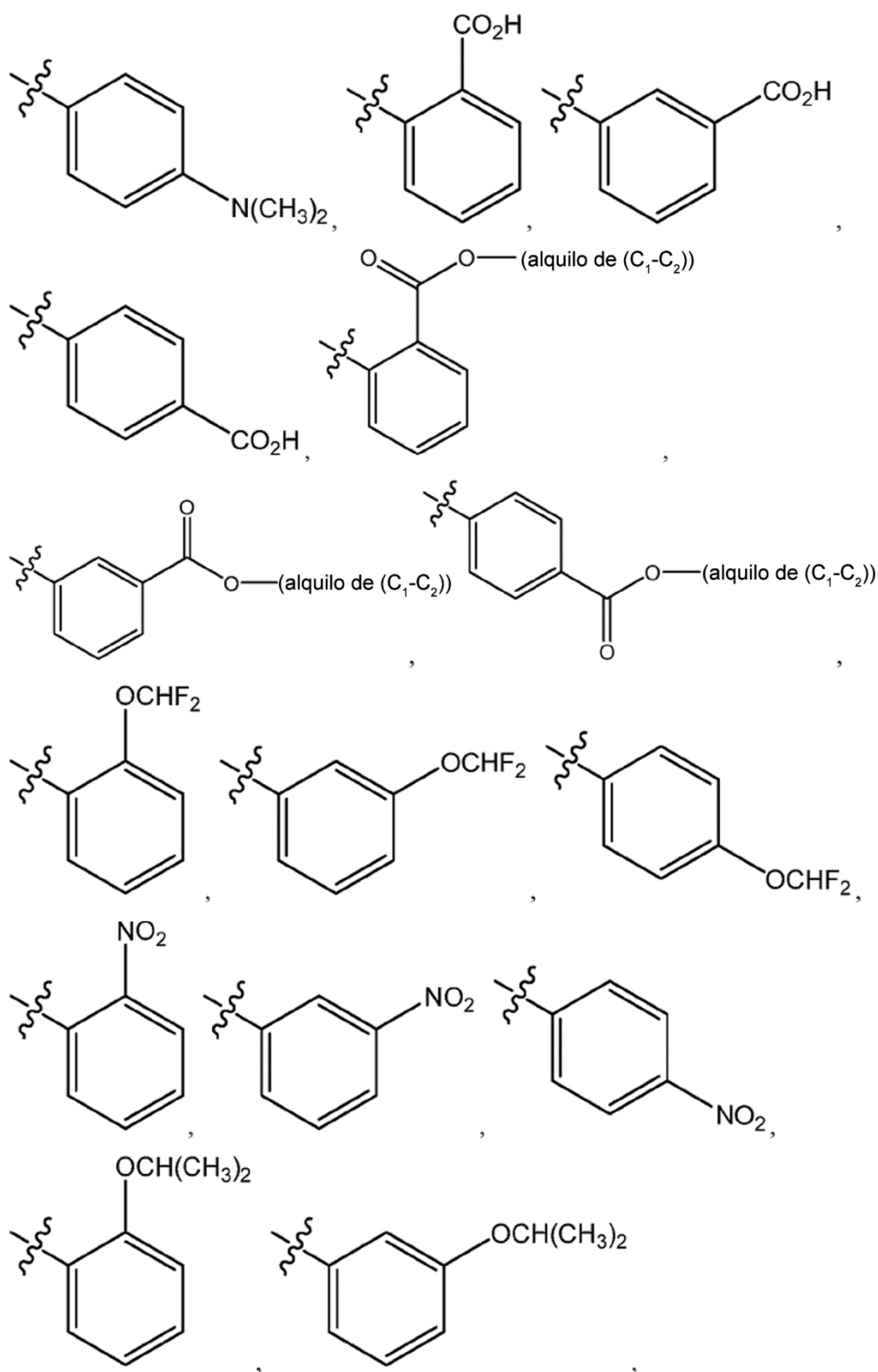
- 30 En algunas formas de realización, Z es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, piridacinilo, piracinilo, indazolilo, isotiazolilo, u oxazolilo, sin sustituir o sustituido.

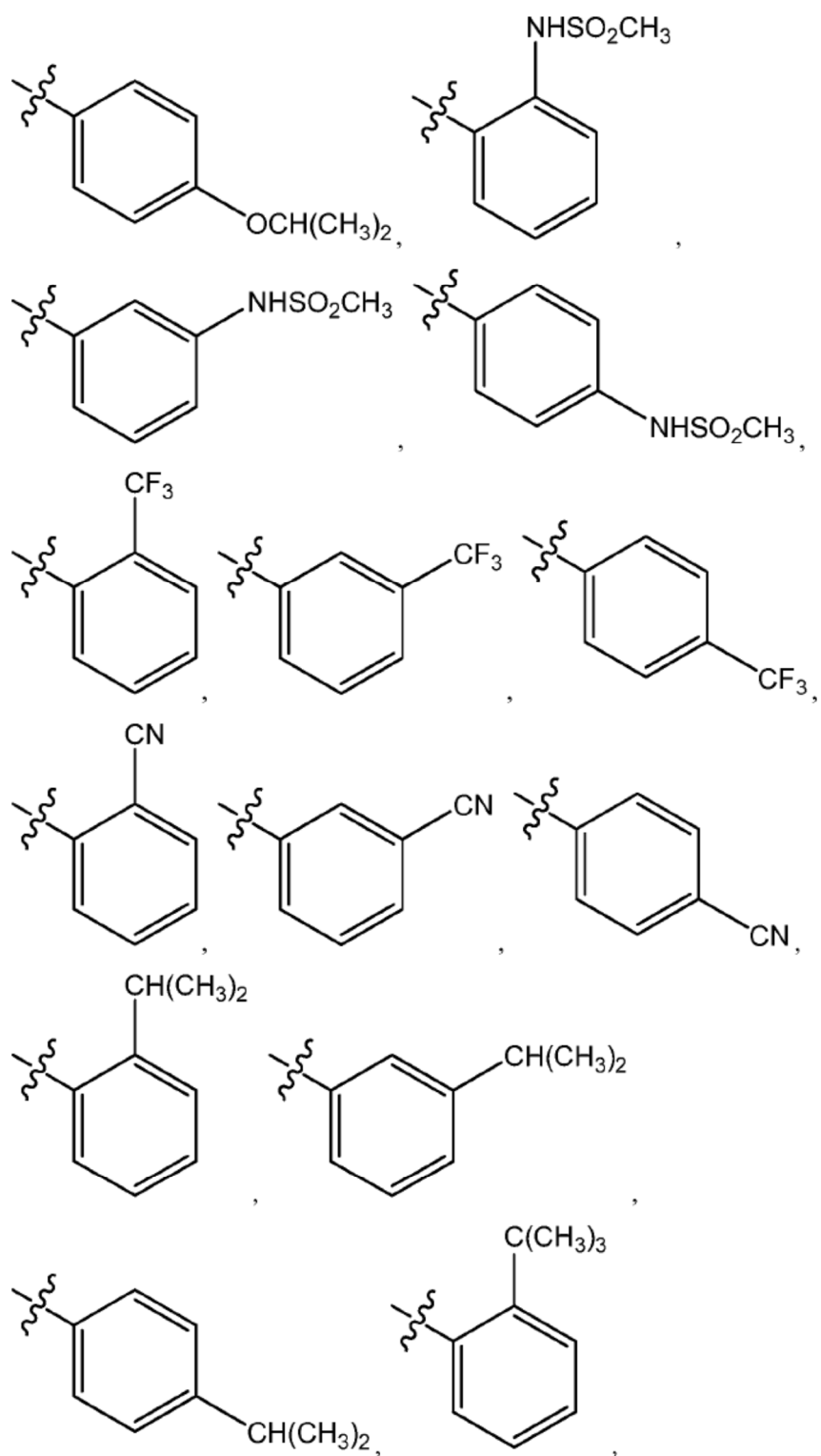
- 35 En algunas formas de realización, Z es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo o 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, sin sustituir o sustituido. En algunas de tales

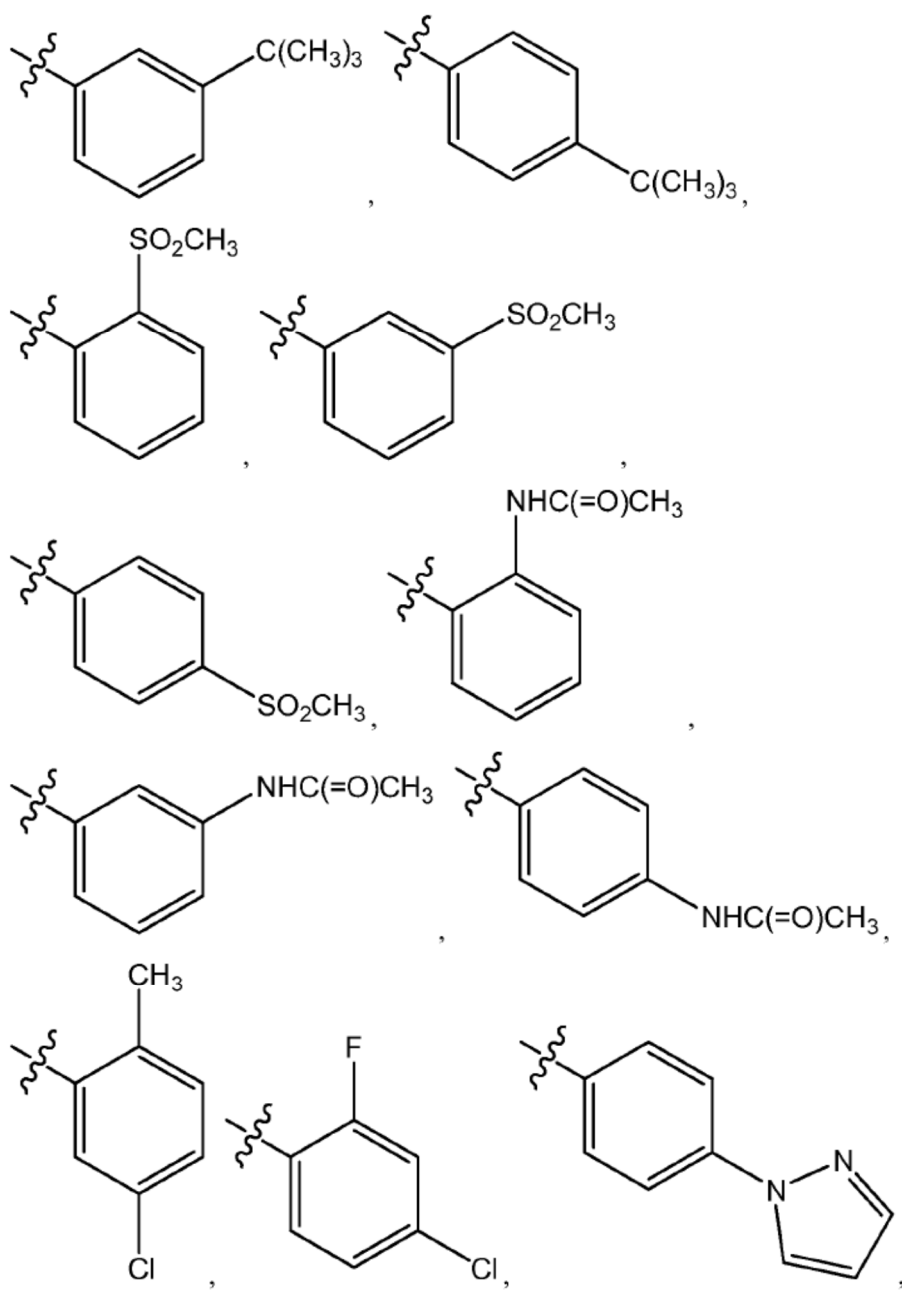
formas de realización, Z es un fenilo sin sustituir o sustituido. En aún otras de tales formas de realización Z se selecciona de

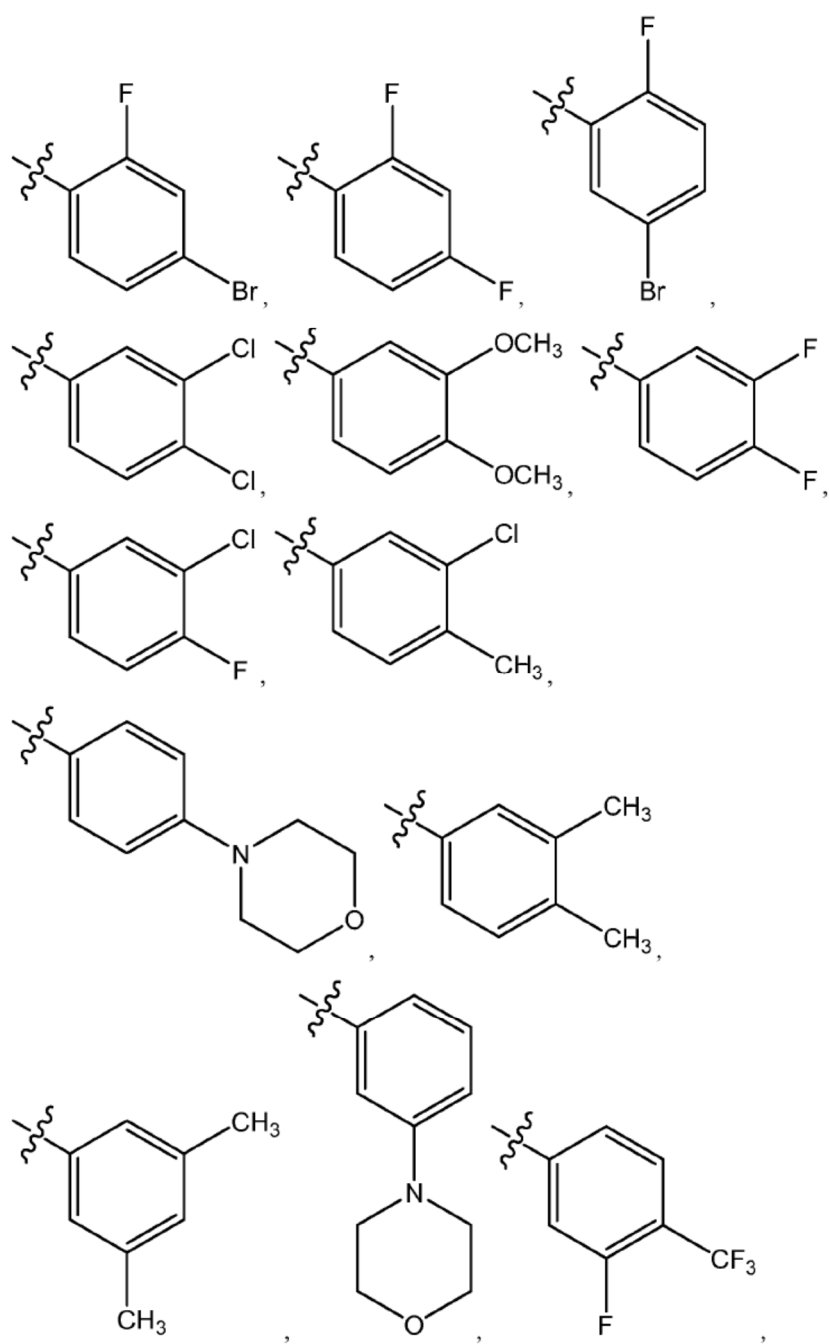


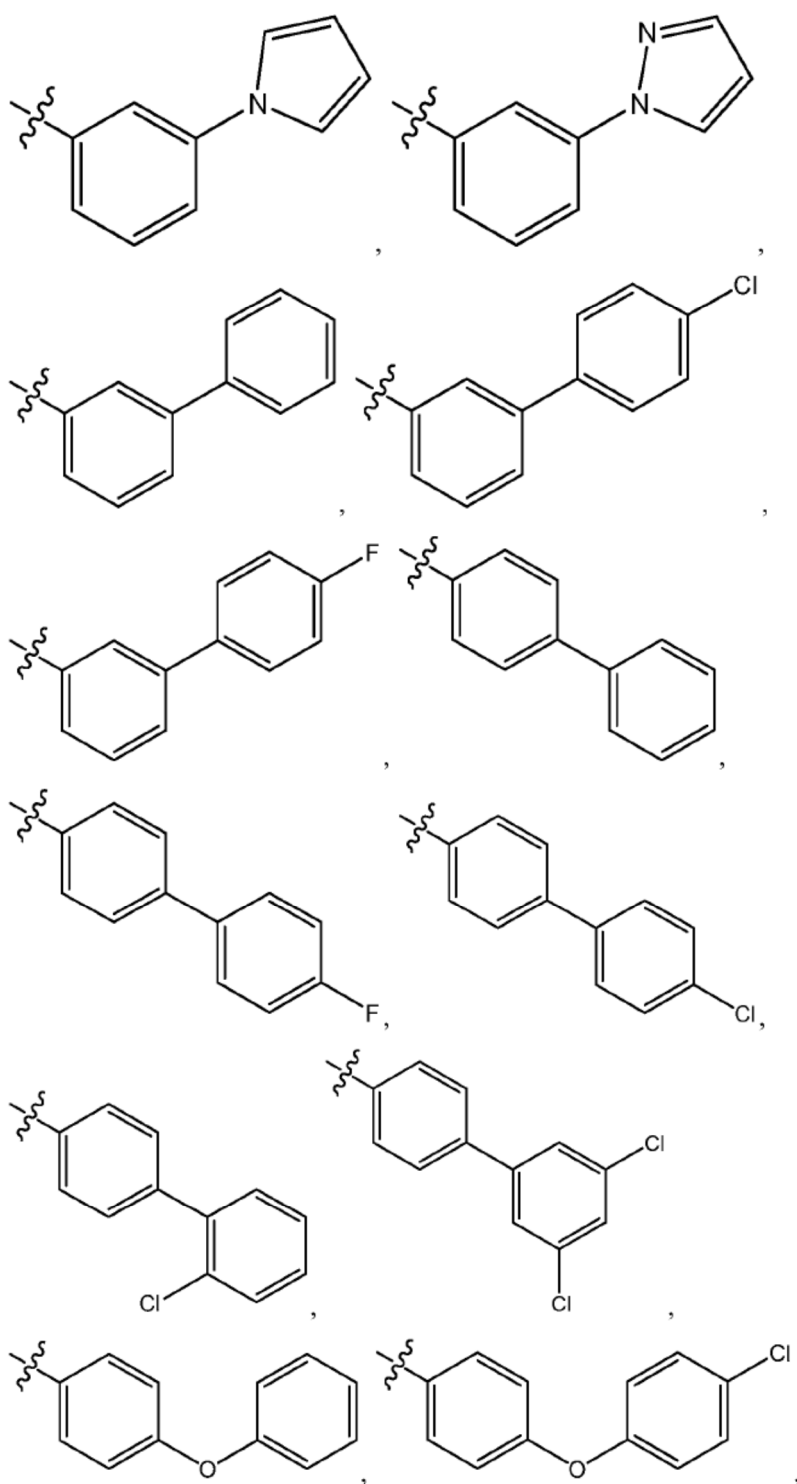


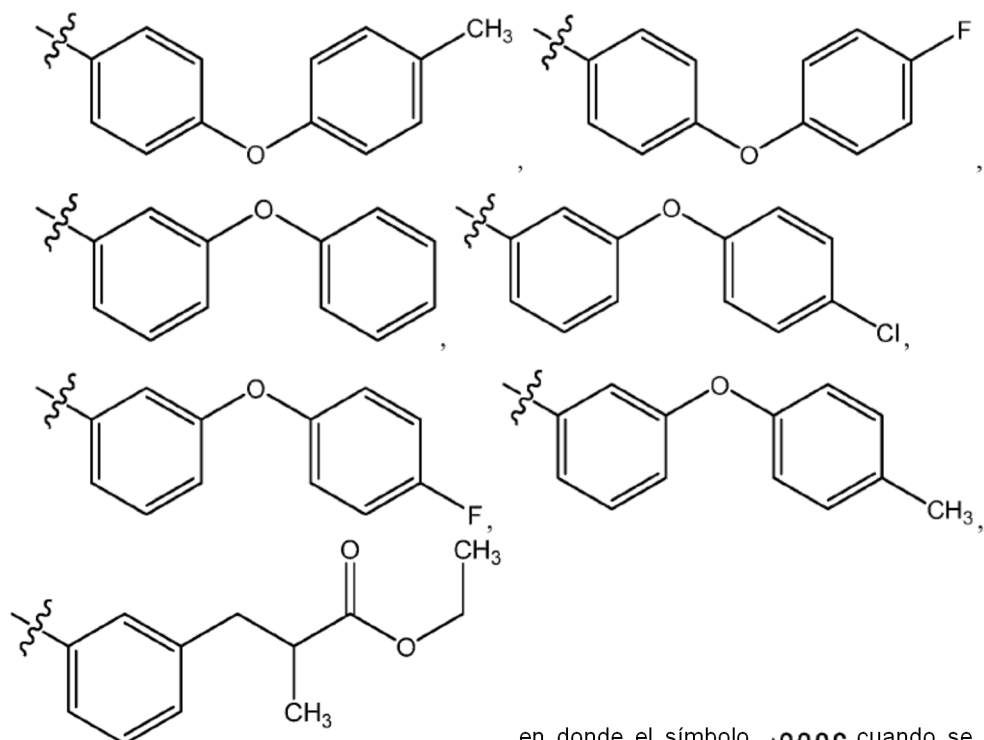




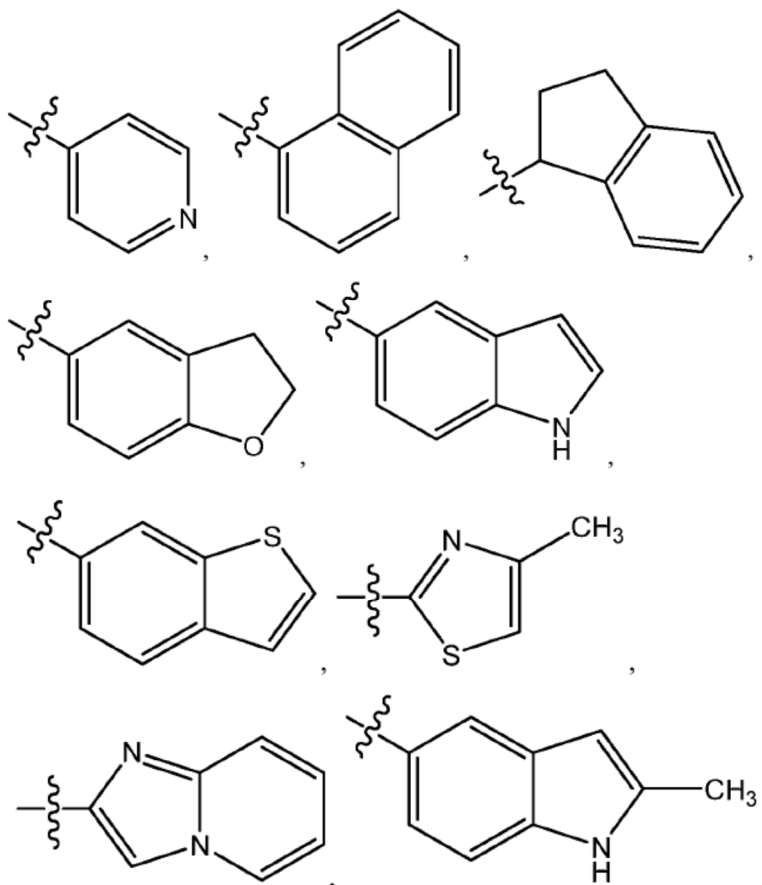


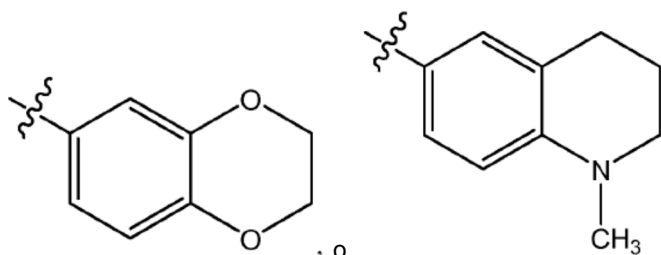






5 En algunas formas de realización, Z se selecciona de





, o CH_3 en donde el símbolo  cuando se dibuja a través de un enlace indica el punto de unión al resto de la molécula.

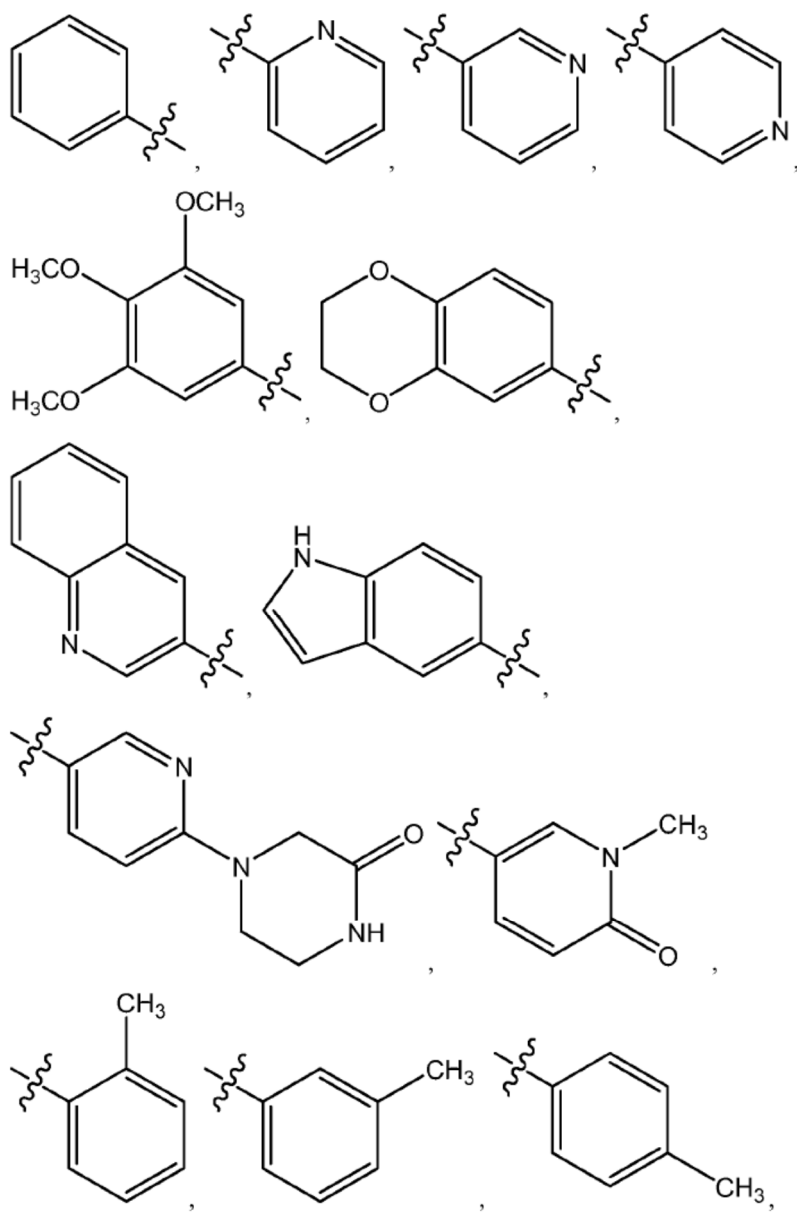
5 En algunas formas de realización, Z está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de -Z' o -OZ'. En algunas de tales formas de realización, Z es fenilo y Z' es un fenilo opcionalmente sustituido.

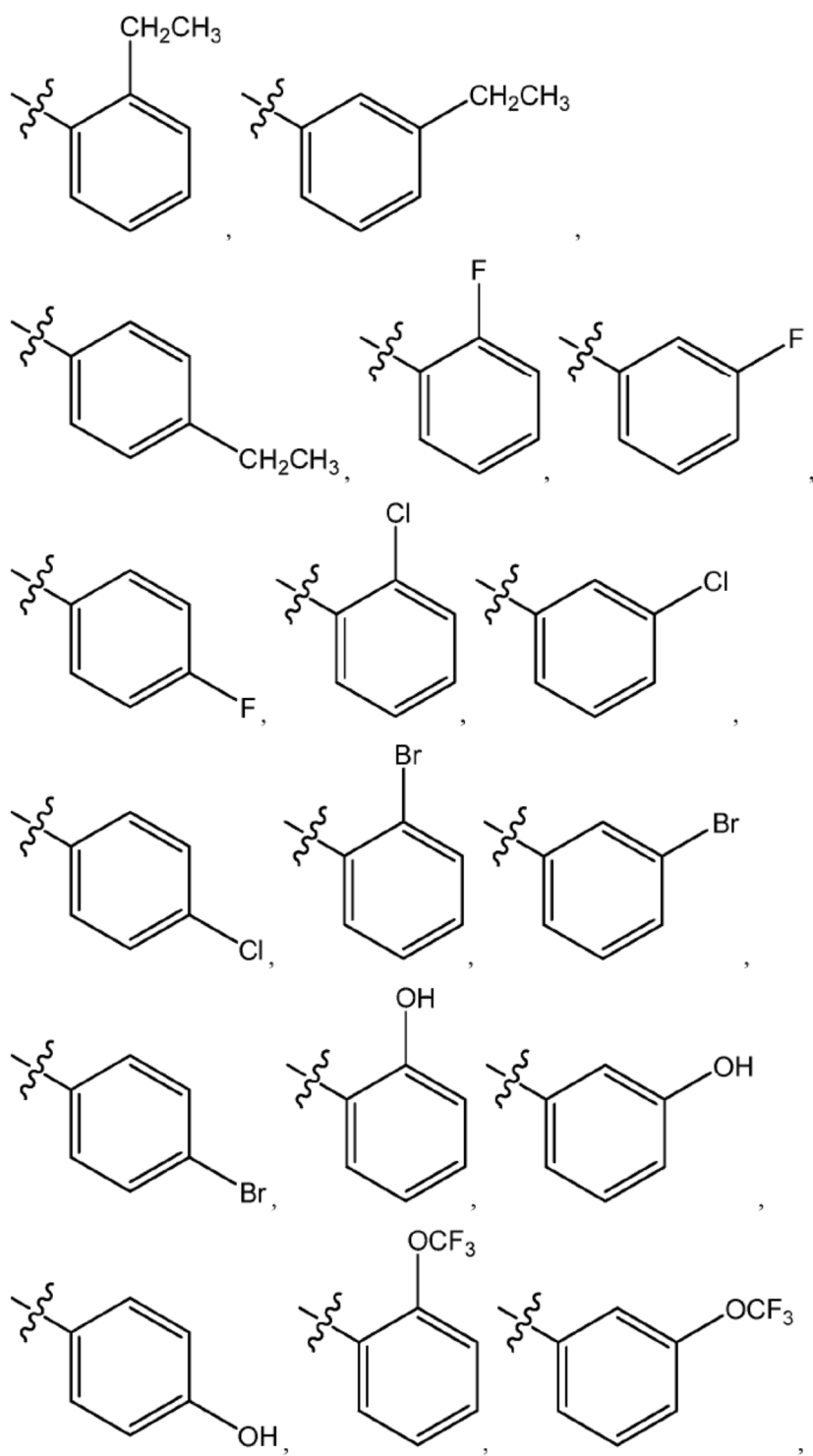
10 En algunas formas de realización, W es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, isoindolin-1-onilo, indolinilo, pirazolilo, piridinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, piridacinilo, piracinilo, indazolilo, isotiazolilo, u oxazolilo, sin sustituir o sustituido.

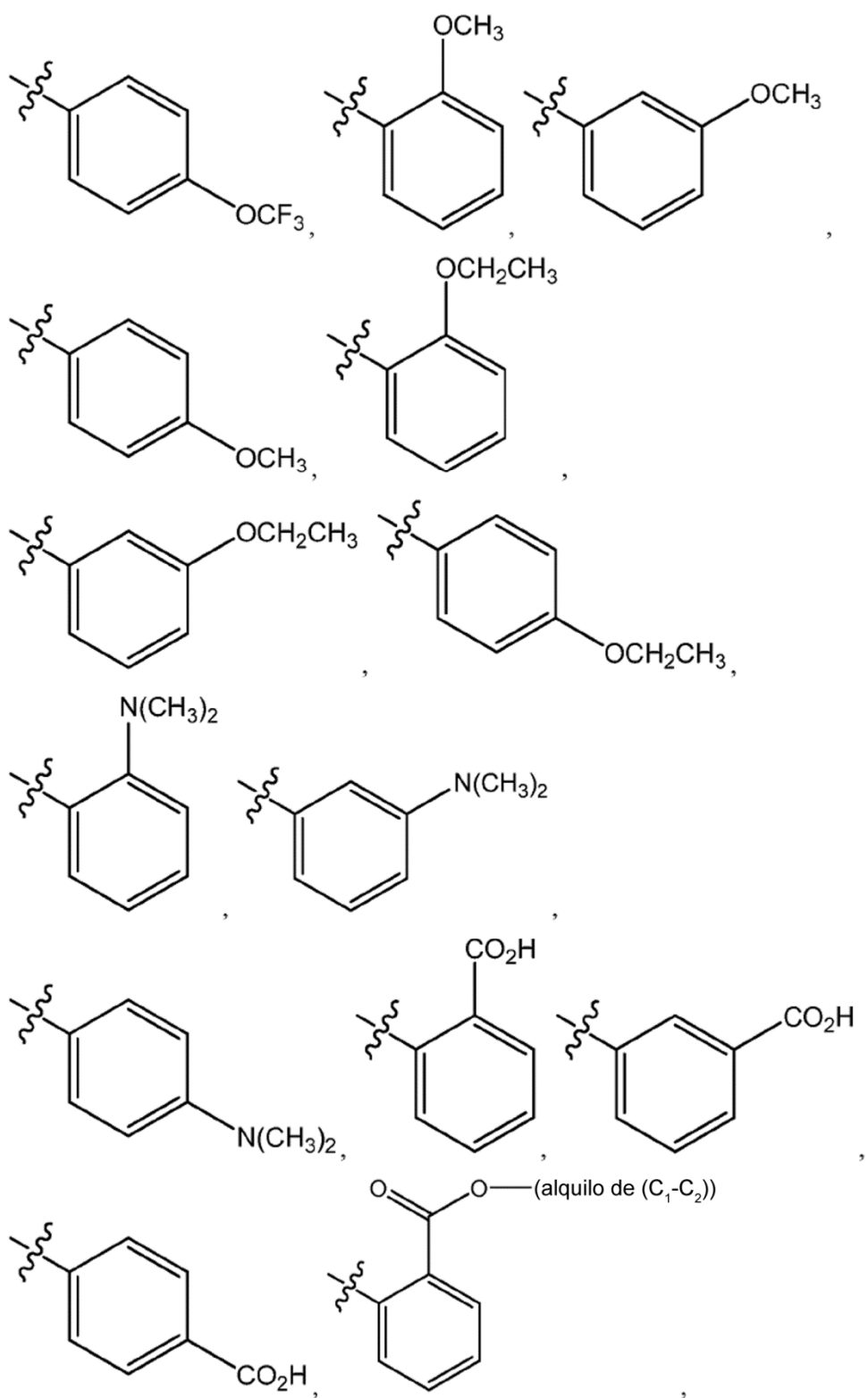
15 En algunas formas de realización, W es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, isoindolin-1-onilo, indolinilo, pirazolilo, piridinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, o 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, sin sustituir o sustituido.

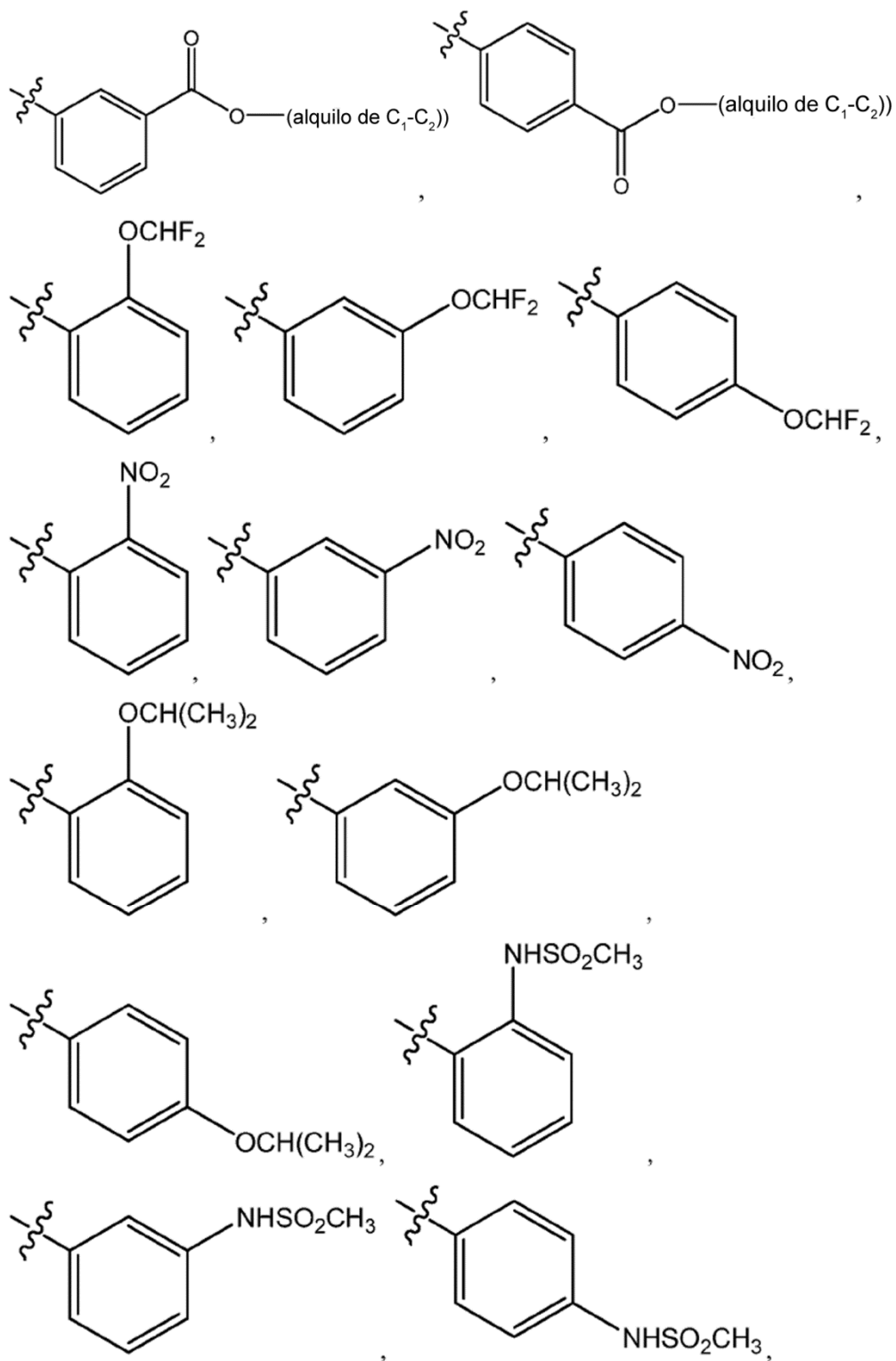
20 En algunas formas de realización, W es un fenilo, piridilo, indolilo, isoindolin-1-onilo, indolinilo, pirazolilo, piridinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, o 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, sin sustituir o sustituido. En algunas de tales formas de realización, W es un fenilo sin sustituir o sustituido.

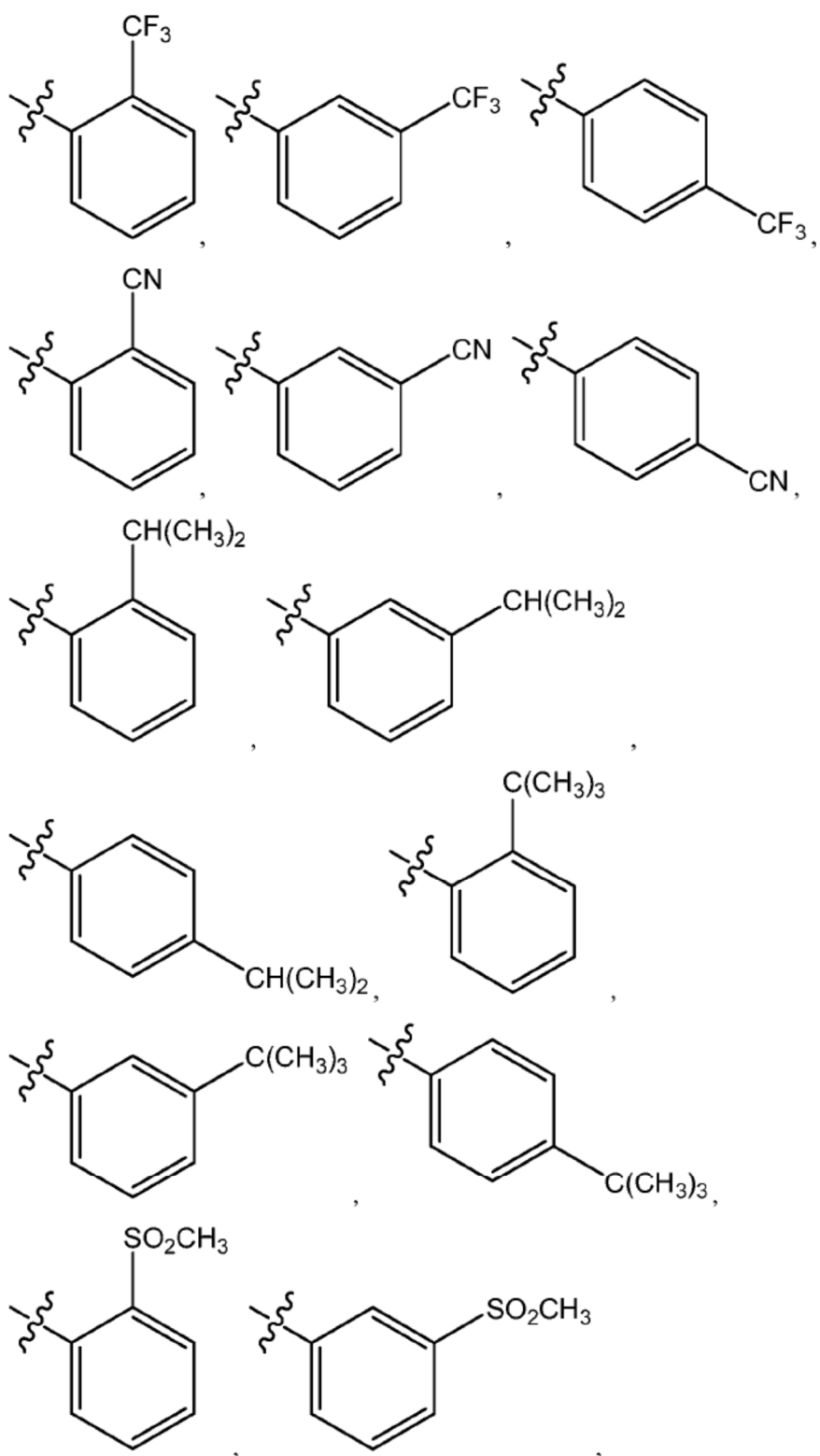
En algunas formas de realización W se selecciona de

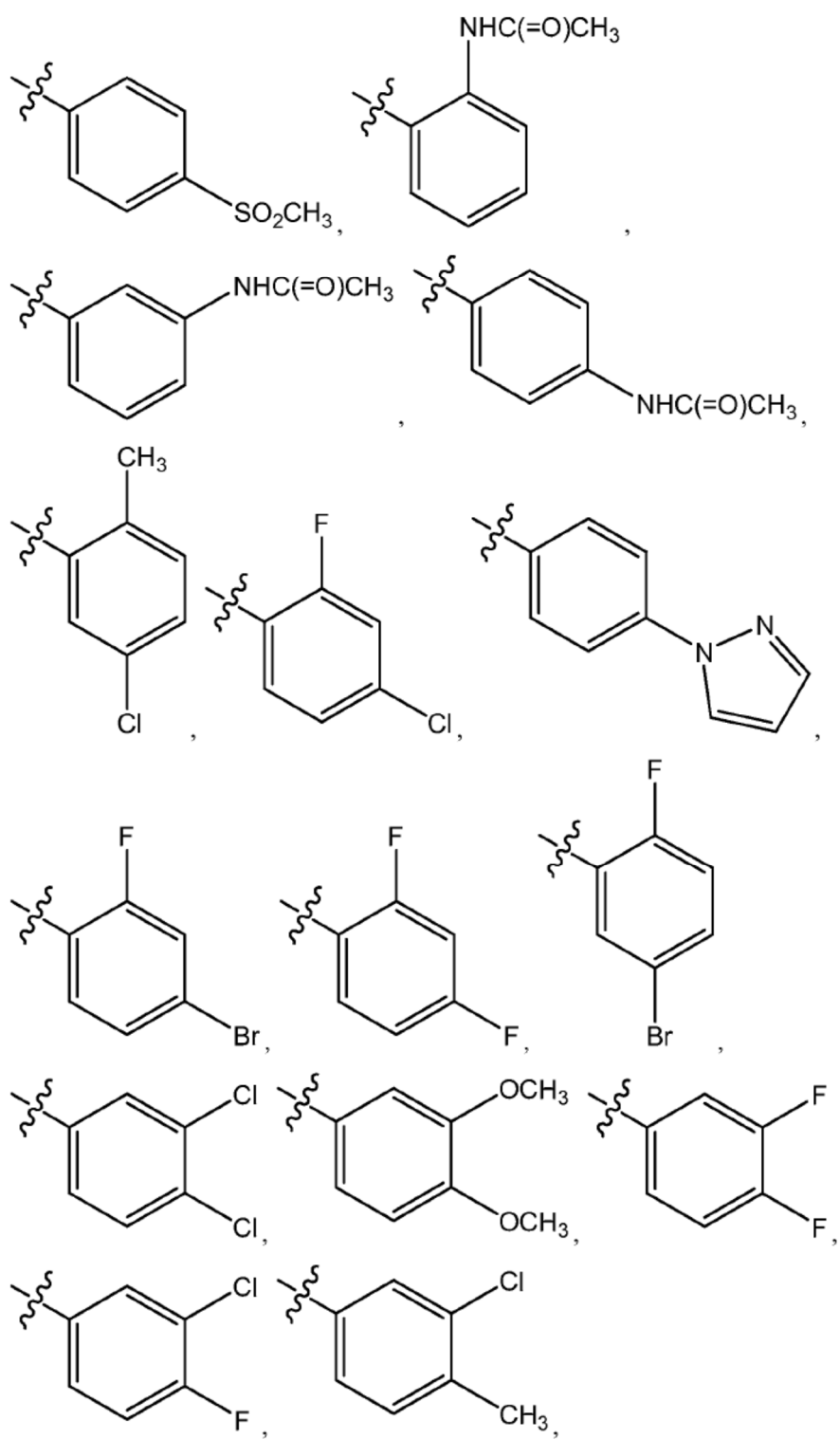


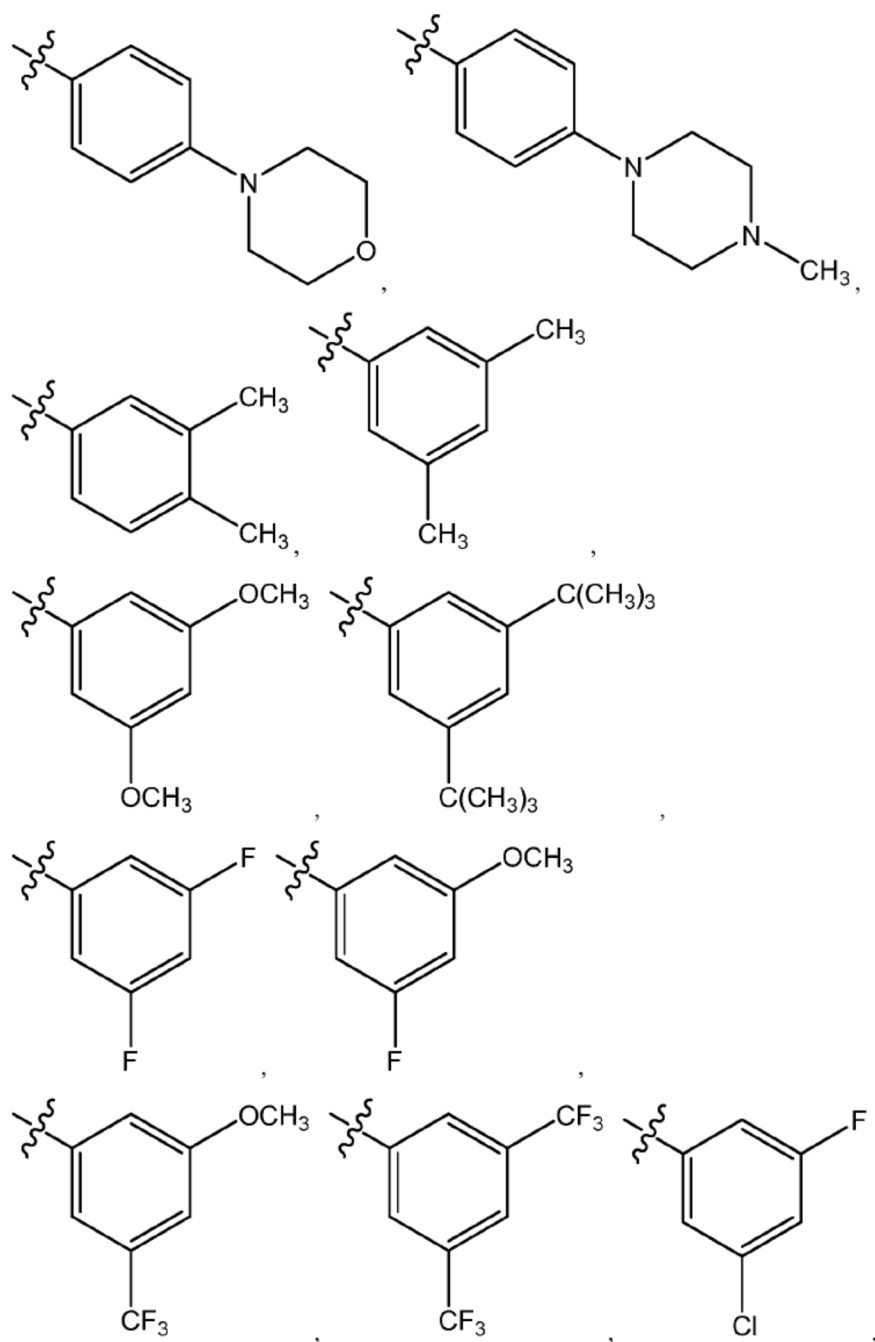


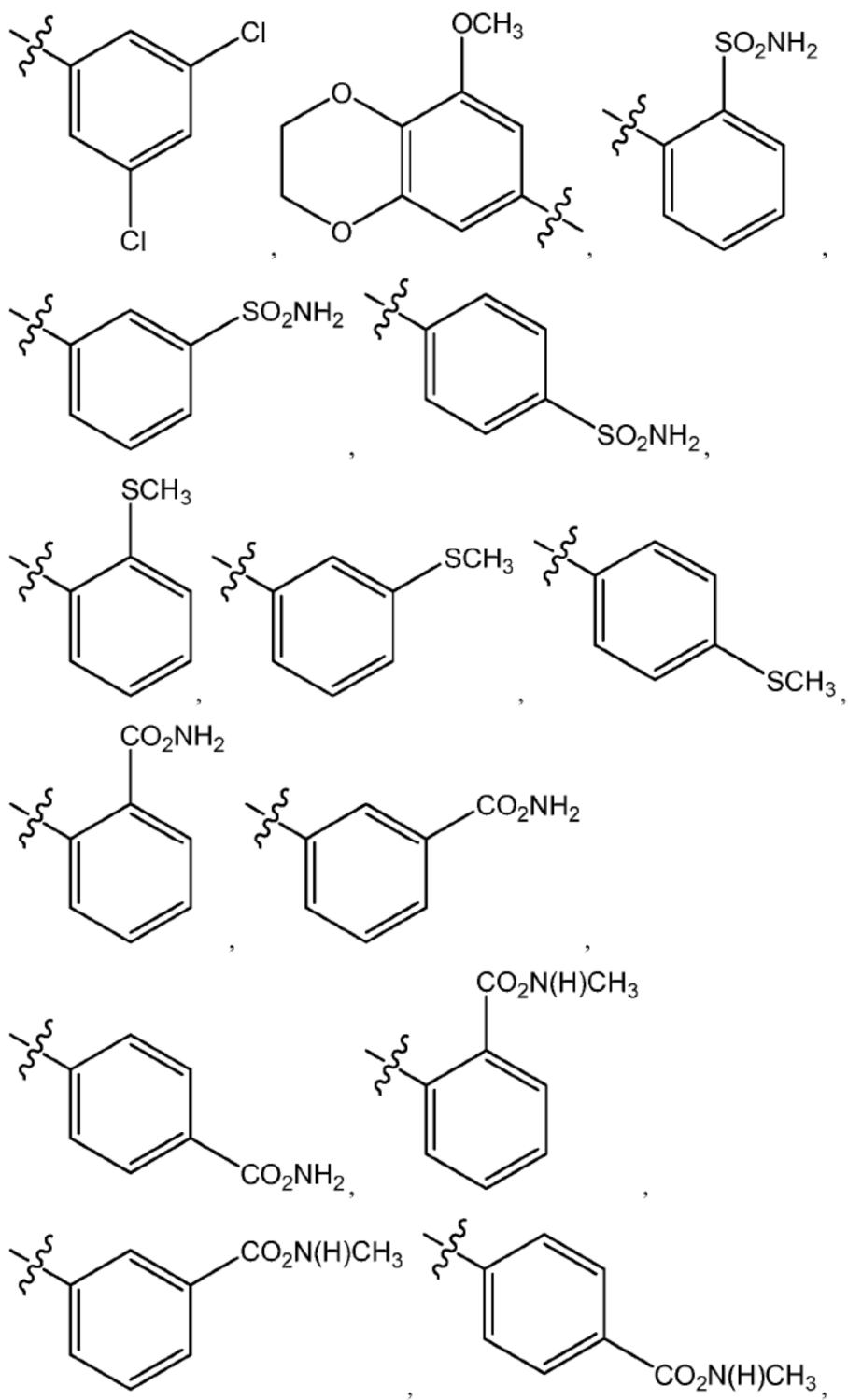


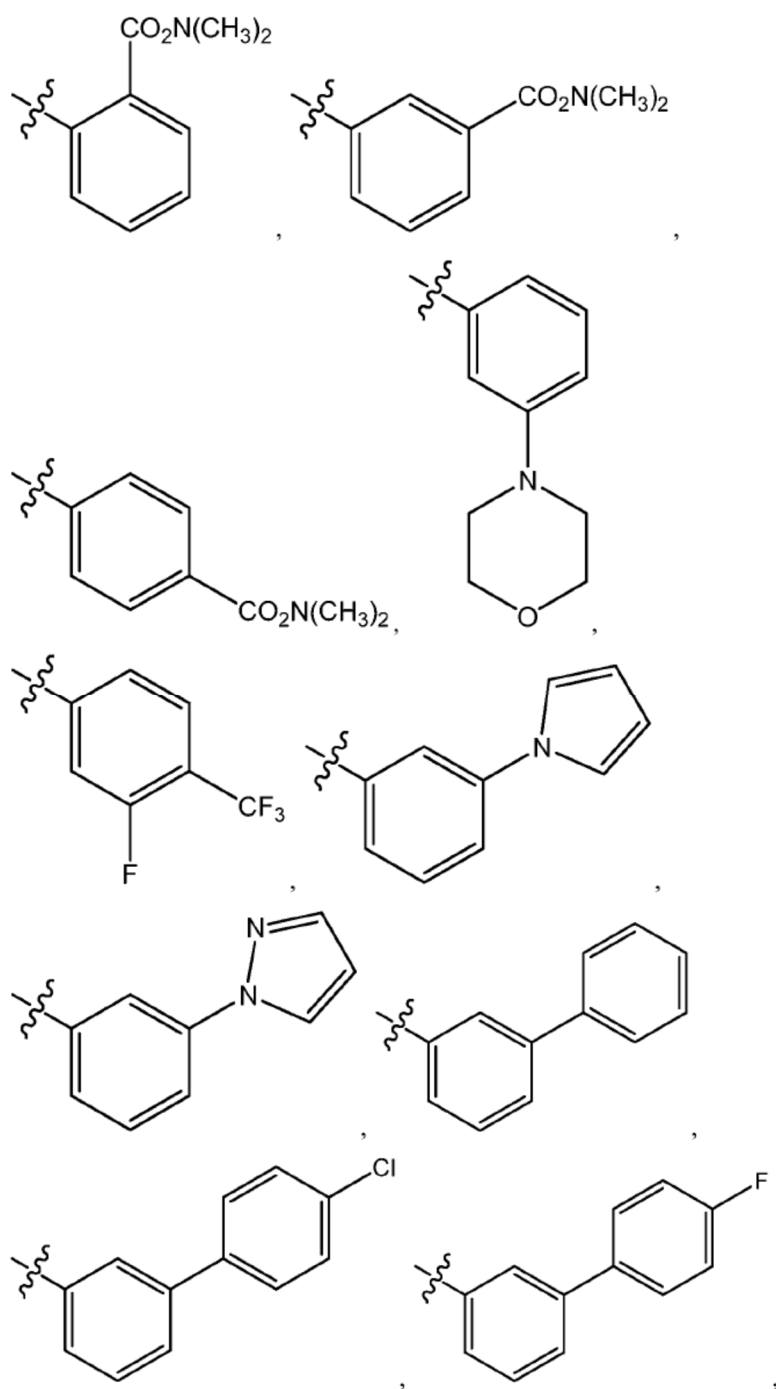


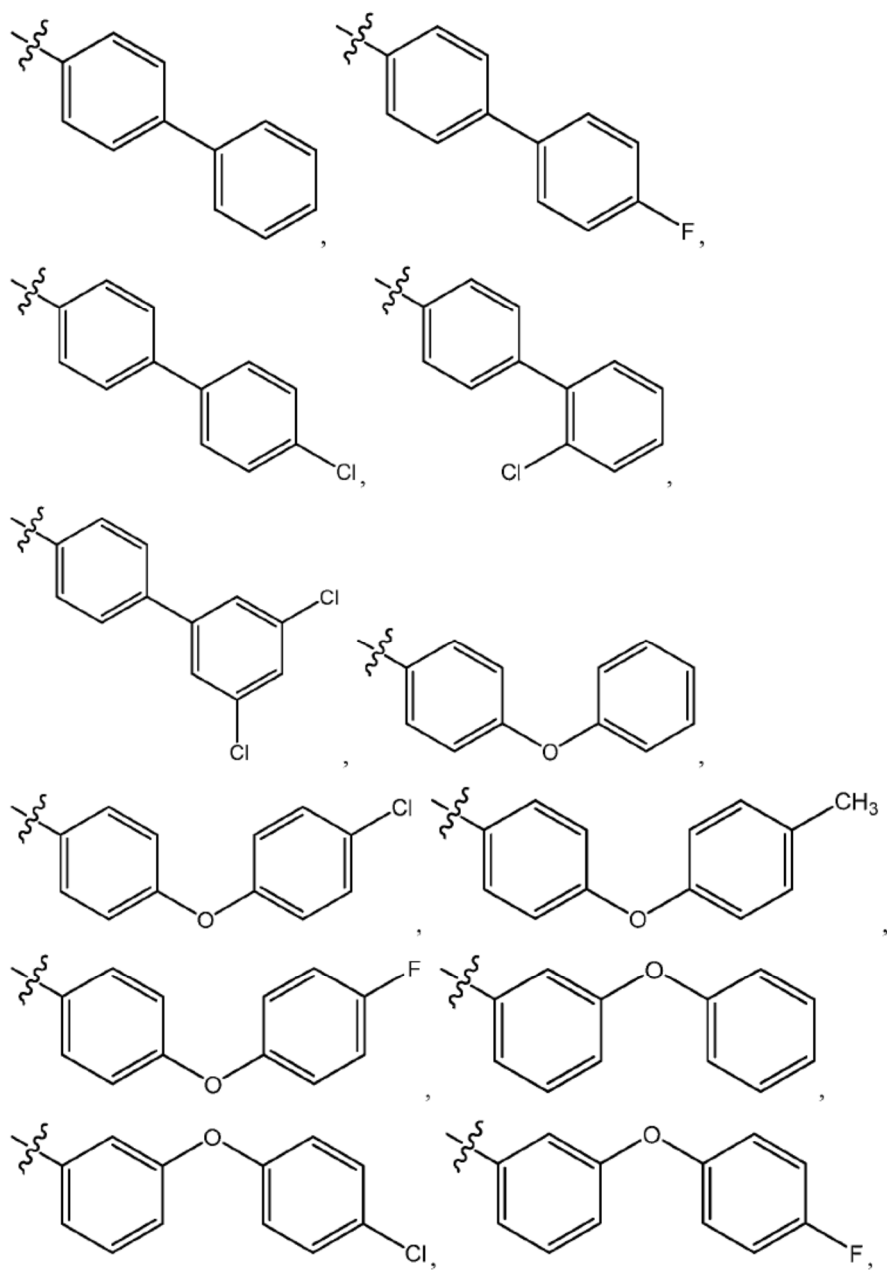


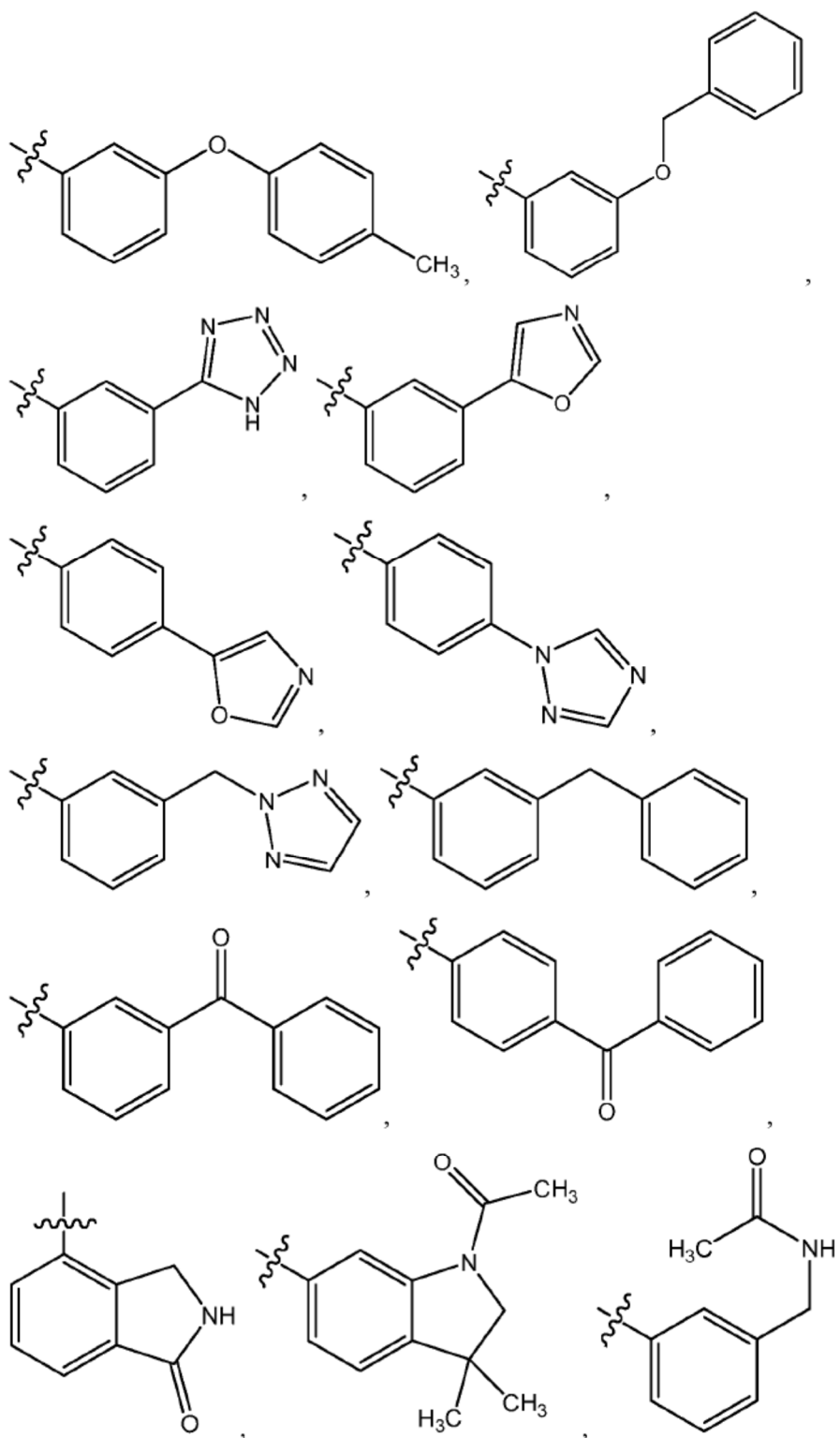


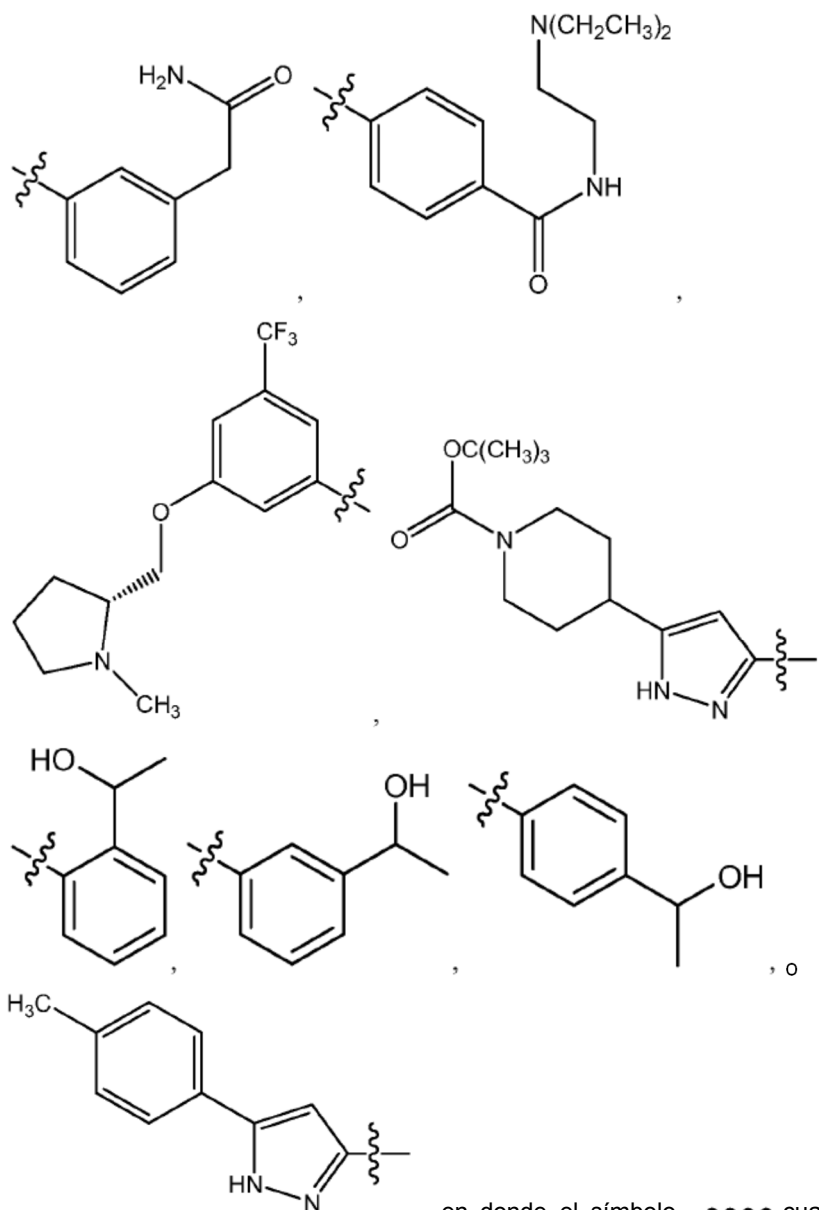










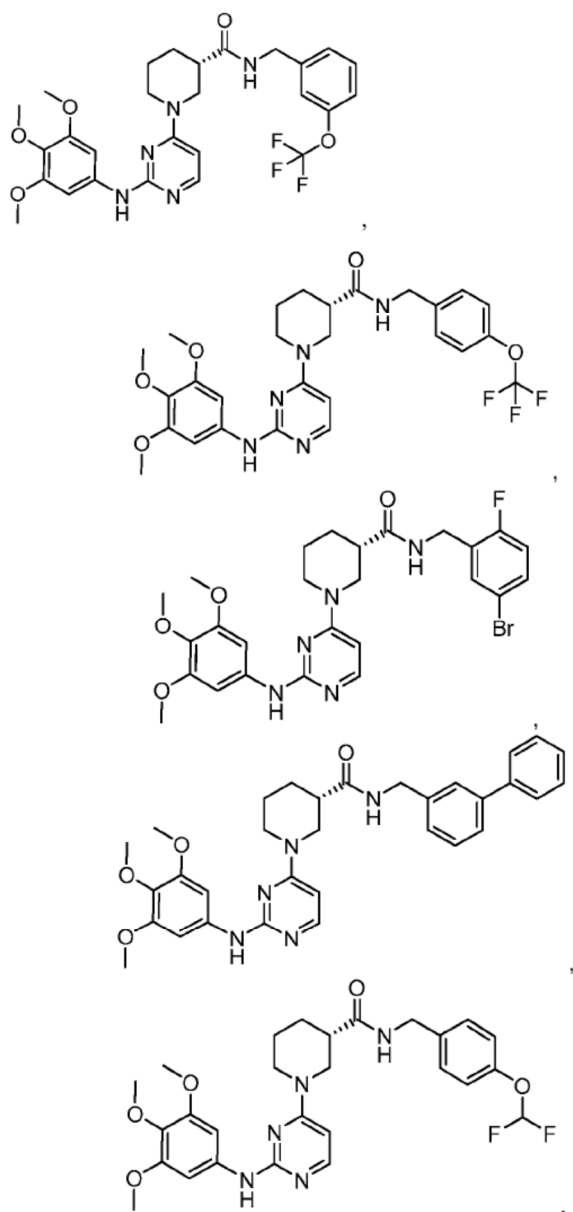


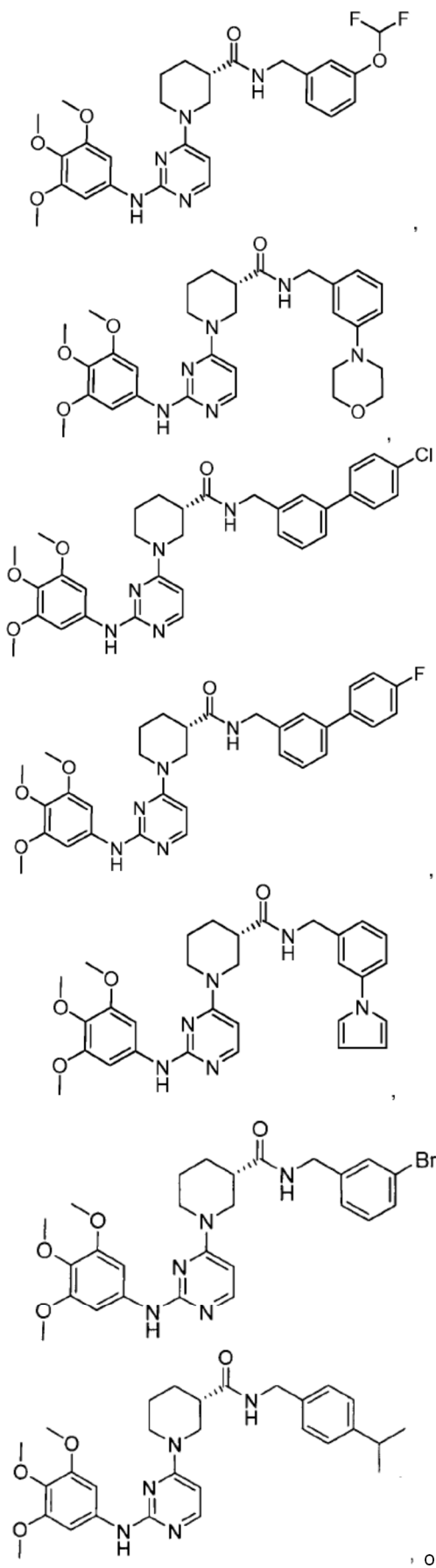
en donde el símbolo  cuando se dibuja a través de un enlace indica el punto de unión al resto de la molécula.

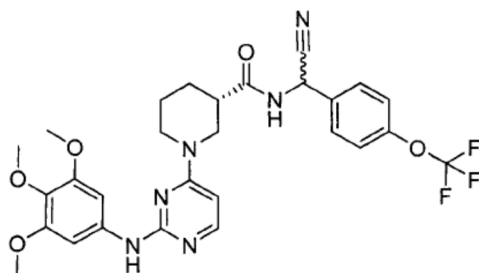
5 En algunas formas de realización, W está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de -W', -O-W', -CH₂-W', N(H)-W', -O-CH₂-W' o -C(=O)-W'.

10 En algunas formas de realización, W es un fenilo sustituido con al menos un grupo -O-alquilo de (C₁-C₆) tal como un grupo -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OC(CH₃)₃. En algunas formas de realización W es un fenilo sustituido con al menos dos grupos -O-alquilo de (C₁-C₆) que pueden ser iguales o diferentes. En aún formas de realización adicionales, W es un fenilo sustituido con al menos tres grupos -O-alquilo de (C₁-C₆) que pueden ser iguales o diferentes.

15 En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona de







mismo.

o una sal farmacéuticamente aceptable del

En algunas formas de realización, el compuesto es una sal. Tales sales pueden ser anhídras o estar asociadas con agua como un hidrato.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en el presente documento. En algunas de tales formas de realización, el compuesto está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento del cáncer.

Además se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen al menos un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de materia de cualquiera de las formas de realización descritas en el presente documento en combinación con al menos un compuesto adicional tal como un agente citotóxico o un compuesto que inhibe otra quinasa.

Se divulga un método de tratar cáncer. Tales métodos típicamente incluyen administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de formas de realización o una composición farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de cualquiera de las formas de realización. En algunas de tales formas de realización, el sujeto tiene un cáncer que expresa una proteína de fusión, mutación puntual o sobreexpresión de ALK. En otras de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK o la proteína de fusión NPM-ALK. En algunas formas de realización, el sujeto es un paciente de cáncer humano, y el cáncer se selecciona de adenocarcinoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, mesotelioma, melanoma, glioblastoma, linfomas difusos de células B grandes, histiocitosis sistémica, o tumores miofibroblásticos inflamatorios. En algunas de tales formas de realización, el cáncer es carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC). En algunas de tales formas de realización, el cáncer es un cáncer positivo para EML4-ALK o es un cáncer positivo para NPM-ALK.

Se divulga un método de tratar una afección donde se desea inhibir la actividad ALK. Tales métodos típicamente incluyen administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las formas de realización o una composición que incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización.

En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización se usa en la preparación de un medicamento. En algunas de tales formas de realización, el medicamento es para su uso en tratar cáncer. En algunas de tales formas de realización, un medicamento es para su uso en inhibir ALK. En aún otras de tales formas de realización, el medicamento es para su uso en tratar un cáncer que expresa una proteína de fusión de ALK. En algunas de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK o la proteína de fusión NPM-ALK. En algunas de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK. En otras de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión NPM-ALK.

En algunas de tales formas de realización, un compuesto o formulación farmacéutica de cualquiera de las formas de realización se proporciona para su uso en el tratamiento del cáncer. En algunas de tales formas de realización, el cáncer expresa una proteína de fusión de ALK. En algunas de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK o la proteína de fusión NPM-ALK. En algunas de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK. En otras de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión NPM-ALK. En algunas formas de realización, un compuesto o formulación farmacéutica de cualquiera de las formas de realización se proporciona para su uso en el tratamiento de cáncer y el cáncer se selecciona de adenocarcinoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, mesotelioma, melanoma, glioblastoma, linfomas difusos de células B grandes, histiocitosis sistémica, o tumores miofibroblásticos inflamatorios. En algunas de tales formas de realización, el cáncer es carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC). En aún otras formas de realización, un compuesto o formulación farmacéutica de cualquiera de las formas de realización se proporciona para su uso en inhibir ALK o para su uso en tratar una enfermedad o afección en donde se desea la inhibición de ALK.

Otros objetos, características y ventajas de la invención serán aparentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique de otra manera, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y así sucesivamente, usados en la especificación y las reivindicaciones se debe entender que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Según esto, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente especificación y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de la desviación estándar encontrada en sus respectivas medidas de prueba.

Como se usa en el presente documento, si cualquier variable se produce más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Si la estructura química y el nombre químico están en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y por tanto, pueden existir como estereoisómeros, tal como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Según esto, cualquier estructura química en el ámbito de la especificación representada, en todo o en parte, con una configuración relativa abarca todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en los enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral que conocen bien los expertos en la materia.

Ciertos compuestos de la invención pueden poseer átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que los racematos, enantiómeros, diastereómeros e isómeros geométricos estén todos abarcados en el ámbito de la invención. Además, se pretende que los atropisómeros y mezclas de los mismos tales como los resultantes de rotación restringida alrededor de dos anillos aromáticos o heteroaromáticos unidos entre sí estén abarcados en el ámbito de la invención.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otra manera, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de otros estereoisómeros del compuesto. Si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada con, por ejemplo, negrita o líneas de puntos, se debe interpretar que la estructura o parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de ella. Un enlace dibujado con una línea ondulada indica que ambos estereoisómeros están abarcados.

Varios compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros o compuestos enantiomérica u ópticamente puros. Esta invención abarca el uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de esas formas. Por ejemplo, se pueden usar mezclas que contienen cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención en las composiciones de la invención. Estos isómeros se pueden sintetizar asimétricamente o resolver usando técnicas estándar tal como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véase, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., et al. (1997) *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Como saben los expertos en la materia, ciertos compuestos de la invención pueden existir en una o más formas tautoméricas. Puesto que una estructura química se puede solo usar para representar una forma tautomérica, se entenderá que por conveniencia, la referencia a un compuesto de una forma estructural determinada incluye tautómeros de la estructura representada por la fórmula estructural.

Los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no están limitados a, compuestos de fórmula I y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en el presente documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas

(incluyendo polimorfos y clatratos), quelatos, complejos no covalentes y mezclas de los mismos. En ciertas formas de realización, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el término “compuesto” abarca no solo el compuesto mismo, sino también una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, un quelato del mismo, un complejo no covalente del mismo, y mezclas de cualquiera de los anteriores. En algunas formas de realización, el término “compuesto” abarca el compuesto mismo, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tautómeros del compuesto, sales farmacéuticamente aceptables de los tautómeros. En otras formas de realización, el término “compuesto” abarca el compuesto mismo, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tautómeros del compuesto, sales farmacéuticamente aceptables de los tautómeros.

El término “solvato” se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y un compuesto. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tal como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tal como por ejemplo tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I), o carbono 14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos del ensayo GPR40, y agentes diagnósticos, por ejemplo agentes de imagenología in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, sean radioactivas o no, se pretende que estén abarcadas en el ámbito de la invención. Por ejemplo, si se dice que una variable es H, esto significa que esa variable también puede ser deuterio (D) o tritio (T).

“ALK” se refiere a quinasa de linfoma anaplásico, tirosina quinasa. ALK se identificó originalmente como parte de la proteína quimérica nucleofosmina-ALK en la reorganización cromosómica t(2;5) asociada con linfoma anaplásico de células grandes.

“Proteína de fusión EML4-ALK” se refiere a una proteína que resulta de una fusión de la proteína 4 similar a la proteína asociada a microtúbulos de equinodermos (EML4) y ALK.

“Proteína de fusión NPM-ALK” se refiere a una proteína que resulta de una fusión de nucleofosmina (NPM) con ALK.

“Alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano parental. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilos, tal como propan-1-ilo, propan-2-ilo y ciclopropan-1-ilo, butilos, tal como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, tert-butilo y similares. En ciertas formas de realización, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, los grupos alquilo incluyen de 1 a 6 átomos de carbono mientras que en otras formas de realización, los grupos alquilo incluyen de 1 a 4 átomos de carbono. En aún otras formas de realización, un grupo alquilo incluye 1 o 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo cíclicos y de cadena ramificada incluyen al menos 3 átomos de carbono y típicamente incluyen de 3 a 7, o en algunas formas de realización, de 3 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se puede denominar un grupo alquilo de ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono se puede denominar un alquilo de ($\text{C}_1\text{-C}_4$).

“Alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado, de cadena lineal, o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno parental. El grupo puede estar bien en la forma Z- o E- (*cis* o *trans*) alrededor del/de los doble(s) enlace(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no están limitados a, etenilo; propenilos tal como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tal como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo; y similares. En ciertas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras formas de realización, tiene de 2 a 2 átomos de carbono. Un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono se puede denominar un grupo alquenilo de ($\text{C}_2\text{-C}_6$).

“Alquinilo” se refiere a un hidrocarburo insaturado ramificado o de cadena lineal que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino parental. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no están limitados a, etinilo; propinilo; butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. En ciertas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras formas de realización, tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono se puede denominar un grupo alquinilo de ($\text{C}_2\text{-C}_6$).

“Alcoxi” se refiere a un radical -OR donde R representa un grupo alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi, y similares. Los grupos alcoxi típicos incluyen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono en el grupo R. Los grupos alcoxi que incluyen de 1 a 6 átomos de carbono se pueden designar

grupos -O(alquilo de (C₁-C₆)) o como -O-alquilo de (C₁-C₆). En algunas formas de realización, un grupo alcoxi puede incluir de 1 a 4 átomos de carbono y se puede designar un grupo -O(alquilo de (C₁-C₄)) o un -O-alquilo de (C₁-C₄).

“Alquilenos” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado divalente derivado de un alcano parental por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los ejemplos de grupo alquilenos incluyen, pero no están limitados a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)(H)-, y similares. En algunas formas de realización un alquilenos puede incluir de 1 a 6 átomos de carbono y en otras formas de realización puede incluir de 1 a 4 átomos de carbono. Tales grupos se pueden designar grupos alquilenos de (C₁-C₆) y alquilenos de (C₁-C₄).

“Arilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Arilo abarca anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano, y tetralina; y sistemas de anillos tricíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. Los grupos arilo pueden incluir sistemas de anillos fusionados donde un anillo es un anillo aromático carbocíclico y el/los otro(s) anillo(s) no son aromáticos y pueden ser heterocíclicos o carbocíclicos. Por ejemplo, los grupos arilo incluyen sistemas donde un anillo aromático carbocíclico se fusiona a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O, y S. En ciertas formas de realización, un grupo arilo incluye de 6 a 10 átomos de carbono. Tales grupos se pueden denominar grupos arilo de C₆-C₁₀. Sin embargo, arilo no abarca o solapa en modo alguno con heteroarilo como se define separadamente posteriormente. Por tanto si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillos resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en el presente documento. Los grupos arilo bicíclicos y tricíclicos incluyen al menos un anillo que es aromático. Los otros anillos en tales sistemas pueden estar parcialmente insaturados. Por ejemplo, tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) incluye un anillo de benceno fusionado a un anillo que incluye saturación y está por tanto, parcialmente saturado. Ejemplos de otros grupos arilo con un anillo parcialmente saturado incluyen, pero no están limitados a, indano, 1,4-dihidronaftaleno, cromano, 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, e indolina. Los anillos no aromáticos de tales sistemas también pueden incluir un carbono que está unido con doble enlace a un O. Los ejemplos de tales grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, 2-indanona, 1-indanona, 3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona, croman-3-ona, indolin-2-ona, y 1,2-dihidroquinolin-3(4H)-ona.

“Carbonilo” se refiere al radical -C(O) o grupo -C(=O).

“Carboxi” se refiere al radical -C(O)OH.

“Ciano” se refiere al radical -CN.

“Cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, pero no aromático. Donde se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloalcanilo” o “cicloalqueno”. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y similares. En ciertas formas de realización, el grupo cicloalquilo puede ser un cicloalquilo de C₃₋₁₀, tal como, por ejemplo, cicloalquilo de C₃₋₆.

“Heterocíclico”, “heterociclo” o “heterociclico” se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico, saturado o insaturado, pero no aromático, en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen independientemente con el mismo heteroátomo o uno diferente y sus átomos de hidrógeno asociados, donde sea apropiado. Los heteroátomos típicos para sustituir el/los átomo(s) de carbono incluyen, pero no están limitados a, N, O y S. En algunas formas de realización, un grupo heterociclico incluye de 3 a 10 miembros de anillo de los que 1, 2, o 3 miembros de anillo se seleccionan independientemente de N, O, o S. En otras formas de realización, un grupo heterociclico incluye de 5 a 7 miembros de anillo de los que 1, 2 o 3 son heteroátomos independientemente seleccionado de N, O, o S. Los grupos heterociclicos típicos incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperacina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y similares. Heterociclico sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes oxo (=O) u óxido (-O⁻), tal como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

“Enfermedad” se refiere a cualquier enfermedad, trastornos, afección, síntoma o indicación.

“Halo” o “halógeno” se refiere a grupos fluoro, cloro, bromo o yodo.

“Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que la menos un hidrógeno se sustituye con un halógeno. Por tanto, el término “haloalquilo” incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con dos o más átomos de halógeno). El término “perhaloalquilo” significa, a menos que se indique de otra manera, un grupo alquilo en el que cada uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un átomo de halógeno. Por ejemplo, el término “perhaloalquilo”, incluye, pero no está limitado a, trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillos heteroaromático parental. Los grupos heteroarilo típicamente incluyen anillos de 5 a 10 miembros aromáticos, monocíclicos y bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, o 4, o en ciertas formas de realización, 1, 2, o 3, heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo carbono el resto de los átomos del anillo. El término heteroarilo también puede abarcar sistemas de anillos tricíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3, o 4, o en ciertas formas de realización, 1, 2, o 3, heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo carbono el resto de los átomos del anillo y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático. Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros, o a un anillo aromático carbocíclico o a un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros, y heteroarilo incluye un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros. Para sistemas de anillo heteroarilos bicíclicos, fusionados en donde solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o el anillo carbocíclico. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo supera 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En ciertas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En ciertas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 1. Heteroarilo no abarca o solapa con arilo como se ha definido anteriormente. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no están limitados a, grupo derivados de acridina, carbazol, β -carbolina, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolicina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenacina, ftalacina, pteridina, purina, piracina, pirazol, piridacina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolicina, quinazolina, quinolina, quinolicina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, y similares. En ciertas formas de realización, el grupo heteroarilo puede ser un heteroarilo de entre 5 y 20 miembros, tal como, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En ciertas formas de realización, los grupos heteroarilo pueden ser los derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, bencimidazol, oxazol, tetrazol y piracina.

“Sulfonilo” se refiere a un radical $-S(O)_2R$ donde R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, y similares.

“Sulfanilo” se refiere a un radical $-SR$ donde R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido, como se ha definido en el presente documento que puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

“Farmacéuticamente aceptable” se refiere a generalmente reconocido para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental bien se sustituye por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, dicitohexilamina, y similares.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable”, “soporte farmacéuticamente aceptable” o “adyuvante farmacéuticamente aceptable” se refiere, respectivamente, a un excipiente, soporte o adyuvante con el que se administra al menos un compuesto de la presente divulgación. “Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquiera de un diluyente, adyuvante, excipiente o soporte con el que se administra al menos un compuesto de la presente divulgación.

“Estereoisómero” se refiere a un isómero que se diferencia en la organización de los átomos constituyentes en el espacio. Los estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí y ópticamente activos se denominan “enantiómeros”, y los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí y son ópticamente activos se denominan “diastereómeros”.

“Sujeto” incluye mamíferos y seres humanos. Los términos “ser humano” y “sujeto” se usan intercambiabilmente en el presente documento.

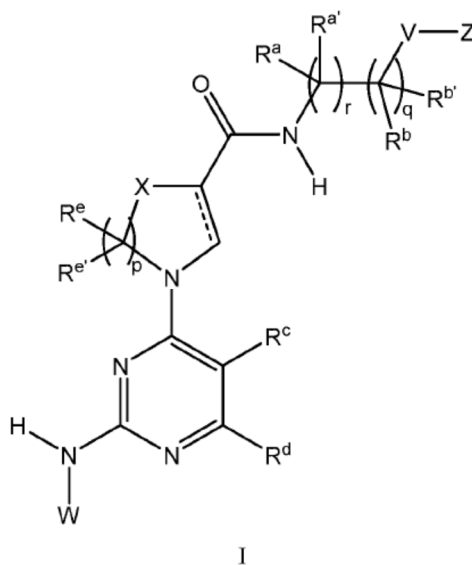
“Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para influir en tal tratamiento para la enfermedad, trastorno, o síntoma. La “cantidad terapéuticamente

eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la gravedad de la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la edad del sujeto que se va a tratar, y/o el peso del sujeto que se va a tratar. Una cantidad apropiada en cualquier caso determinado será enseguida aparente para los expertos en la materia o capaces de determinación por experimentación de rutina.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a parar o aliviar un enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de un enfermedad o trastorno, reducir el riesgo de adquirir una enfermedad, trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el desarrollo de una enfermedad, trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma aparente), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos, o inhibir al menos un parámetro físico que puede no ser evidente al sujeto. Además, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno o al menos los síntomas de la misma en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto a una enfermedad o trastorno incluso aunque ese sujeto no experimente o muestre aún síntomas de la enfermedad o trastorno.

Ahora se hará referencia en detalle a formas de realización de la presente divulgación. Mientras que se describirán ciertas formas de realización de la presente divulgación, se entenderá que no se pretende limitar las formas de realización de la presente invención a esas formas de realización descritas. Al contrario, se pretende que la referencia a formas de realización de la presente divulgación cubra alternativas, modificaciones y equivalentes como se pueden incluir en el espíritu y ámbito de las formas de realización de la presente divulgación definida por las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o una mezcla de los mismos,

en donde:

X se selecciona de $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$;

V está ausente o se selecciona de $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NH}-$; en donde si V es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$, entonces r es 1 y q es 1;

el subíndice p se selecciona de 0, 1, 2, o 3, en donde X es CH_2 si p es 0;

el subíndice q se selecciona de 0 o 1;

el subíndice r se selecciona de 0 o 1;

el símbolo ----- indica que el enlace puede ser un enlace sencillo o doble;

Z es un arilo de C₆-C₁₀ o un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -Z', -O-Z', -S-Z', -NH-Z', -CH₂Z', -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquenilo de (C₂-C₆), -alquinilo de (C₂-C₆), -alquilenilo de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH-Z', -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH-Z', -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHSO₂-Z', -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-Z', -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-Z', -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-Z', C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde ambos anillo de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unidos a V, si está presente, o al átomo de C que lleva R^b y R^b si V no está presente, o al átomo de C que lleva R^a y R^a si V no está presente y q es 0, o al átomo de N unido al C(=O) si V no está presente, q es 0, y r es 0; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O);

Z' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1 o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquenilo de (C₂-C₆), -alquinilo de (C₂-C₆), -alquilenilo de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂;

R^a y R^a están ausentes si r es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^a y R^a pueden representar juntos un =O; o R^a y R^a se pueden juntar para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros;

R^b y R^b están ausentes si q es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^b y R^b pueden representar juntos un =O; o R^b y R^b se pueden juntar para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros;

R^c se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

R^d se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

R^e y R^e se seleccionan independientemente de -H, o -alquilo de (C₁-C₆);

W es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -W', -O-W', -S-W', -CH₂-W', -N(H)-W', -O-CH₂-W', -C(=O)-W', -C(=O)NH-W', -SO₂NH-W', -NHSO₂-W', NHC(=O)-W', -SO₂-W', -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquenilo de (C₂-C₆), -alquinilo de (C₂-C₆), -alquilenilo de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde

ambos anillos de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unidos al átomo de N al que se une W; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O) y el heterociclilo de 5-7 miembros puede incluir un miembro de anillo -C(=O);

W' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1 o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquenilo de (C₂-C₆), -alquinilo de (C₂-C₆), -alquilenilo de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂.

En algunas formas de realización del compuesto de fórmula I o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estereoisómero del mismo, sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o mezclas de los mismos,

X se selecciona de -CH₂-, -N(H)-, -O-, o -S-;

V está ausente o se selecciona de -CH₂-, -O-, o -S-; en donde si V es -O-, -S-, entonces r es 1 y q es 1;

el subíndice p se selecciona de 0, 1, 2, o 3, en donde X es CH₂ si p es 0;

el subíndice q se selecciona de 0 o 1;

el subíndice r se selecciona de 0 o 1;

el símbolo indica que el enlace puede ser un enlace sencillo o doble;

Z es un arilo de C₆-C₁₀ o un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -Z', -OZ', -CH₂Z', -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquenilo de (C₂-C₆), -alquinilo de (C₂-C₆), -alquilenilo de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde ambos anillo de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unido a V, si está presente, o al átomo de C que lleva R^b y R^b si V no está presente, o al átomo de C que lleva R^a y R^a si V no está presente y q es 0, o al átomo de N unido al C(=O) si V no está presente, q es 0, y r es 0; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O);

Z' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1 o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquenilo de (C₂-C₆), -alquinilo de (C₂-C₆), -alquilenilo de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenilo de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenilo de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde ambos anillo de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unido a V, si está presente, o al átomo de C que lleva R^b y R^b si V no está presente, o al átomo de C que lleva R^a y R^a si V no está presente y q es 0, o al átomo de N unido al C(=O) si V no está presente, q es 0, y r es 0; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O);

de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂;

5 R^a y R^{a'} están ausentes si r es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^a y R^{a'} pueden representar juntos un =O;

R^b y R^{b'} están ausentes si q es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^b y R^{b'} pueden representar juntos un =O;

10 R^c se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

R^d se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

15 R^e y R^{e'} se seleccionan independientemente de -H, o -alquilo de (C₁-C₆);

W es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -W', -O-W', -CH₂-W', -N(H)-W', -O-CH₂-W', -C(=O)-W', -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquilenos de (C₂-C₆), -alquilenos de (C₂-C₆), -alquilenos de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀, o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde ambos anillos de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unidos al átomo de N al que se une W; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O) y el heterociclilo de 5-7 miembros puede incluir un miembro de anillo -C(=O); y

W' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alquilenos de (C₂-C₆), -alquilenos de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alquilenos de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alquilenos de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂.

En algunas formas de realización, p es 2. En otras formas de realización, p es 1. En formas de realización aún adicionales, p es 3.

55 En algunas formas de realización, r es 1. En algunas de tales formas de realización r es 1 y q es 1. En otras de tales formas de realización, r es 1 y q es 0. En otras formas de realización r es 0.

60 En algunas formas de realización, V está ausente. En otras formas de realización, V es -CH₂-. En aún otras formas de realización, V es -O-.

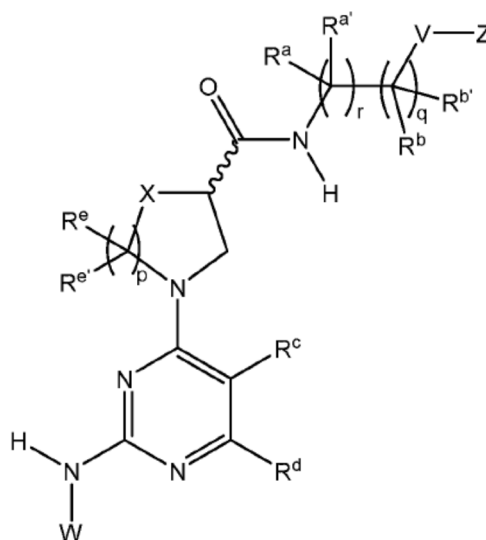
En algunas formas de realización, X es -CH₂-. En aún otras formas de realización, X es -O-. En aún otras formas de realización, X es -S-. En formas de realización aún adicionales, X es -N(H)-.

65 En algunas formas de realización, q es 0. En aún otras formas de realización, q es 1. En algunas formas de realización donde q es 1, R^b y R^{b'} se seleccionan independientemente de -H, -CH₃, o R^b y R^{b'}, cuando se toman

juntos, representan un =O. En algunas de tales formas de realización, R^b y $R^{b'}$ son ambos -H. En otras formas de realización donde q es 1, R^b y $R^{b'}$ se unen junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas de tales formas de realización, R^b y $R^{b'}$ se unen junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

5

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IA:



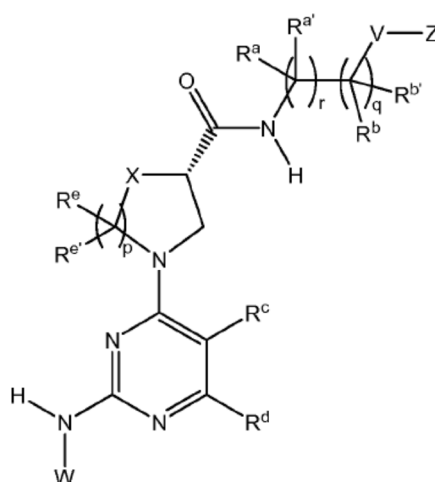
IA

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o una mezcla de los mismos, en donde el símbolo  indica que el átomo de carbono quiral al que el  está unido puede tener la estereoquímica R, la estereoquímica S, o puede ser una mezcla de compuestos con la estereoquímica R y S en donde la mezcla puede ser racémica, o la mezcla puede incluir una cantidad mayor de compuestos con la estereoquímica R comparada con la cantidad de compuestos con la estereoquímica S, o la mezcla puede incluir una mayor cantidad de compuestos con la estereoquímica S comparada con la cantidad de compuestos con la estereoquímica R. En tales formas de realización, las variables tienen los mismos significados que en cualquiera de las formas de realización de los compuestos de fórmula I.

15

En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IB:

20

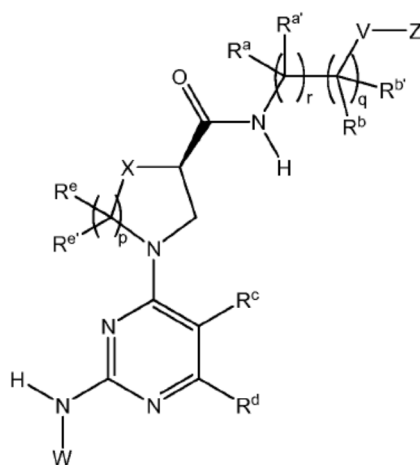


IB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

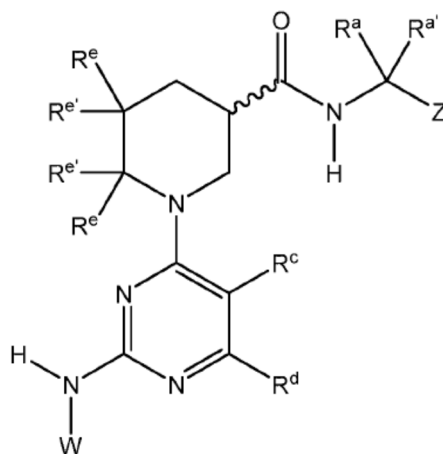
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula IC:



IC

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

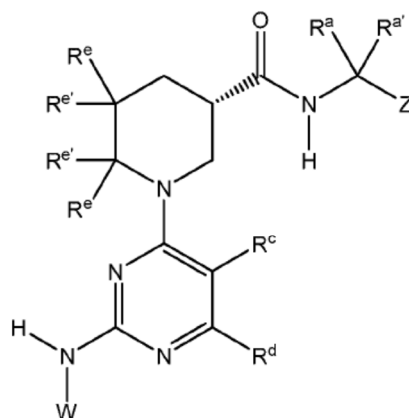
- 5 En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



II

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o una mezcla de los mismos, en donde el símbolo  indica que el átomo de carbono quiral al que el  está unido puede tener la estereoquímica R, la estereoquímica S, o puede ser una mezcla de compuestos con la estereoquímica R y S en donde la mezcla puede ser racémica, o la mezcla puede incluir una cantidad mayor de compuestos con la estereoquímica R comparado con la cantidad de compuestos con la estereoquímica S, o la mezcla puede incluir una mayor cantidad de compuestos con la estereoquímica S comparado con la cantidad de compuestos con la estereoquímica R.
- 15

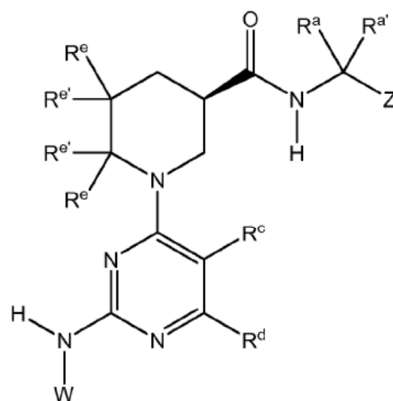
En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIA:



IIA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIB:



IIB

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas formas de realización, R^e y $R^{e'}$ se seleccionan independientemente de -H, o -CH₃. En algunas de tales formas de realización, R^e y $R^{e'}$ son ambos -H.

- 15 En algunas formas de realización, R^a y $R^{a'}$ se seleccionan independientemente de -H, o -CH₃. En algunas de tales formas de realización, R^a y $R^{a'}$ son ambos -H.

- En algunas formas de realización, R^a y $R^{a'}$ se unen junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo, butilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas de tales formas de realización, R^a y $R^{a'}$ se unen junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo ciclopropilo.

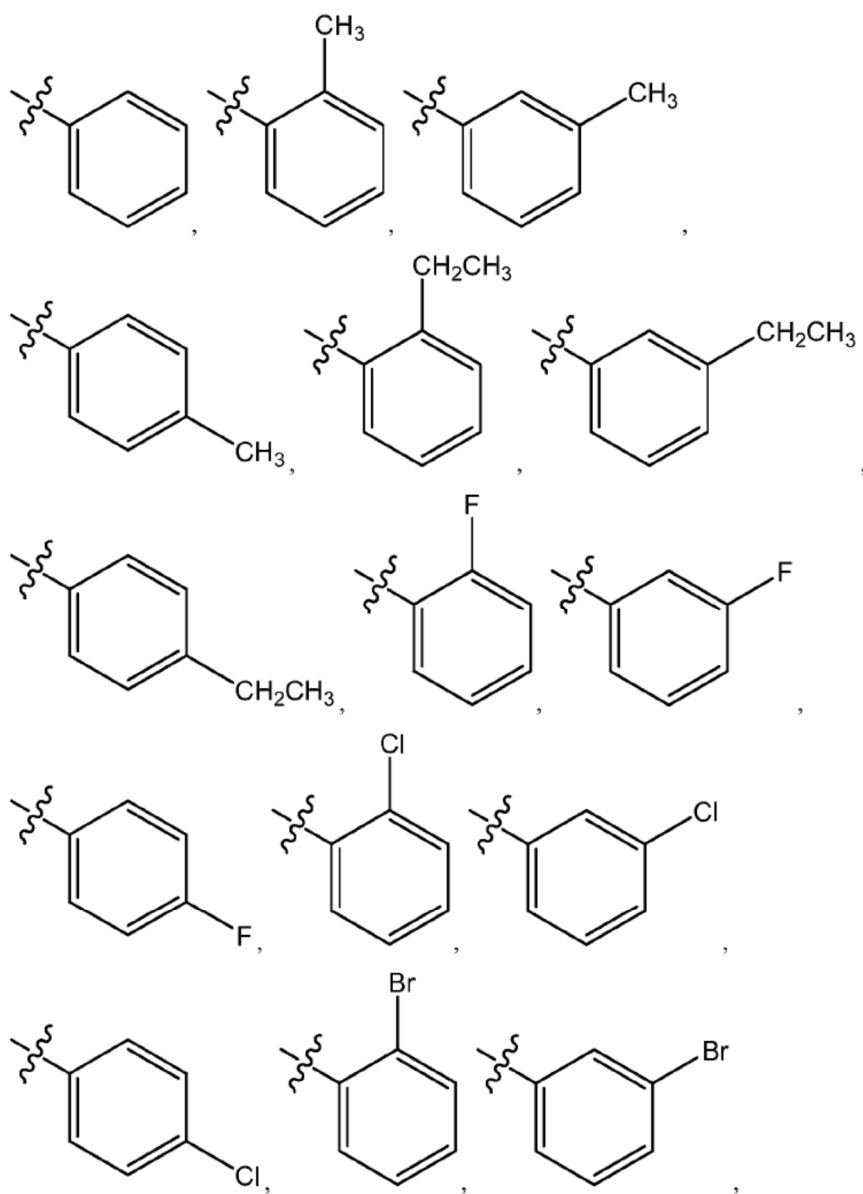
- En algunas formas de realización, R^c se selecciona de -H, o -CH₃. En algunas de tales formas de realización, R^c es -H.

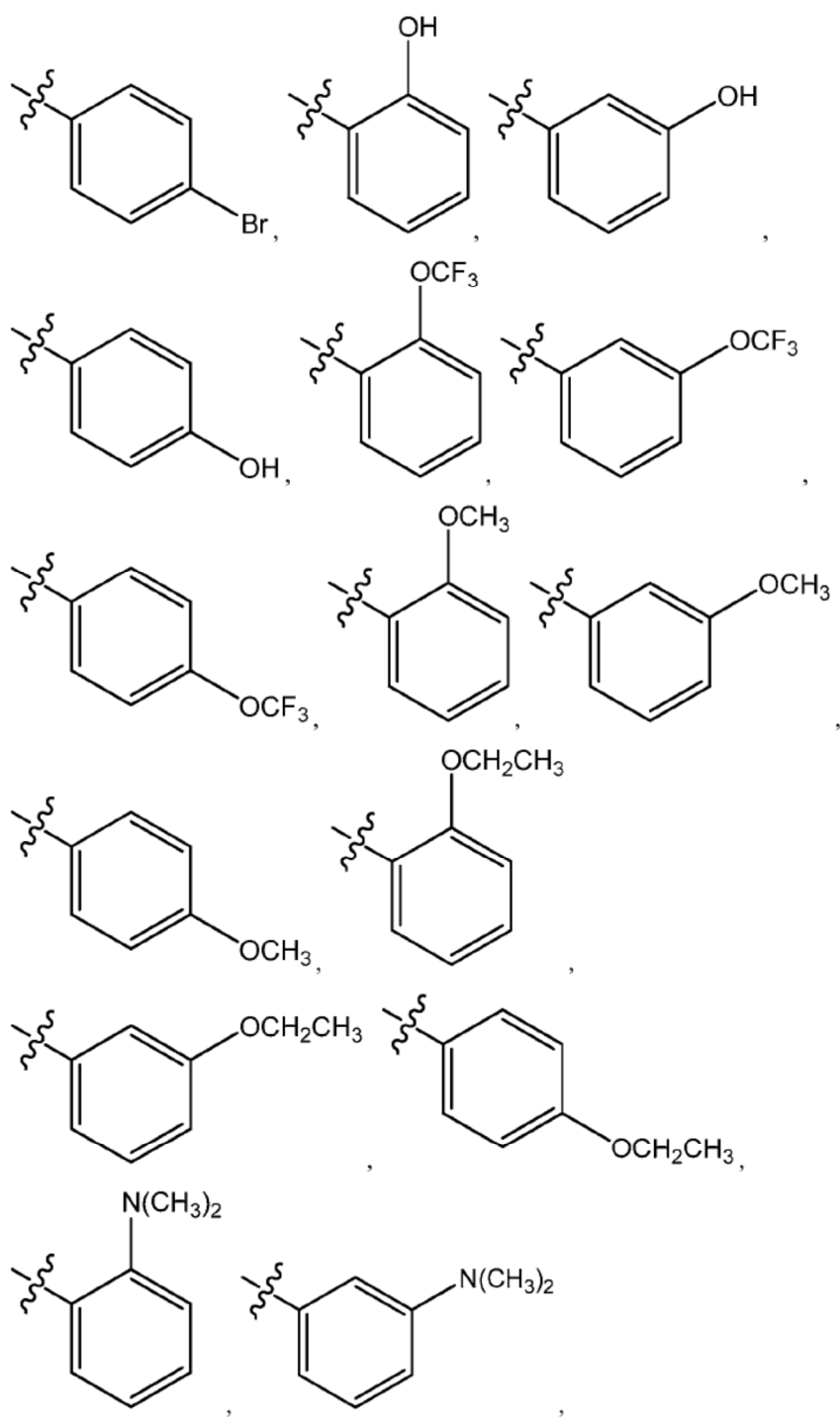
- 25 En algunas formas de realización, R^d se selecciona de -H, o -CH₃. En algunas de tales formas de realización, R^d es -H.

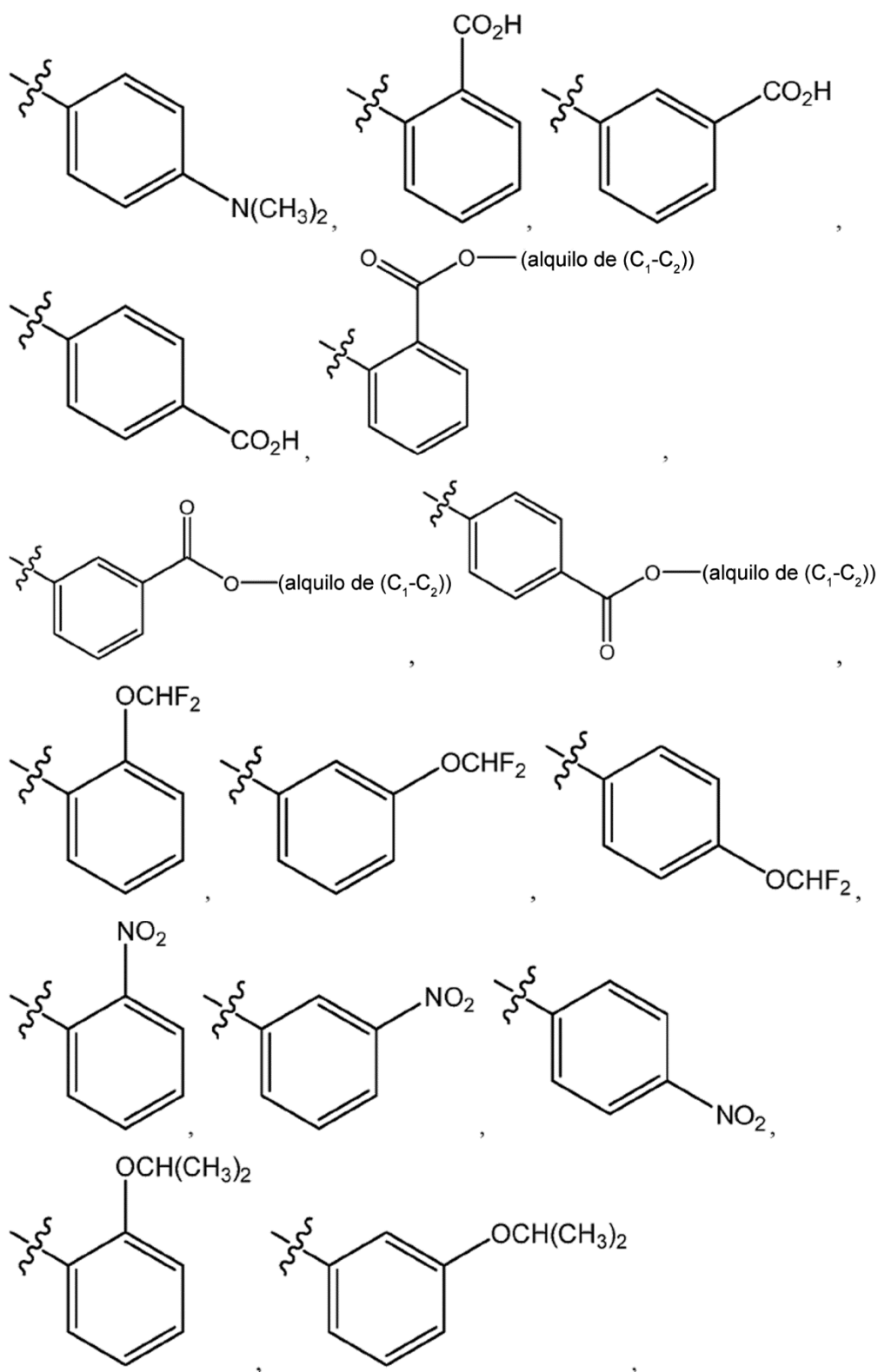
- En algunas formas de realización, Z es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, piridacinilo, piracinilo, indazolilo, isotiazolilo, u oxazolilo, sin sustituir o sustituido.

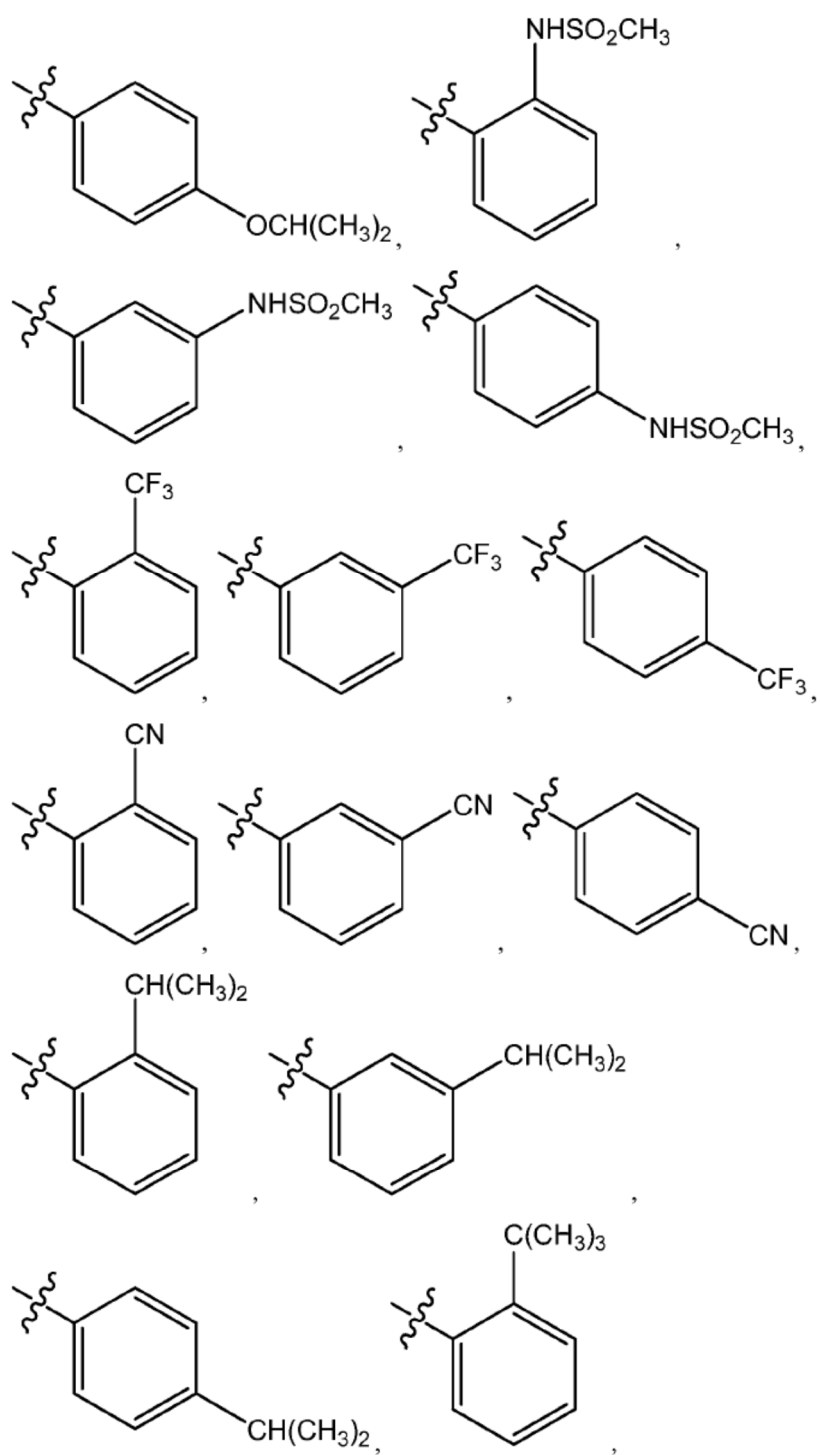
- En algunas formas de realización, Z es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo o 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, sin sustituir o sustituido. En algunas de tales

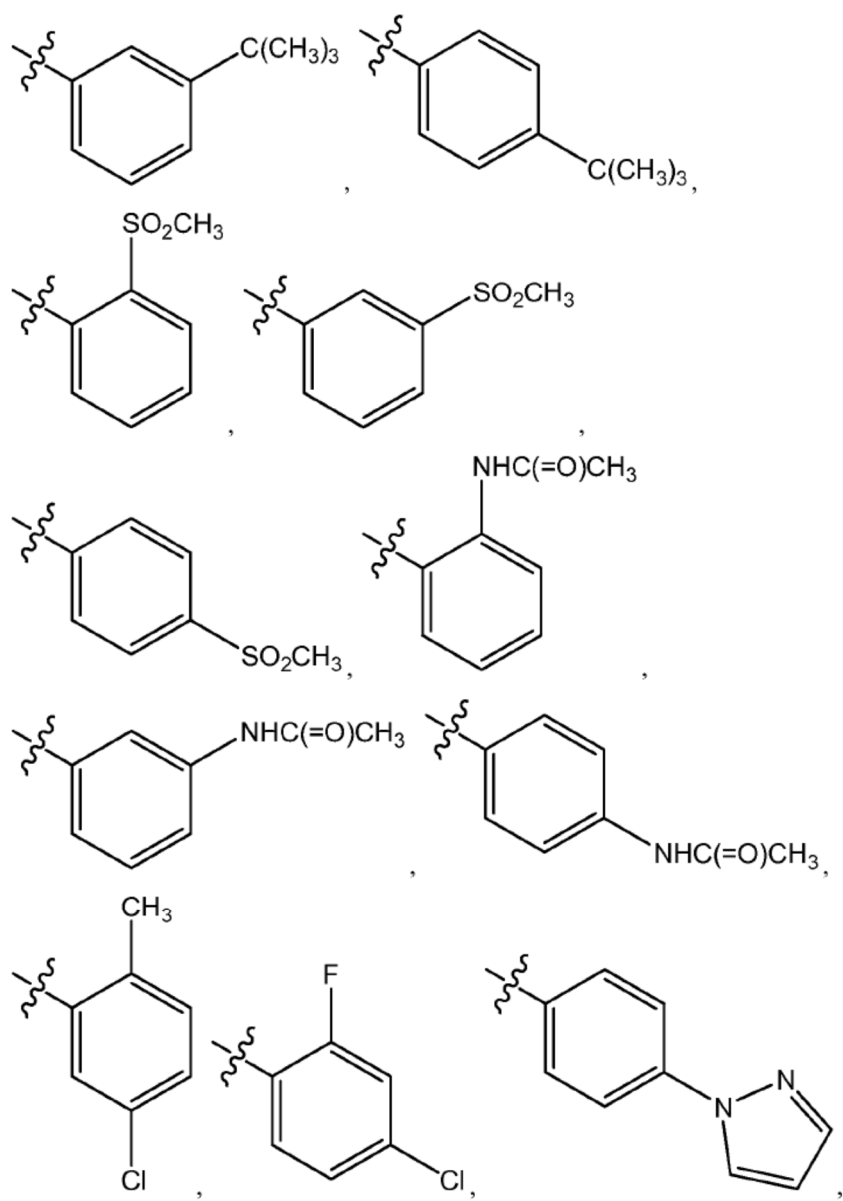
formas de realización, Z es un fenilo sin sustituir o sustituido. En aún otras de tales formas de realización Z se selecciona de

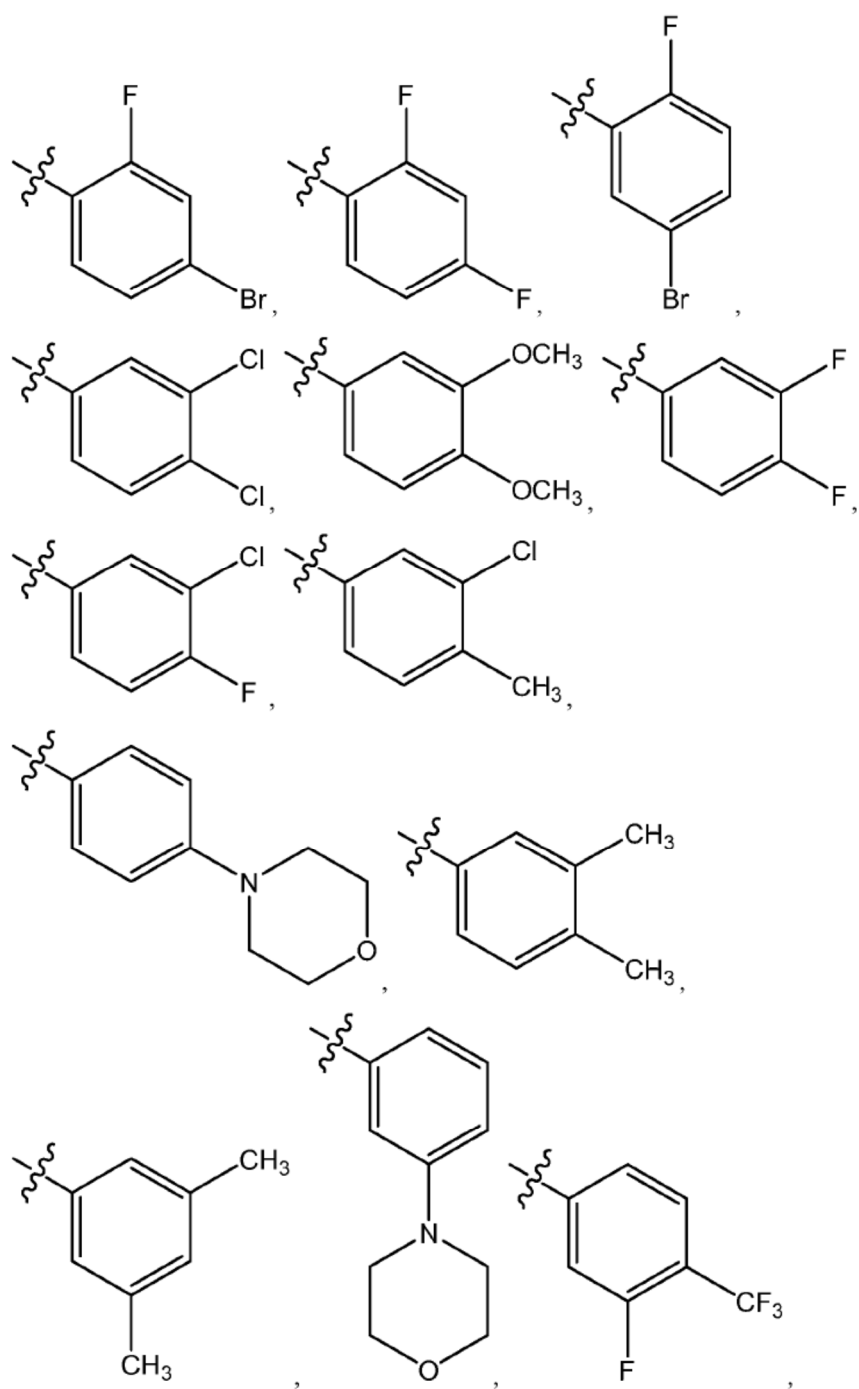


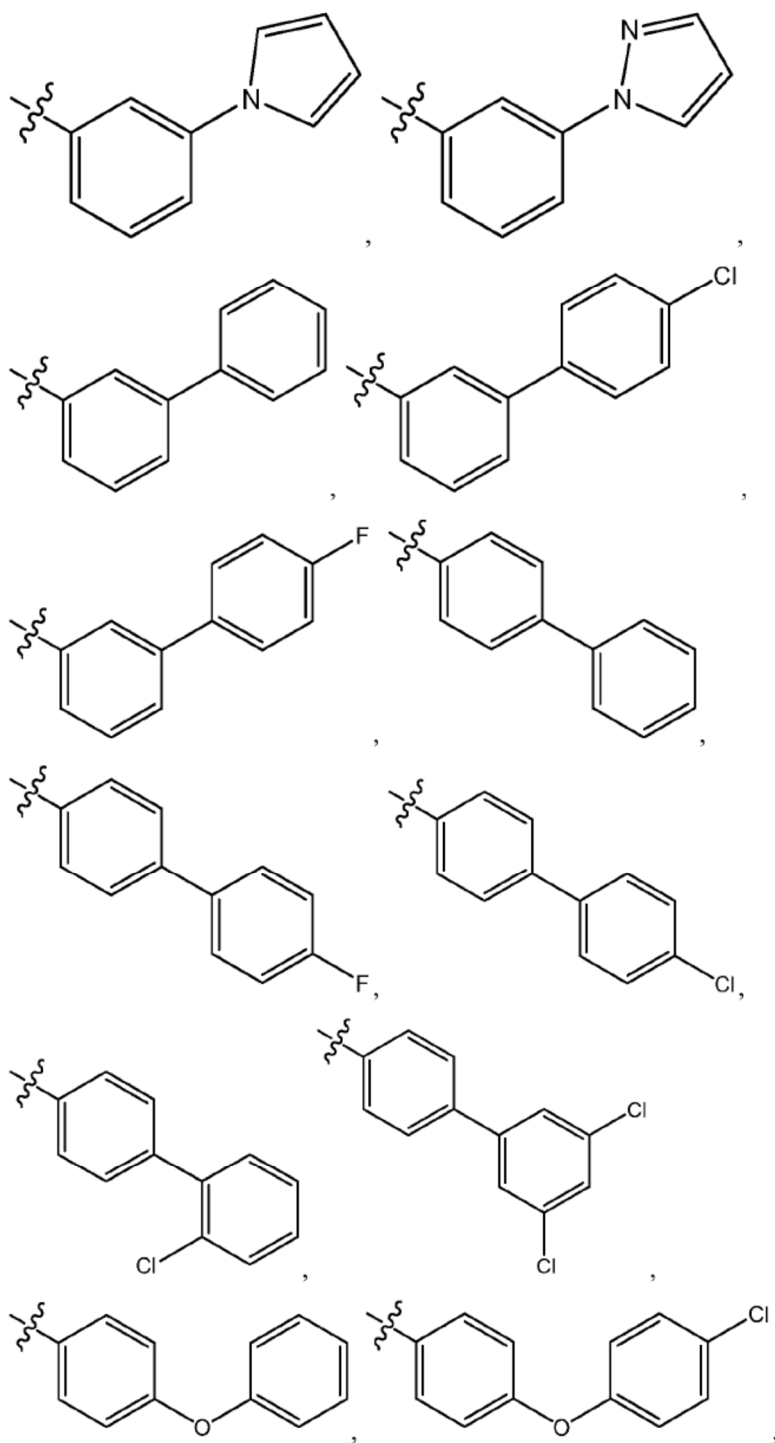


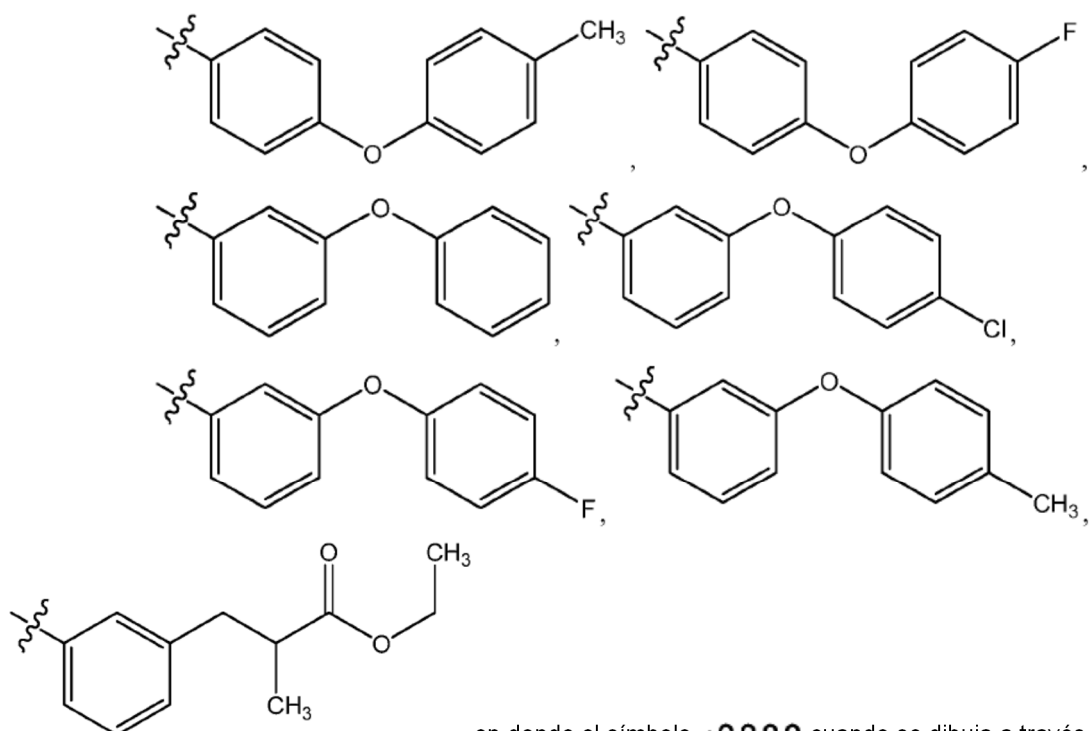






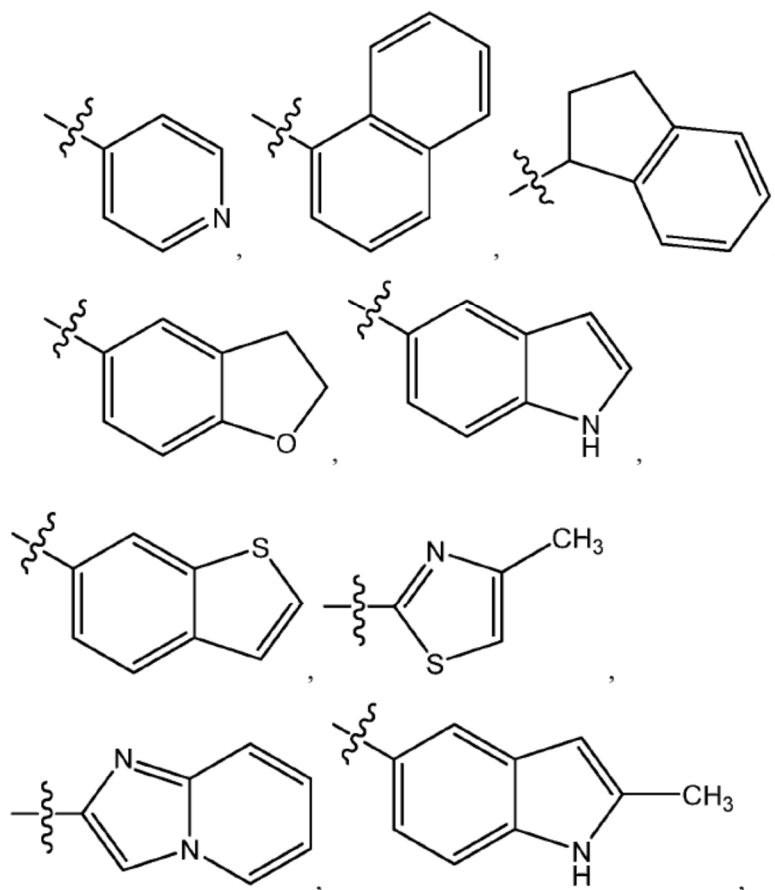


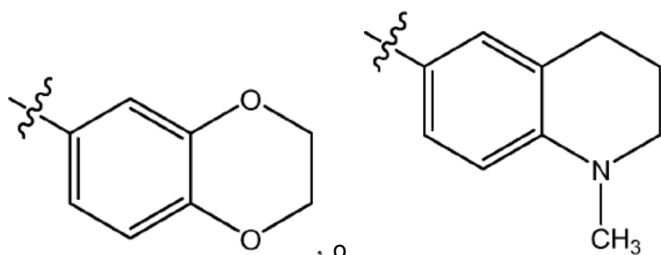




o en donde el símbolo  cuando se dibuja a través de un enlace indica el punto de unión al resto de la molécula.

5 En algunas formas de realización, Z se selecciona de





, o CH_3 en donde el símbolo  cuando se dibuja a través de un enlace indica el punto de unión al resto de la molécula.

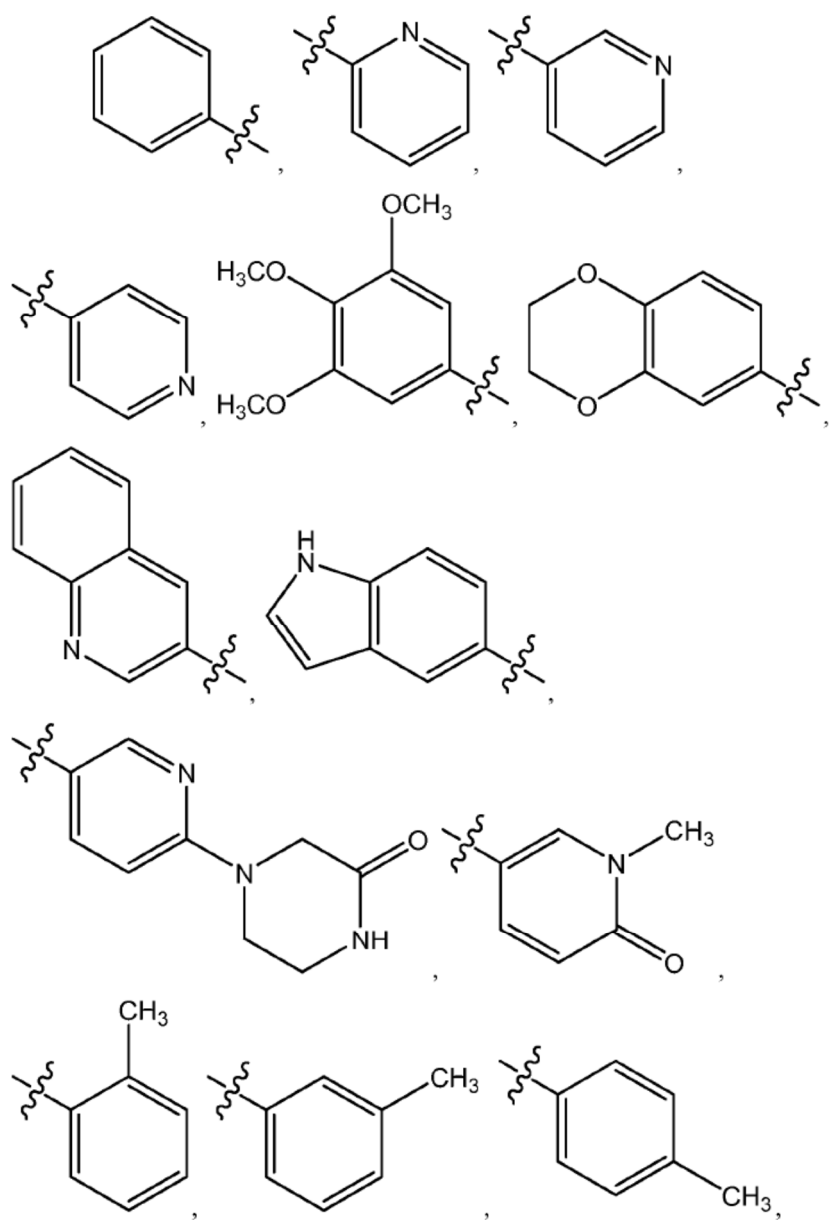
5 En algunas formas de realización, Z está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de -Z' o -OZ'. En algunas de tales formas de realización, Z es fenilo y Z' es un fenilo opcionalmente sustituido.

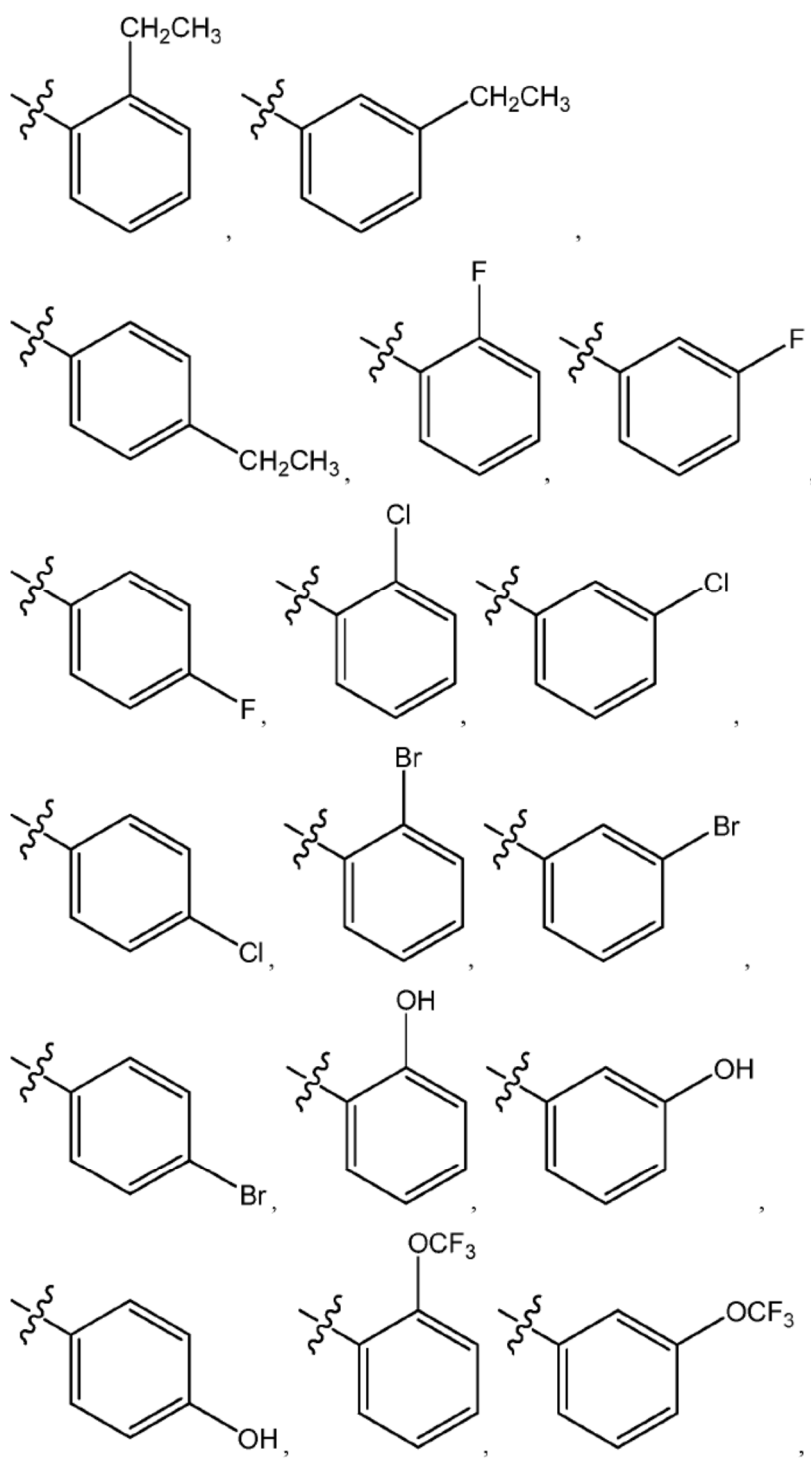
10 En algunas formas de realización, W es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, isoindolin-1-onilo, indolinilo, pirazolilo, piridinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, piridacinilo, piracinilo, indazolilo, isotiazolilo, u oxazolilo, sin sustituir o sustituido.

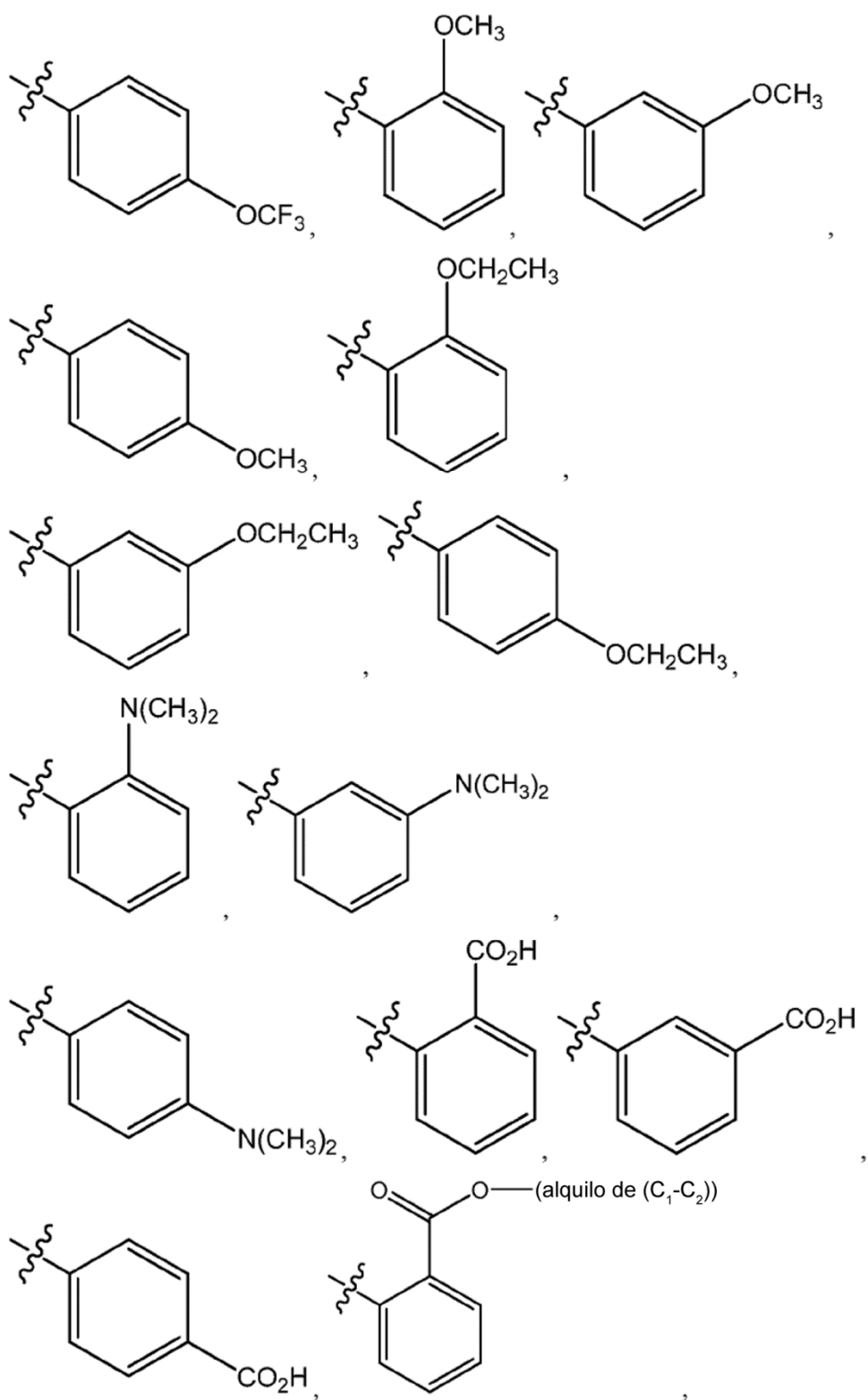
15 En algunas formas de realización, W es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, isoindolin-1-onilo, indolinilo, pirazolilo, piridinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, o 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, sin sustituir o sustituido.

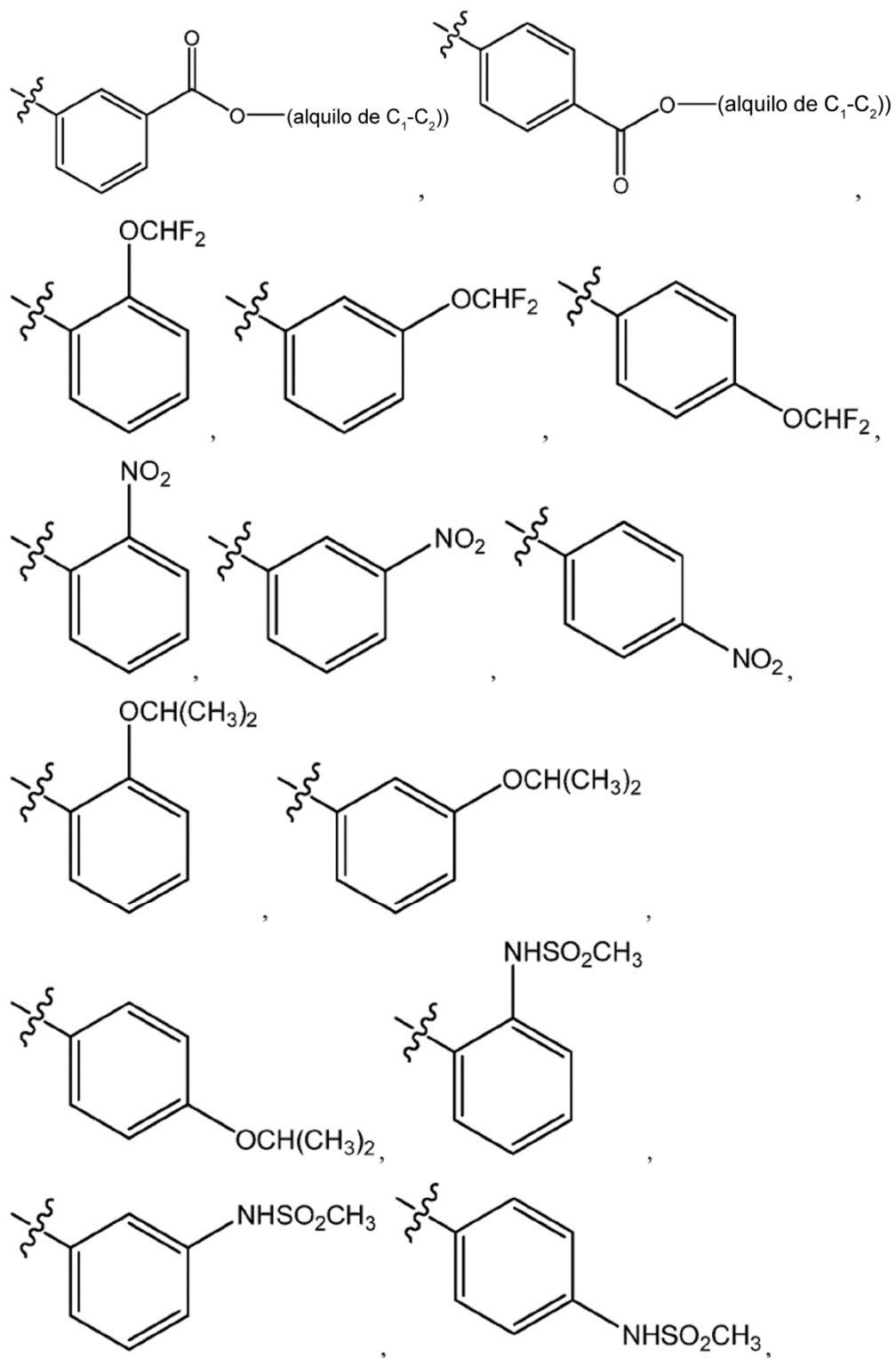
20 En algunas formas de realización, W es un fenilo, piridilo, indolilo, isoindolin-1-onilo, indolinilo, pirazolilo, piridinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, o 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, sin sustituir o sustituido. En algunas de tales formas de realización, W es un fenilo sin sustituir o sustituido.

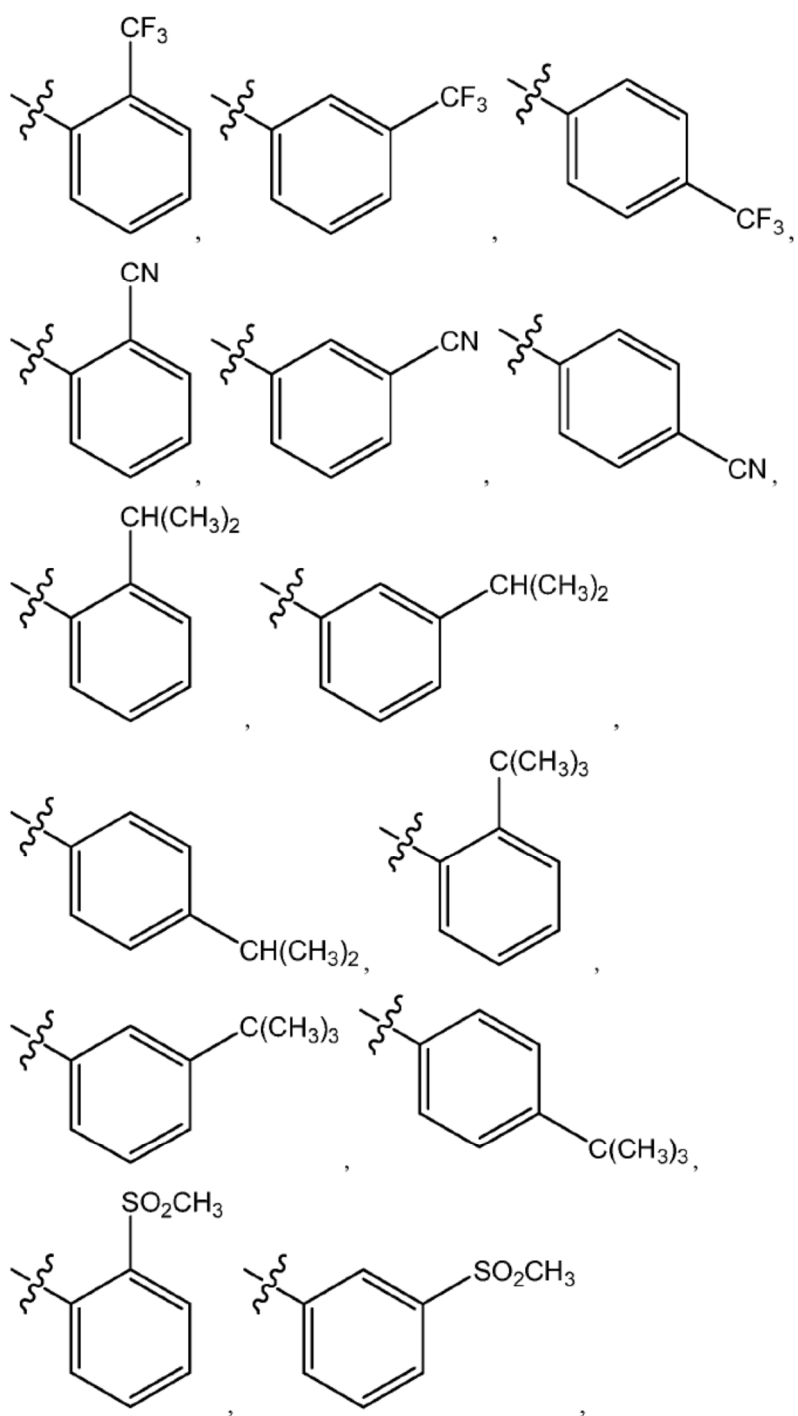
En algunas formas de realización W se selecciona de

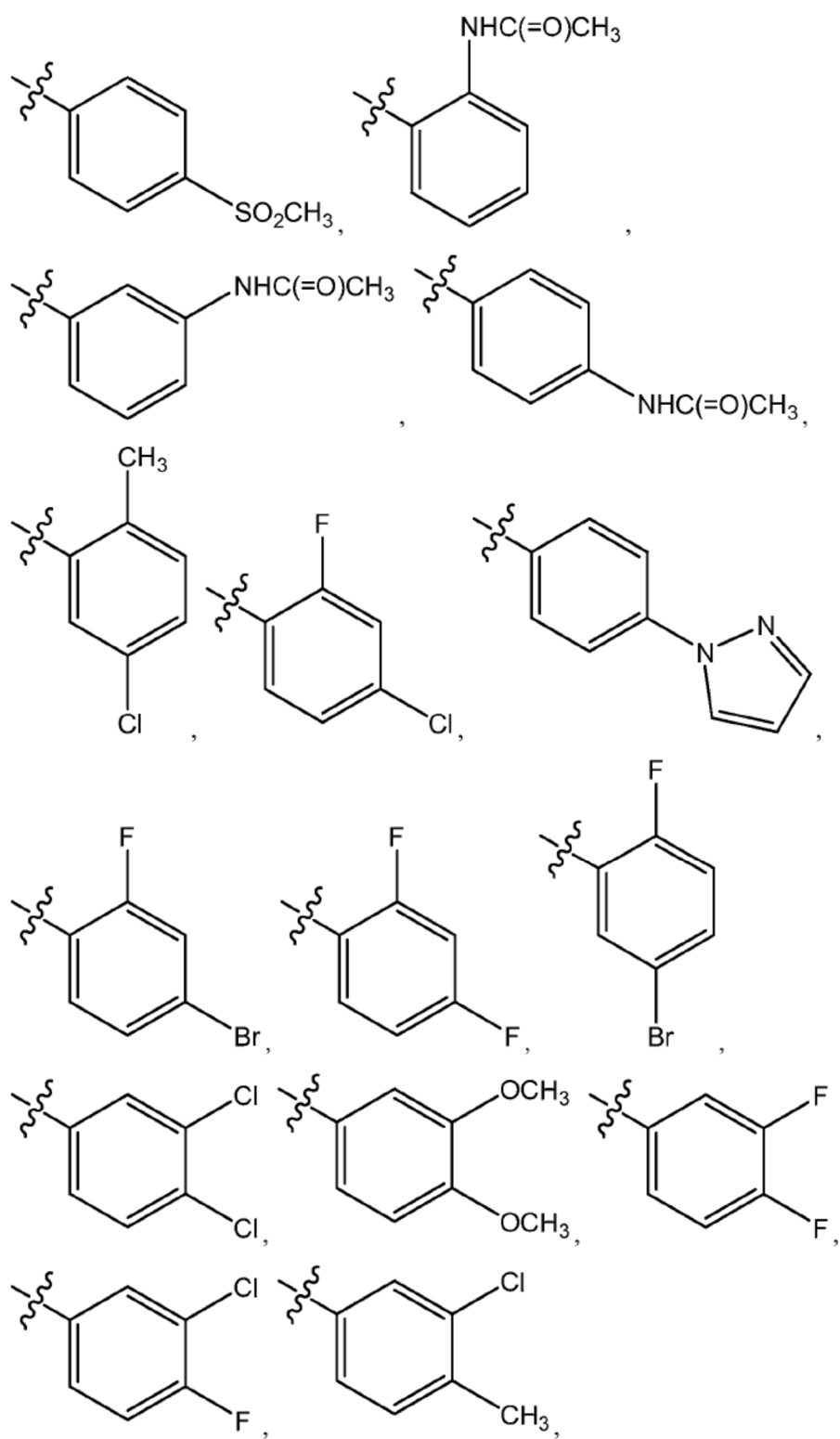


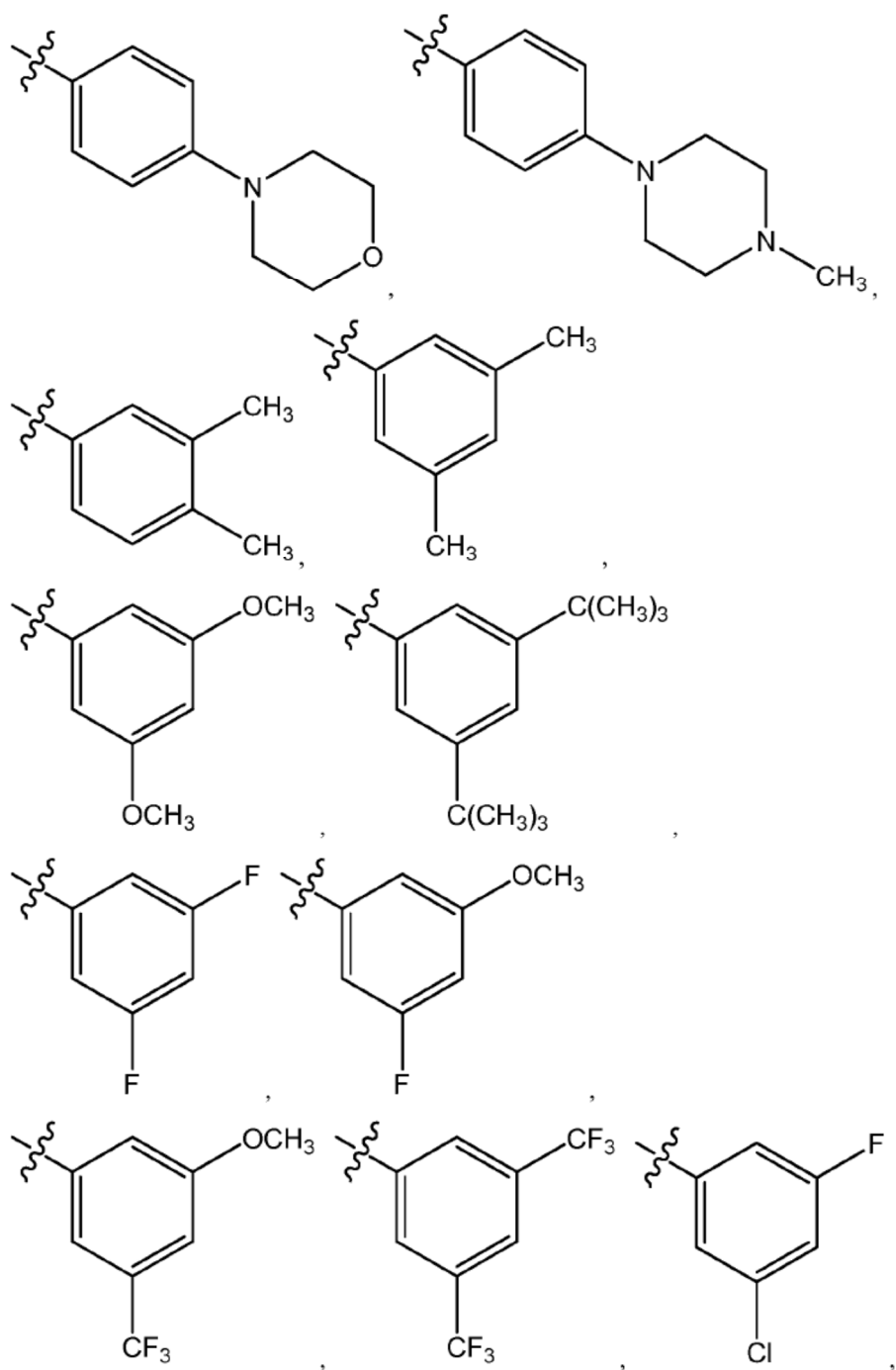


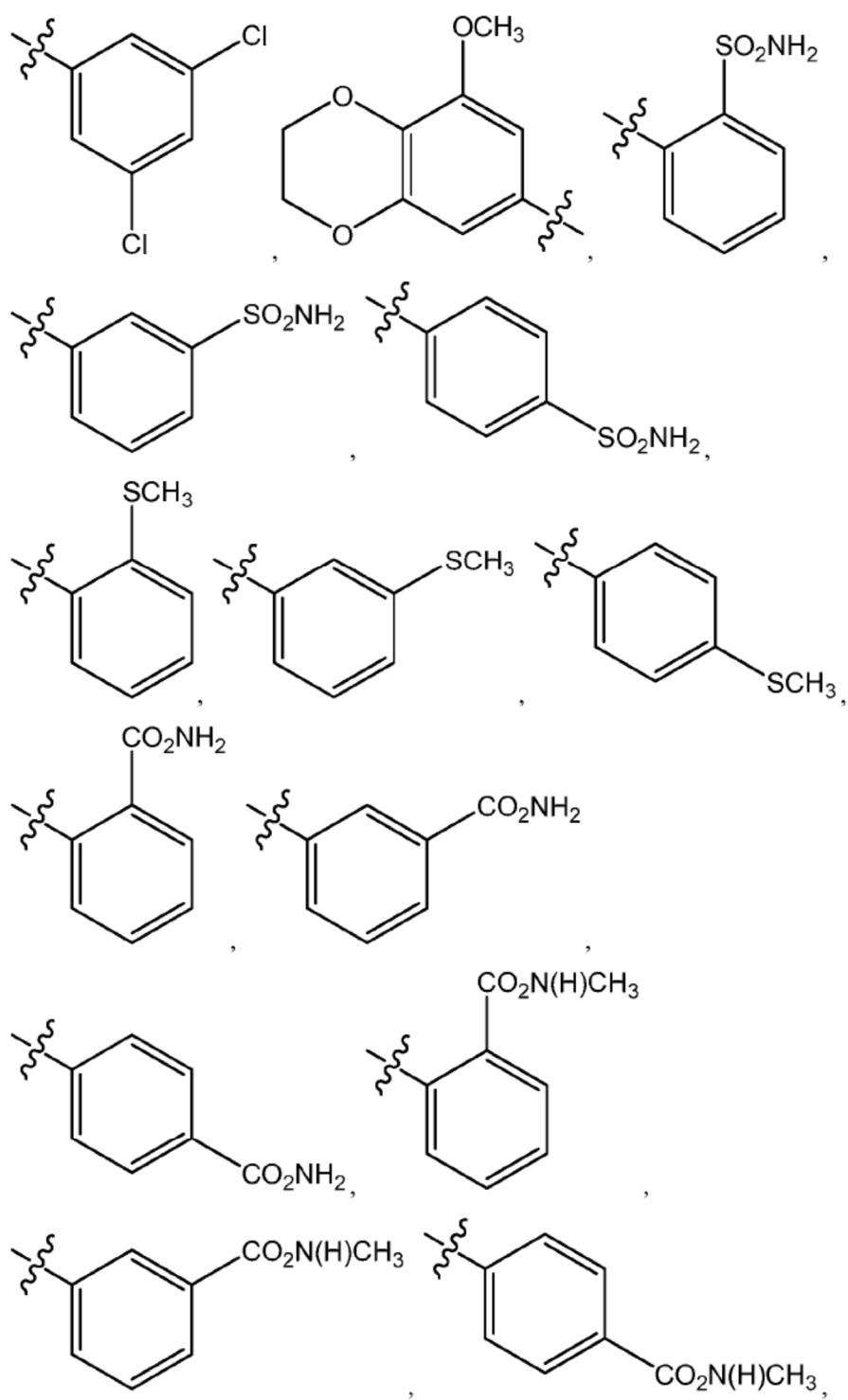


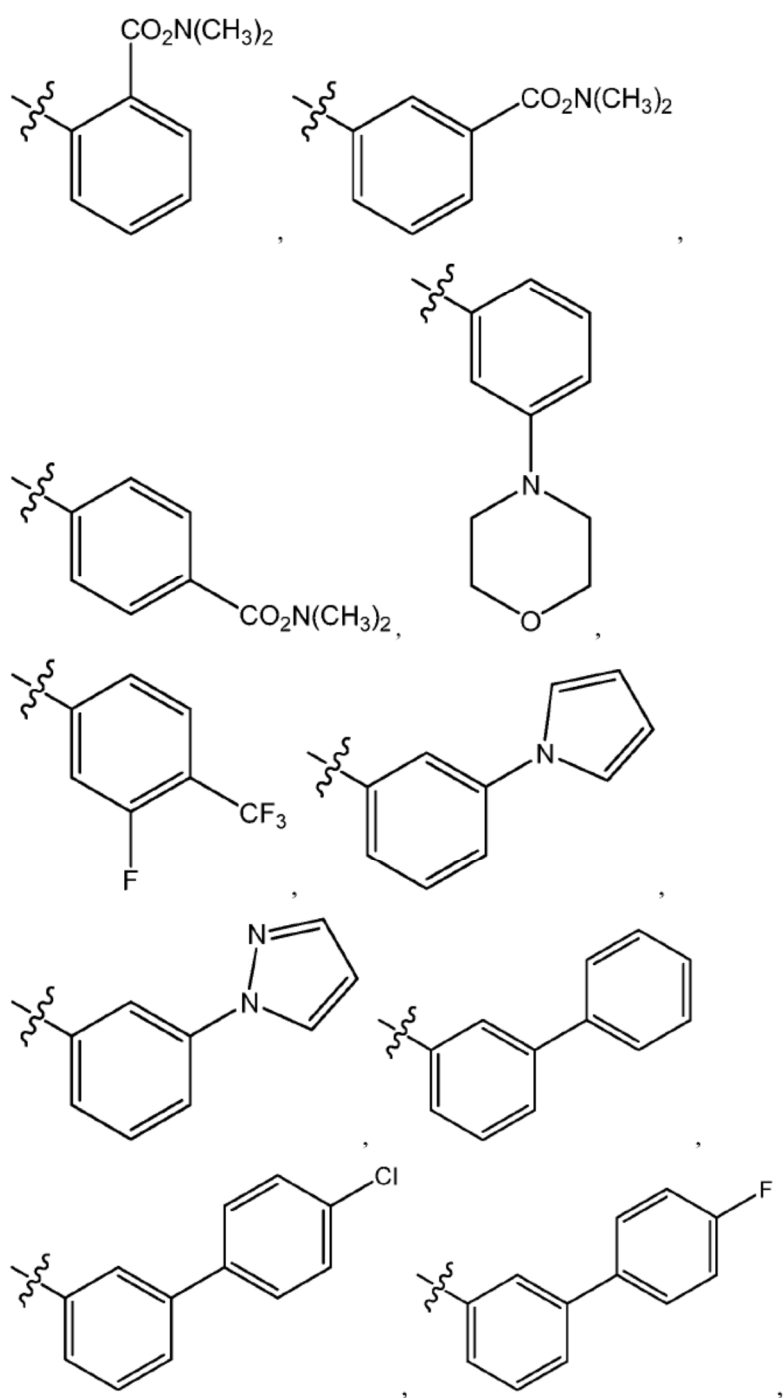


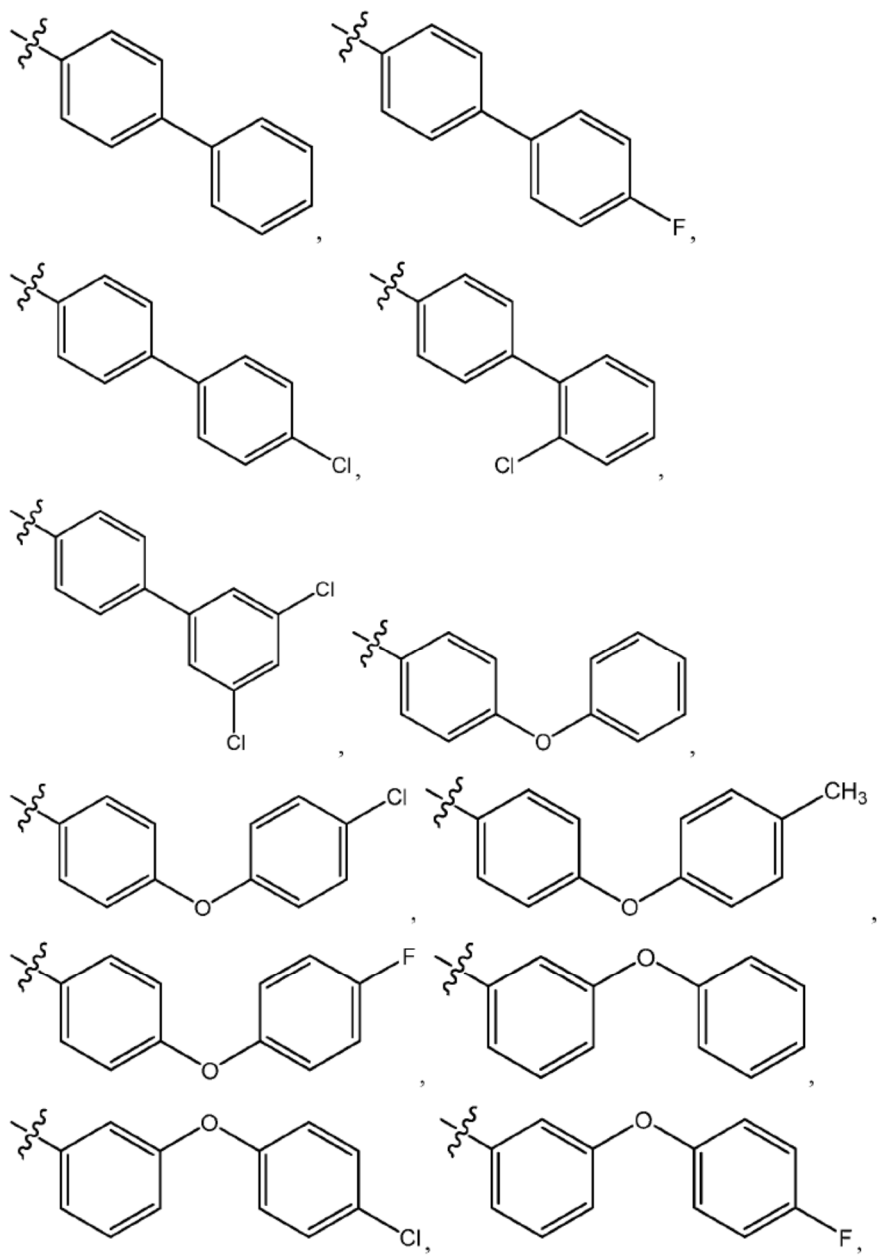


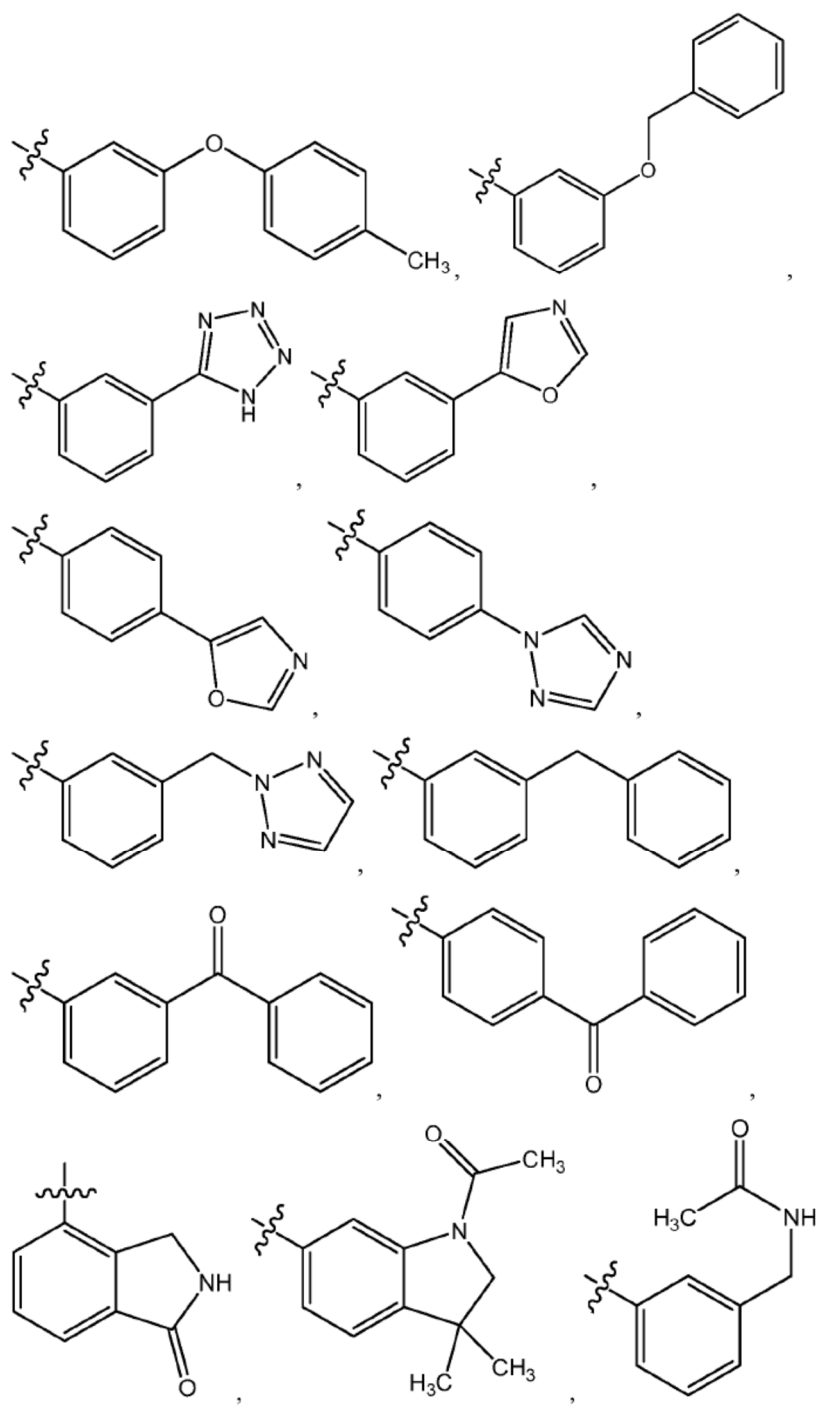


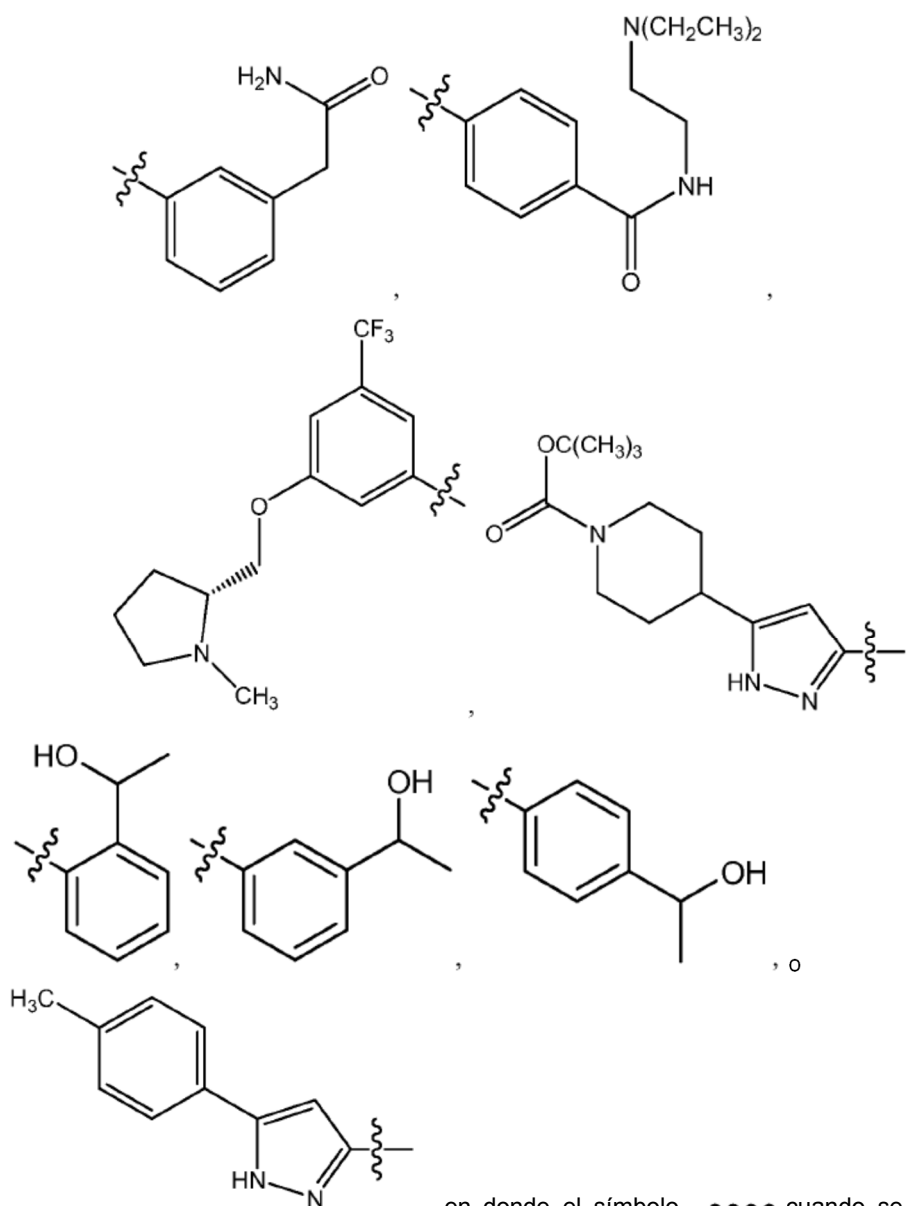












en donde el símbolo  cuando se dibuja a través de un enlace indica el punto de unión al resto de la molécula.

5

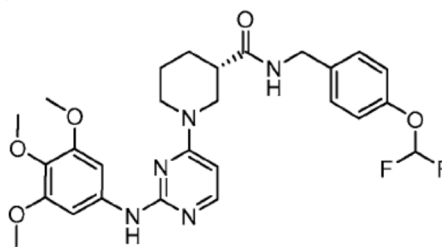
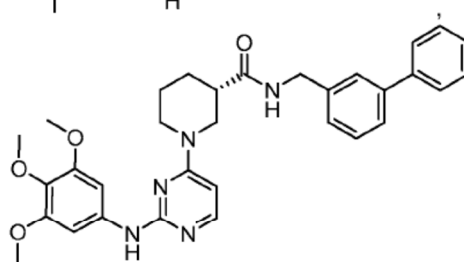
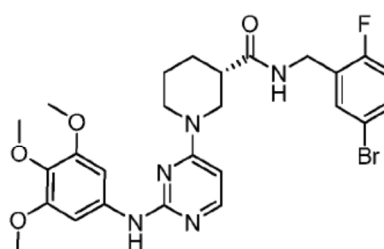
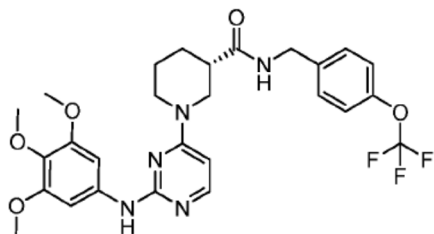
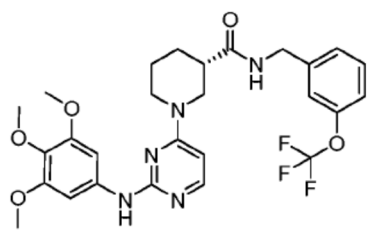
En algunas formas de realización, W está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de -W', -O-W', -CH₂-W', N(H)-W', -O-CH₂-W' o -C(=O)-W'.

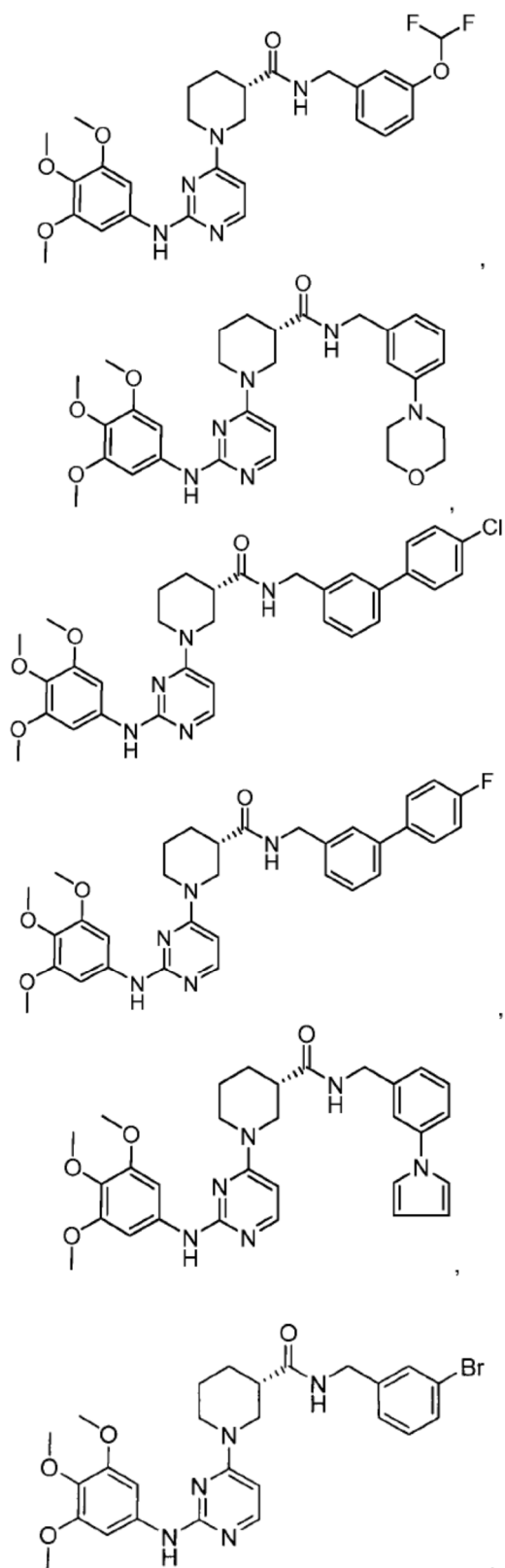
10

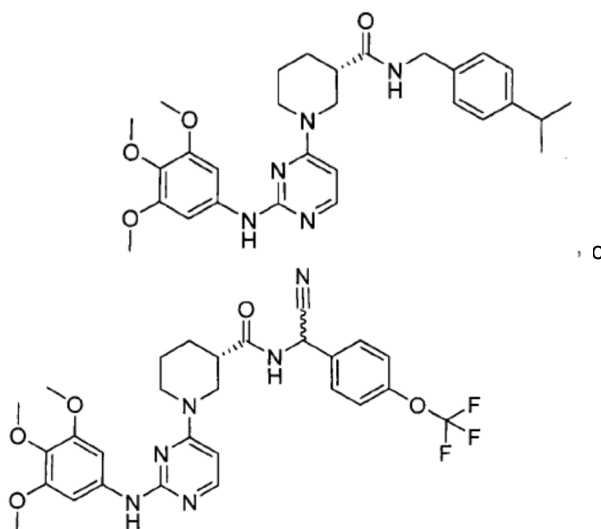
En algunas formas de realización, W es un fenilo sustituido con al menos un grupo -O-alquilo de (C₁-C₆) tal como un grupo -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ o -OC(CH₃)₃. En algunas de tales formas de realización W es un fenilo sustituido con al menos dos grupos -O-alquilo de (C₁-C₆) que pueden ser iguales o diferentes. En aún formas de realización adicionales, W es un fenilo sustituido con al menos tres grupos -O-alquilo de (C₁-C₆) que pueden ser iguales o diferentes.

15

En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona de







mismo.

o una sal farmacéuticamente aceptable del

- 5 En algunas formas de realización, el compuesto es una sal. Tales sales pueden ser anhídras o estar asociadas con agua como un hidrato.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen al menos un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las formas de
10 realización descritas en el presente documento. En algunas de tales formas de realización, el compuesto está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento del cáncer.

Además se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen al menos un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de materia de cualquiera de las formas de
15 realización descritas en el presente documento en combinación con al menos un compuesto adicional tal como un agente citotóxico o un compuesto que inhibe otra quinasa.

Se divulga un método de tratar cáncer. Tales métodos típicamente incluyen administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de formas de realización o una composición farmacéutica que incluye
20 cualquiera de los compuestos de cualquiera de las formas de realización. En algunas de tales formas de realización, el sujeto tiene un cáncer que expresa una proteína de fusión, mutación puntual o sobreexpresión de ALK. En otras de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK o la proteína de fusión NPM-ALK. En algunas formas de realización, el sujeto es un paciente de cáncer humano, y el cáncer se
25 selecciona de adenocarcinoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, mesotelioma, melanoma, glioblastoma, linfomas difusos de células B grandes, histiocitosis sistémica, o tumores miofibroblásticos inflamatorios. En algunas de tales formas de realización, el cáncer es carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC).

Se divulga un método de tratar una afección donde se desea inhibir la actividad ALK. Tales métodos típicamente incluyen administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las formas de realización o
30 una composición que incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización.

En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización se usa en la preparación de un medicamento. En algunas de tales formas de realización, el medicamento es para su uso en tratar cáncer. En
35 algunas de tales formas de realización, un medicamento es para su uso en inhibir ALK. En aún otra de tales formas de realización, el medicamento es para su uso en tratar un cáncer que expresa una proteína de fusión de ALK. En algunas de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK o la proteína de fusión NPM-ALK. En algunas de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK. En otras de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión NPM-ALK.

En algunas de tales formas de realización, se proporciona un compuesto o formulación farmacéutica de cualquiera de las formas de realización para su uso en tratar cáncer. En algunas de tales formas de realización, el cáncer
40 expresa una proteína de fusión de ALK. En algunas de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK o la proteína de fusión NPM-ALK. En algunas de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK. En otras de tales formas de realización, la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión NPM-ALK. En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto o formulación farmacéutica de cualquiera de las formas de realización para su uso en tratar cáncer y el cáncer se
45 selecciona de adenocarcinoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer

colorrectal, linfoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, mesotelioma, melanoma, glioblastoma, linfomas difusos de células B grandes, histiocitosis sistémica, o tumores miofibroblásticos inflamatorios. En algunas de tales formas de realización, el cáncer es carcinoma de pulmón no microcítico (NSCLC). En aún otras formas de realización, se proporciona un compuesto o formulación farmacéutica de cualquiera de las formas de realización para su uso en inhibir ALK o para su uso en tratar una enfermedad o afección en donde se desea la inhibición de ALK.

Se divulga un método de tratar un trastorno relacionado con proliferación en un mamífero en necesidad de ello. Tales métodos incluyen administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende el compuesto. Otra forma de realización de la invención comprende tratar crecimiento anormal de células administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica de la invención a un sujeto en necesidad de ello. En algunas formas de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización o una composición farmacéutica de la invención para tratar crecimiento celular anormal. El crecimiento celular anormal puede ser un crecimiento benigno o un crecimiento maligno. En particular, el crecimiento celular anormal puede ser un carcinoma, sarcoma, linfoma, o leucemia. En una forma de realización de este método, el crecimiento celular anormal es un cáncer, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma de la hipófisis, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. El método divulgado también comprende tratar un paciente que tiene cáncer en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer esofágico, cáncer de riñón, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de la vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, sarcoma, cáncer de estómago, colangiocarcinoma, mesotelioma, o cáncer de próstata. En otra forma de realización de dicho método, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero no limitada a, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restenosis.

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen el paso de asociar el principio activo con el soporte que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme y estrechamente el principio activo con un soporte líquido o un soporte sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, tabletas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones que se pretenden para uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el aparato digestivo y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir por las técnicas descritas en las patentes en EE UU No. 4.256.108, 4.160.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas duras de gelatina en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, vaselina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezclas con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes puede ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato sorbitano de polioxietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleaginosas se pueden formular resuspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco, o en una vaselina líquida, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tal como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o una vaselina líquida, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitano y polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando esos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes adecuados que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles, estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- y diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura normal pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Como se usa en el presente documento, aplicación tópica también se pretende que incluya el uso de colutorios y gárgaras.

Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir varios trastornos relacionados con quinasas. Por tanto, se divulgan métodos para tratar o prevenir tales trastornos. Se divulga un método para tratar un trastorno mediado por quinasas en un sujeto que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la invención o una composición farmacéutica al sujeto. En algunas formas de realización, el sujeto es un mamífero, y en algunas de tales formas de realización es un ser humano. En algunas formas de realización el trastorno está medido por IGF-1R, receptor de insulina, ALK KDR, Tie2, EGFR, PKA, PKB, PKC, FKHR, TSC1/2, SGK, LCK, BTK, Erk, MSK, MK2, MSK, p38, P70S6K, PIM1, PIM2, ROCK2, GSK3, o un complejo CDK. En algunas de tales formas de realización, el trastorno está mediado por ALK. En algunas de tales formas de realización, la administración del compuesto o composición farmacéutica produce la inhibición selectiva

de ALK. En algunas formas de realización, el trastorno es cáncer. Por tanto, se divulgan métodos para tratar o prevenir estados de enfermedad mediados por ALK, tal como cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer es un tumor tal como un tumor sólido.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar trastornos proliferativos. Además se divulgan métodos para tratar tales trastornos proliferativos en un sujeto. Tales métodos incluyen administrar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las formas de realización. En algunas formas de realización, el sujeto es un mamífero. En algunas formas de realización, el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización, el trastorno relacionado con proliferación es crecimiento celular anormal. En otras formas de realización, el trastorno es inflamación o un trastorno relacionado con inflamación. En aún otras formas de realización, el trastorno es una enfermedad metabólica tal como diabetes. En aún otras formas de realización, el trastorno es cáncer. En algunas de tales formas de realización, el cáncer es un tumor sólido.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de cualquiera de las formas de realización o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo en el tratamiento o prevención agudo o crónico de un cáncer u otra enfermedad o afección variará con la naturaleza y agresividad de la afección, y la ruta por la que se administra el principio activo. La dosis, y en algunos casos la frecuencia de dosis, también variará según la afección que se va a tratar, la edad, peso corporal, y respuesta del paciente individual. Las pautas de dosis adecuadas las pueden seleccionar fácilmente los expertos en la materia con la consideración debida a tales factores. En una forma de realización, la dosis administrada depende del compuesto específico que se va a usar, y el peso y estado del paciente. En general, la dosis al día está en el intervalo desde aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 1 a 25 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 mg/kg. Para el tratamiento de seres humanos que tienen cáncer, desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 g al día se administra en aproximadamente de una a cuatro divisiones al día, preferiblemente de 10 mg a 12 g al día, más preferiblemente de 40 mg a 500 mg al día. En una forma de realización los compuestos de la invención se administran de 40 mg a 500 mg al día en aproximadamente de una a cuatro divisiones al día. Además, la dosis diaria recomendada se puede administrar en ciclos como agentes únicos o en combinación con otros agentes terapéuticos. En una forma de realización, la dosis diaria se administra en una dosis única o en dosis igualmente divididas. En una forma de realización relacionada, la dosis diaria recomendada se puede administrar una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana o cinco veces a la semana.

Los compuestos de la invención se pueden administrar para proporcionar distribución sistémica del compuesto en el paciente. Por tanto, en algunas formas de realización, los compuestos de la invención se administran para producir un efecto sistémico en el cuerpo.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente a un sitio afectado por una afección como, por ejemplo, en el tratamiento de un área accesible de la piel o un cáncer de esófago.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención se puede administrar a través de administración oral, a través de mucosa (incluyendo sublingual, yugal, rectal, nasal, o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección embolada, intraarterial, o intravenosa), transdérmica o tópica. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se administran mediante administración a través de mucosa (incluyendo sublingual, yugal, rectal, nasal, o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección embolada, intraarterial, o intravenosa), transdérmica o tópica. En otras formas de realización, los compuestos de la invención se administran a través de administración oral. En aún otras formas de realización, los compuestos de la invención no se administran a través de administración oral.

Diferentes cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser aplicables para diferentes afecciones, como sabrán fácilmente los expertos en la materia. Similarmente, cantidades suficientes para tratar o prevenir tales afecciones, pero insuficientes para producir, o suficientes para reducir, efectos secundarios asociados con terapias convencionales, también están abarcadas por las cantidades de dosificación y programas de frecuencia de dosis descritas anteriormente.

Algunos métodos divulgados en el presente documento comprenden la administración de un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional (es decir, un agente terapéutico diferente de un compuesto de la invención). Por tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con al menos otro agente terapéutico. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no están limitados a, antibióticos, agente antieméticos, antidepresivos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos, agentes antivirales, agentes citotóxicos, y otros agentes anticancerosos, agentes inmunomoduladores, alfa-interferones, β -interferones, agentes alquilantes, hormonas y citoquinas. En una forma de realización, la invención abarca la administración de un agente terapéutico adicional que demuestra actividad anticancerosa. En otra forma de realización, se administra un agente terapéutico adicional que demuestra actividad citotóxica a un sujeto tal como un paciente de cáncer.

Los compuestos de la invención y el otro agente terapéutico pueden actuar aditivamente o, preferiblemente, sinérgicamente. En algunas formas de realización, una composición que comprende un compuesto de la invención se administra al mismo tiempo que la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición o puede estar en una composición diferente de la que comprende el compuesto de la invención. En otras formas de realización, un compuesto de la invención se administra antes que, o posterior a, la administración de otro agente terapéutico. En aún otras formas de realización, un compuesto de la invención se administra a un paciente que no se ha sometido previamente o no está sometido actualmente a tratamiento con otro agente terapéutico. Un compuesto de la invención se puede administrar a un sujeto que ha tenido, está actualmente sometido, o está programado que reciba terapia de radiación. En algunas de tales formas de realización, el sujeto es un paciente de cáncer.

Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente a tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden dar como una única composición. La frase "coterapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, se pretende que abarque la administración de cada agente de una manera secuencial en una pauta que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y se pretende asimismo que abarque la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en un única cápsula que tiene una proporción fija de estos principios activos o en cápsulas múltiples, separadas para cada agente. Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales que conocen los expertos en la materia en la prevención o tratamiento de neoplasia, tal como terapia de radiación o con agentes citostáticos o citotóxicos.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en los intervalos de dosis aceptados. Los compuestos de cualquiera de las formas de realización descritos en el presente documento también se pueden administrar secuencialmente con agentes anticancerosos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración ya que los compuestos de la invención se pueden administrar bien antes, simultáneamente con, o después de la administración de un agente anticanceroso o citotóxico conocido.

Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se pueden seleccionar para el tratamiento de neoplasia por quimioterapia de fármacos de combinación. Tales agentes antineoplásicos están en varias categorías principales, es decir, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes miscelánea.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que se puede usar en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidores de timidilato sintasa. Los agentes antineoplásicos antimetabolitos se pueden seleccionar de, pero no están limitados, el grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentil citosina, fosfato estearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, dideoxicitidina, dideoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropil pirrolicina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de tirosinas quinasas, UFT de Taiho, y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que se puede usar en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Los antineoplásicos de tipo alquilante adecuados se pueden seleccionar de, pero no están limitados a, el grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldofosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestabucilo, budotitana, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoin-139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, de CL-286558 American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(Myrr)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, ITI E09, elmustina, FCE-24517 Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoin, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino, y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que se puede usar en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados se pueden seleccionar de, pero no están limitados a, el grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, acinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de

Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicin-A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kzasamicina, kesarirodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoenactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomycin, pilatina, pirarubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpenecina, trazina, tricozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi, y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que se puede usar en combinación con compuestos de la presente invención consiste en una familia miscelánea de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interaccionan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados de, pero no limitados a, el grupo que consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotech, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, amfetinila, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, afidicolina glicinato, asparraginas, Avarol, bacarina, batracilina, benfluron, benzotript, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, Vestar boro-10, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, dolsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clafenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbicina, dateliptinio, didemnin-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTc de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxurea, ICRF-187 de BTG, ilmofoquina, isoglutamina, isotretinoina, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuka, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucoregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilanolinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, MST-16 de Zenyaku Kogyo, N-(retinilo)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreótido, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipeico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxana, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, Stypoldione, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecano, Topostin, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa Hakko, UCN-1028 de Kyowa Hakko, ukrain, USB-006 de Eastman Kodak, vinblastina sulfato, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanolidos, y YM-534 de Yamanouchi.

Alternativamente, los compuestos presentes también se pueden usar con coterapias con otros agentes antineoplásicos, tal como acemanan, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoina, altretamina, amifostina, ácido aminolevulinico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCEr, aneastim, ARGLABIN, trióxido arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoletuquina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, citarabina ocfosfato, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileuquina difitox, desloreline, dexrazoxana, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxiluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracil, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoina, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, etopósido fosfato, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterido, fludarabina fosfato, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatina, gonadotropina coriónica humana, alfa fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1 a, interferón beta-1b, interferón gamma, natural interferón

gamma-1 a, interferón gamma-1b, interleuquina-1 beta, iobenguano, irinotecano, irsogladina, lanreótido, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, lentinan sulfato, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario mal emparejado, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartogastim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de eritropoyesis nueva, NSC 631570 octreótido, oprelvequina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosano polisulfato sódico, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal antitimocito de conejo, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, renio Re 186 etidronato, RII retinamida, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) leixidronam, sargramostim, sizofiran, sobuzoxana, sonermin, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tiotropina alfa, topotecano, toremifena, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina stimalamer, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bc1-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexamínoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SDO1 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrina 17, terapia génica HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, histamina diclorhidrato, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleuquina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, Acm CA 125 (Biomira), Acm de cáncer (Japan Pharmaceutical Development), Acm de HER-2 y Fc (Medarex), Acm idiopático 105AD7 (CRC Technology), Acm idiopático CEA (Trilex), Acm LYM-1-yodo 131 (Techniclone), Acm polimórfico mucina epitelial-itrío 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafina gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecano, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etiopurpurinde de estaño y etilo, tirapazamina, vacuna de cáncer (Biomira), vacuna de melanoma (New York University), vacuna de melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisado de melanoma (New York Medical College), vacuna de lisados celulares de melanoma vírico (Royal Newcastle Hospital), o valspodar.

Los compuestos de la invención se pueden usar además con inhibidores de VEGFR. Otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patentes se pueden usar en terapia de combinación: US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089, y WO 00/02871.

En algunas formas de realización, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no están limitados a, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y de esta manera fomentar la muerte celular o parar el crecimiento celular.

Los agentes antitumorales ejemplares incluyen HERCEPTIN™ (trastuzumab), que se puede usar para tratar cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXAN™ (rituximab), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan), y LYMPHOCIDE™ (epratuzumab), que se pueden usar para tratar linfoma no hodgkiniano y otras formas de cáncer, GLEEVAC™ que se puede usar para tratar leucemia mieloide crónica y tumores estromales gastrointestinales, y BEXXAR™ (tositumomab con yodo 131) que se puede usar para el tratamiento de linfoma no hodgkiniano.

Los agentes antiangiogénicos ejemplares incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor dominio quinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que específicamente se unen al dominio quinasa del receptor), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que específicamente se unen a VEGF, o receptores solubles de VEGF o una región de unión al ligando del mismo) tal como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que específicamente se unen al mismo), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que específicamente se unen al mismo) tal como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que específicamente se unen a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores anti-quinasa Tie2 (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que específicamente se unen al mismo). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de factores de crecimiento, tal como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígenos que específicamente se unen a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti et al., Publicación en EE UU No. 2003/0162712; patente en EE UU No. 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente, o antagonistas del receptor de TWEAK solubles; véase, Wiley, patente en EE UU No. 6.727.225), dominio de distintegrina ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow et al., Publicación en EE UU No. 2002/0042368), anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente anti-receptor eph y/o anti-efrina (patentes en EE UU No. 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124, y miembros de la familia de patentes de las mismas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente) así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB, y agentes inhibidores de la quinasa PDGFR (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que específicamente se unen al mismo).

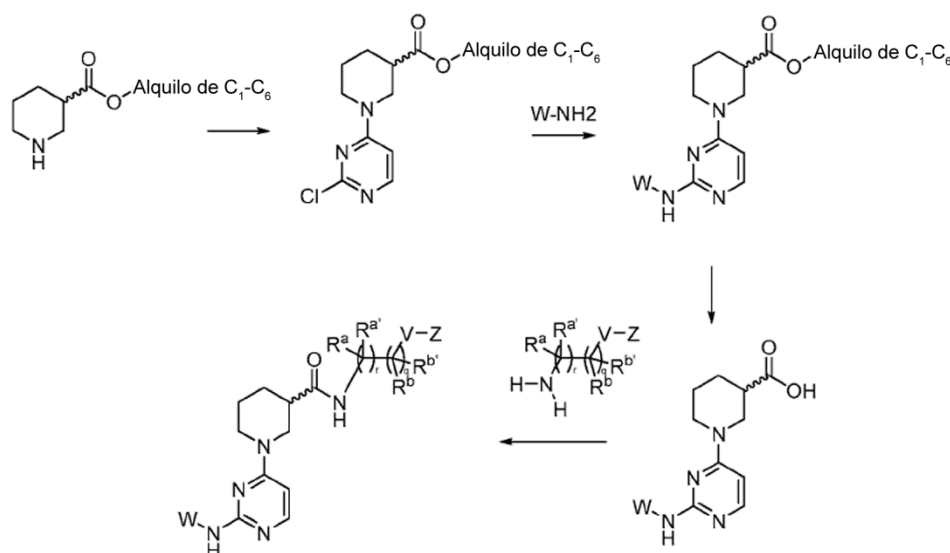
Agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE UU); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, EE UU); Alfastatina, (BioActa, RU); M-PGA, (Celgene, EE UU, documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE UU, documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE UU, documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE UU); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo, (Alcon, EE UU); Acm alfa-D 148, (Amgen, EE UU); CEP-7055, (Cephalon, EE UU); Acm anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE UU); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE UU); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE UU); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE UU); fragmento E de fibrinógeno, (BioActa, RU); inhibidor de angiogénesis, (Trigen, RU); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE UU); SC-236, (Pfizer, EE UU); ABT-567, (Abbott, EE UU); Metastatina, (EntreMed, EE UU); inhibidor de angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE UU); ER-68203-00, (IVAX, EE UU); Benefin, (Lane Labs, EE UU); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor de plaquetas 4, (RepliGen, EE UU, documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, (Boreau, Dinamarca); terapia de cáncer, (University of South Carolina, EE UU); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE UU); inhibidores de angiogénesis, (SUGEN, EE UU); XL 784, (Exelixis, EE UU); XL 647, (Exelixis, EE UU); Acm, alfa5beta3 integrina, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE UU y MedImmune, EE UU); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, RU); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE UU); CEP 7055, (Cephalon, EE UU y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE UU); rBPI 21 y antiangiogénico derivado de BPI, (XOMA, EE UU); PI 88, (Progen, Australia); cilengitida (pINN), (Merck KGaA, Germany; Munich Technical University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE UU); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE UU); Endostatina, (Boston Childrens Hospital, EE UU); ATN 161, (Attenuon, EE UU); ANGIOSTATIN, (Boston Childrens Hospital, EE UU); 2-metoxiestradiol, (Boston Childrens Hospital, EE UU); ZD 6474, (AstraZeneca, RU); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, RU); PPI 2458, (Praecis, EE UU); AZD 9935, (AstraZeneca, RU); AZD 2171, (AstraZeneca, RU); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania), inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE UU); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE UU); xantorrizol, (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna, génica, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE UU); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California at San Diego, EE UU); PX 478, (ProIX, EE UU); METASTATIN, (EntreMed, EE UU); troponina I, (Harvard University, EE UU); SU 6668, (SUGEN, EE UU); OXI 4503, (OXIGENE, EE UU); oguanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE UU); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, RU); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, RU); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EE UU); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE UU); inhibidor del activador de plasminógeno uroquinasa, (Dendreon, EE UU); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE UU); inhibidores de HIF-1alfa, (Xenova, RU); CEP 5214, (Cephalon, EE UU); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidina, (InKine, EE UU); A6, (Angstrom, USA); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, RU); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE UU); CP 564959, (OSI, EE UU); CP 547632, (Pfizer, EE UU); 786034, (GlaxoSmithKline, RU); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE UU); anginex, (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, EE UU); ABT 510, (Abbott, EE UU); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE UU); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (National Institute on Aging, EE UU); SU 11248, (Pfizer, EE UU y SUGEN EE UU); ABT 518, (Abbott, EE UU); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Boston Childrens Hospital, EE UU y EntreMed, EE UU); Acm, KDR, (ImClone Systems, EE UU); Acm, alfa5 beta1, (Protein Design, EE UU); inhibidor de quinasa KDR, (Celltech Group, RU, y Johnson & Johnson, EE UU); GFB 116, (South Florida University, EE UU y Yale University, EE UU); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco combretastatina A4, (Arizona State University, EE UU); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Harvard University, EE UU, Takeda, Japón, y TAP, EE UU); AG 13925, (Agouron, EE UU); Tetratiomolibdato, (University of Michigan, EE UU); GCS 100, (Wayne State University, EE UU) CV 247, (Ivy Medical, RU); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); Acm, factor de crecimiento endotelial vascular, (Xenova, RU); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Willex, Alemania); escualamina (pINN), (Genaera, EE UU); RPI 4610, (Sirna, EE UU); terapia de cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Emory University, EE UU); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA,

USA); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE UU); antagonistas de VE-caderina-2, (ImClone Systems, EE UU); Vasostatina, (National Institutes of Health, EE UU);vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE UU); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Beth Israel Hospital, EE UU); FLT 1 soluble truncado (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1), (Merck & Co, EE UU); ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE UU); e, inhibidor de trombospondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE UU).

Alternativamente, los compuestos presentes también se pueden usar en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tal como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de quinasas incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de c-met, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo celecoxib, AINE o inhibidores de $\alpha_v\beta_3$.

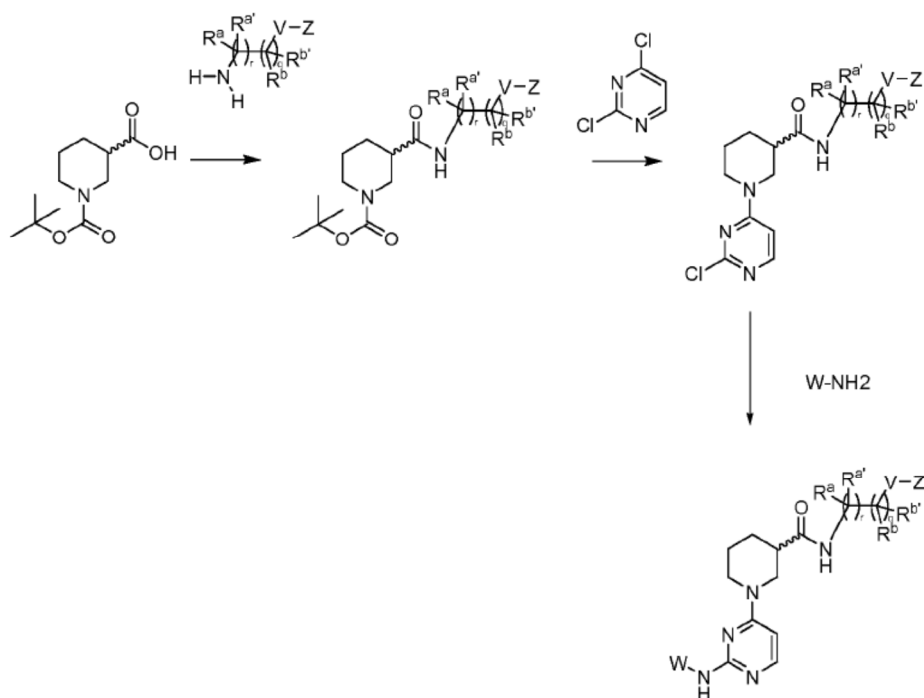
Los compuestos de la invención se pueden preparar usando la ruta sintética general mostrada a continuación en el esquema 1 y descrita más completamente en los ejemplos. En este método, el fragmento que incluye el anillo de piperidina se une a la pirimidina y después se une al fragmento que incluye el grupo Z.

Esquema 1



Los compuestos de la invención también se pueden preparar usando la ruta sintética general alternativa mostrada a continuación en el esquema 2 y también descrito más completamente en los ejemplos. En este método, el fragmento con el grupo Z se une al fragmento de piperidina que va seguido por la unión del grupo pirimidina.

Esquema 2



La modificación de los esquemas anteriores se puede usar para sintetizar compuestos donde la piperidina se sustituye con una piperacina (véase el ejemplo 2), una tiomorfolina (véase el ejemplo 4), o una morfolina (véase el ejemplo 5) como será aparente para los expertos en la materia. Además, estos esquemas se pueden modificar para preparar compuestos de la invención donde el anillo de piperidina se sustituye por anillos de 4, 5 o 7 miembros.

La invención se describe además mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que ejemplifiquen la invención reivindicada pero no la limitan en modo alguno.

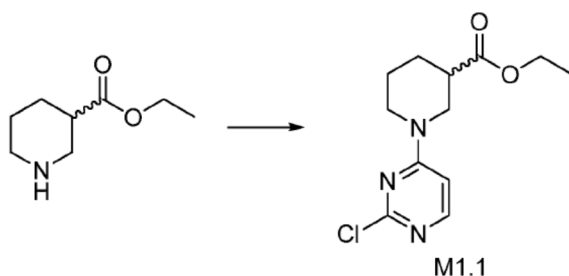
Ejemplos

A menos que se indique de otra manera, todos los compuestos se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon usando los métodos y procedimientos experimentales descritos en el presente documento. Se usan las siguientes abreviaturas para referirse a varios reactivos y solventes:

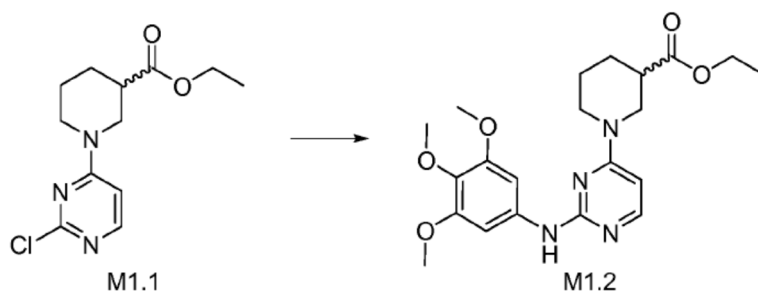
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
iPrOH	Isopropanol
MeOH	Metanol
PS	Poliestireno
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético

Preparación de compuestos: Métodos

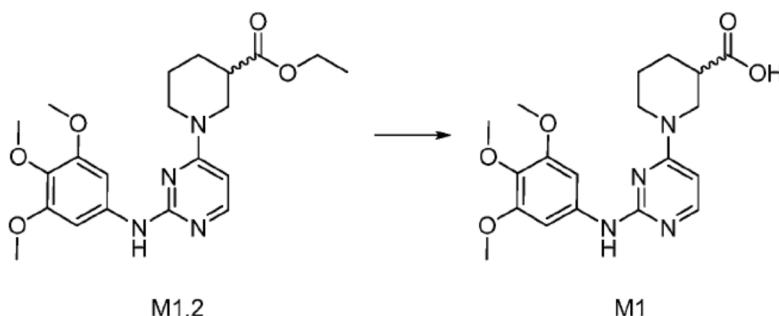
Método 1



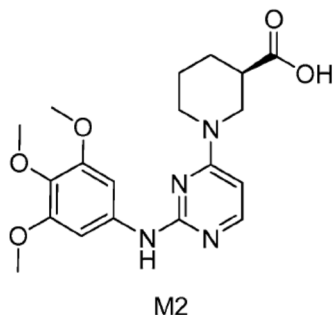
1-(2-Cloropirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de etilo (M1.1). A una solución de 2,4-dicloropirimidina (Alfa Aesar, 10 g, 65,8 mmol) y TEA (Sigma. Aldrich, 9,15 ml, 65,8 mmol) en EtOH (68,5 ml) a 0°C se añadió piperidin-3-carboxilato de etilo (Sigma-Aldrich, 10,64 ml, 65,8 mmol) en EtOH (13,70 ml). La reacción se dejó entonces calentarse a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 1 hora, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía a través de una columna de 340 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos del 10% al 80%, para proporcionar 1-(2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de etilo como un aceite incoloro en un rendimiento del 80%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,94 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 1,26 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 1,38 - 1,62 (m, 2 H) 1,66 - 1,85 (m, 1 H) 2,26 (m, 1 H) 2,91 - 3,20 (m, 2 H) 3,64 (m, 1 H) 3,69 - 4,09 (m, 3 H) 6,23 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=5,99 Hz, 1 H); ESI-MS M+H 270,0.



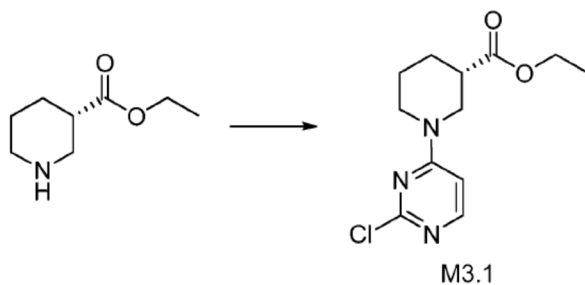
Trimetoxifenilamino)pirimidin-2-il)piperidin-3-carboxilato (M1.2). A una solución de **M1.1** (1422 mg, 5,27 mmol) en DMF (52,7 ml) se añadió y 3,4,5-trimetoxianilina (Acros Organics, 966 mg, 5,27 mmol). La solución resultante se calentó a 90°C mientras se agitaba. Después de 20 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para dar un residuo. El residuo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de 100 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos del 10% al 100% para proporcionar **M1.2** como una espuma blancuzca en un rendimiento del 55%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (t, J=7,09 Hz, 3 H) 1,47 - 1,66 (m, 2 H) 1,66 - 1,84 (m, 2 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H) 2,45 - 2,58 (m, 1 H) 2,89 - 3,02 (m, 1 H) 3,08 - 3,19 (m, 1H) 3,79 - 3,89 (m, 8H) 4,15(q, J=7,02 Hz, 2H) 4,55- 4,65(m, 1 H) 4,77 - 4,88 (m, 1 H) 5,93 (d, J=5,70 Hz, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 6,67 (s, 2 H) 7,99 (d, J=5,70 Hz, 1 H); ESI-MS M+H 417,1.



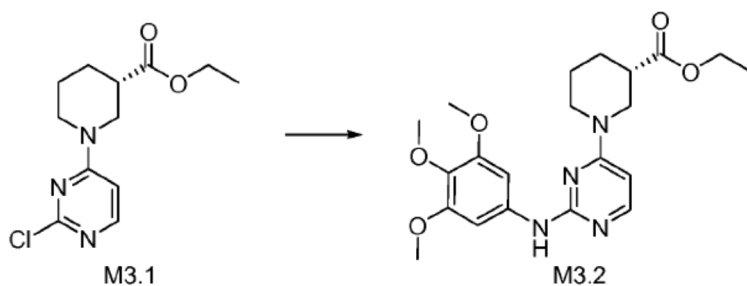
Ácido 1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico (M1). A una solución de **M1.2** (1073,4 mg, 3,18 mmol) en dioxano (8,59 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (Sigma-Aldrich, 162 mg, 3,87 mmol) en agua (8,59 ml). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se extrajo con hidróxido de sodio acuoso. La fase acuosa se acidificó después con ácido clorhídrico 5 N para dar un precipitado. El producto deseado se filtró después para dar **M1** como un sólido blanco en un rendimiento del 86%. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,67 (br. s., 1 H) 1,89 (br. s., 2 H) 2,12 (br. s., 1 H) 2,66 (br. s., 1 H) 3,49 - 3,92 (m, 12 H) 4,03 (br. s., 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,80 (s, 2 H) 7,72 (s, 1 H); ESI-MS M+H 389,0.

Método 2

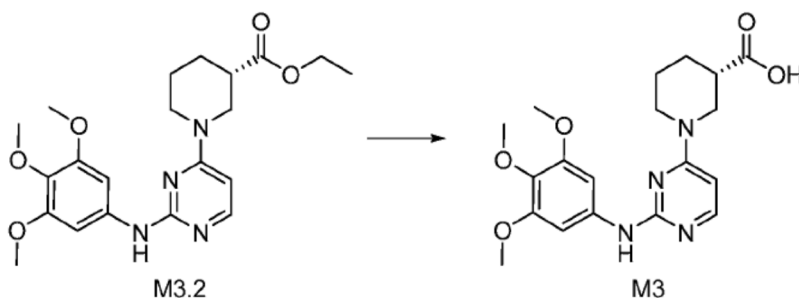
- 5 **Ácido (R)-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico (M2).** Se preparó **M2** en un método análogo a **M1** usando el éster etílico del ácido (R)-(-)-nipecótico (TCI Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.) en lugar del piperidin-3-carboxilato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido púrpura claro. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,67 (m, 1 H); 1,80 - 1,96 (m, 2 H); 2,10 (m, 1 H); 2,66 (m, 1 H); 3,77 - 3,84 (m, 12 H); 4,00 - 4,09 (m, 1 H); 6,61 (d, J=7,45 Hz, 1 H); 6,79 (s, 2 H); 7,69 (d, J=7,16 Hz, 1 H); ESI-MS M+H 389,1.

Método 3

- 15 **1-(2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo (M3.1).** Se preparó **M3.1** en un método análogo a **M1.1** usando éster etílico del ácido (s)-(+)-nipecótico (TCI America) en lugar de piperidin-3-carboxilato de etilo para proporcionar el producto deseado como un aceite claro en un rendimiento del 88%. ESI-MS M+H 270,0.

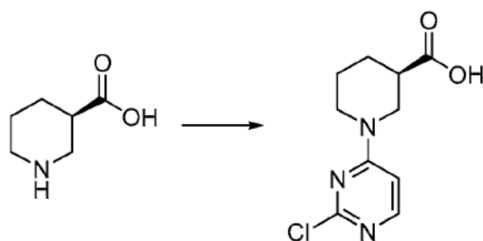


- 20 **1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de (S) etilo (M3.2).** Se preparó **M3.2** en un método análogo a **M1.2** usando **M3.1** en lugar de **M1.1** para proporcionar el producto deseado como un aceite claro en un rendimiento del 88% ESI-MS M+H 417,1.



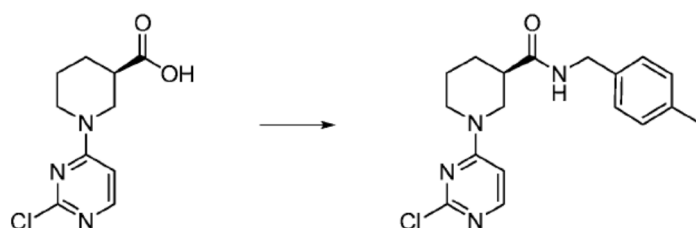
Ácido (S)-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico (M3). Se preparó **M3** en un método análogo a **M1** usando **M3.2** en lugar de **M1.2** para proporcionar el ácido (S)-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico como un sólido púrpura claro. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,65 (m, 1 H); 1,65 - 1,86 (m, 2 H); 1,93 - 2,07 (m, 1 H); 2,53 - 2,64 (m, 1 H); 3,57 - 3,77 (m, 12 H); 3,98 - 4,21 (m, 1 H); 6,69 (d, J=7,60 Hz, 1 H); 6,86 (s, 2 H); 7,95 (d, J=7,60 Hz, 1 H); 10,49 (s, 1 H); ESI-MS M+H 389,1.

Método 4



M4.1

Ácido (R)-1-(2-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico (M4.1). A una solución de 2,4-dicloropirimidina (2,307, 15,49 mmol) y TEA (2,15 ml, 15,49 mmol) en EtOH (19,36 ml) a -10°C se añadió ácido (R)-piperidin-3-carboxílico (Sigma Aldrich, 2 g, 15,49 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 20 horas, la reacción se concentró. El residuo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de 100 g de gel de sílice, eluyendo con MeOH del 2% al 10% en DCM seguido por ácido fólico:EtOH:DCM 5:45:50 del 20% al 50%, para proporcionar **M4.1** como un sólido blanco en un rendimiento del 21%. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,51 - 1,63 (m, 1 H) 1,76 - 1,91 (m, 2 H) 2,09 (dd, J=8,71, 4,40 Hz, 1 H) 2,51 - 2,60 (m, 1 H) 3,33 - 3,51 (m, 3 H) 4,01 (br. s., 1 H) 6,74 (d, J=6,46 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=6,26 Hz, 1 H); ESI-MS M+H 241,9.

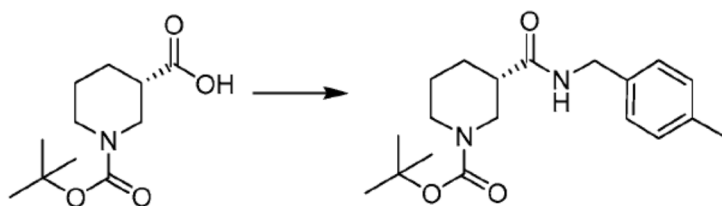


M4.1

M4

(R)-1-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (M4). A una solución de 4-metilbencilamina (Acros Organics, 7,61 ml, 59,8 mmol) y **M4.1** (15,38 g, 29,9 mmol) en DCM (350 ml) se añadió PS-carbodiimida (Argonaut Technologies Inc., 53,4 g, 59,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se filtró después, y el filtrado se concentró. El residuo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de 340 g de gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM al 1% seguido por una columna de 340 g de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos del 30-100% para proporcionar **M4** como un sólido blanco en un rendimiento del 13%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,60 (s, 1 H) 1,79 (d, J=13,30 Hz, 1 H) 1,91 - 2,13 (m, 2 H) 2,27 - 2,45 (m, 4 H) 3,16 (br. s., 1 H) 3,55 (d, J=4,24 Hz, 1 H) 4,02 (br. s., 1 H) 4,18 (br. s., 1 H) 4,26 - 4,48 (m, 2 H) 6,11 (br. s., 1 H) 6,40 (d, J=6,14 Hz, 1 H) 7,13 (s, 4 H) 8,00 (d, J=6,28 Hz, 1 H); ESI-MS M+H 345,0.

Método 5

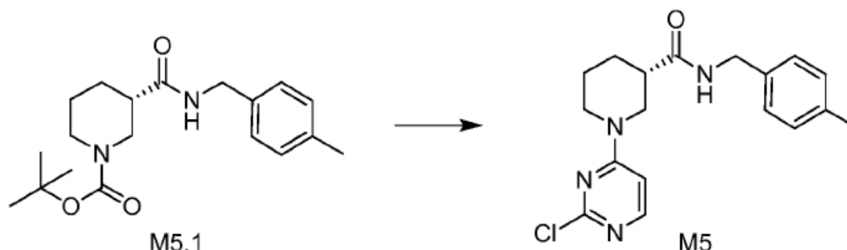


M5.1

3-(4-metilbencilcarbamoyl)piperidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (M5.1). A una solución de ácido (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-carboxílico (Beta Pharma Inc., 500 mg, 2,181 mmol) y TEA (0,912 ml, 6,54 mmol) en DCM (11 ml) se añadió HATU (912 mg, 2,399 mmol) seguido por 4-metilbencilamina (0,305 ml, 2,399 mmol). La solución

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se concentró, y el residuo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0,5% al 5% en DCM, para proporcionar **M5.1** en un rendimiento del 70% como una espuma blanca.

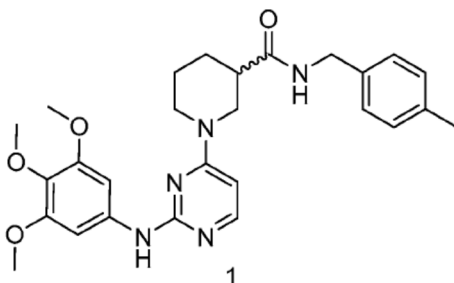
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,08 - 7,20 (m, 4 H), 6,13 (br. s., 1 H), 4,38 (d, J=5,26 Hz, 2 H), 3,92 (d, J=13,30 Hz, 1 H), 3,62 - 3,83 (m, 1 H), 3,21 (dd, J=13,01, 9,65 Hz, 1 H), 3,00 (dd, J=10,40 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 1 H), 1,43 - 1,52 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H); ESI-MS M+Na 355,2.



(S)-1-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (M5). A una solución de **M5.1** (506,1 mg, 1,522 mmol) en DCM (15,200 ml) se añadió HCl 1 M en éter dietílico (7,61 ml, 7,61 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 horas mientras se agitaba. La reacción se concentró a sequedad y se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. A una solución del intermedio (409 mg, 1,522 mmol) en EtOH (3043 µl) se añadió 2,4-dicloropirimidina (227 mg, 1,522 mmol) y TEA (423 µl, 3,04 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se concentró después y el residuo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0,5% al 5% en DCM, para proporcionar (S)-1-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (rendimiento del 32%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 - 1,63 (m, 1 H) 1,74 - 1,85 (m, 1 H) 1,93 - 2,09 (m, 2 H) 2,29 - 2,43 (m, 4H) 3,11 - 3,22 (m, 1 H) 3,57 (m, 1 H) 4,03 (m, 1 H) 4,18 (m, 1 H) 4,40 (m, 2 H) 6,40 (d, J=6,28 Hz, 1 H) 7,14 (s, 4 H) 8,00 (d, J=6,14 Hz, 1 H); ESI-MS M+H 345,0.

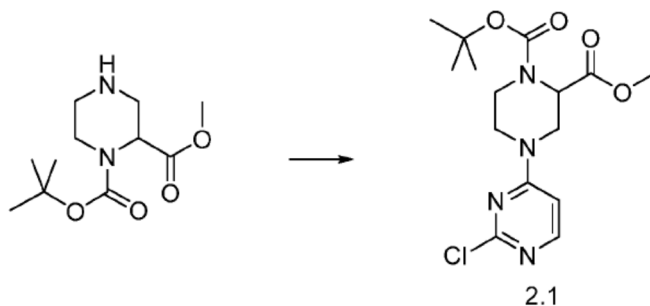
Ejemplos

Ejemplo 1

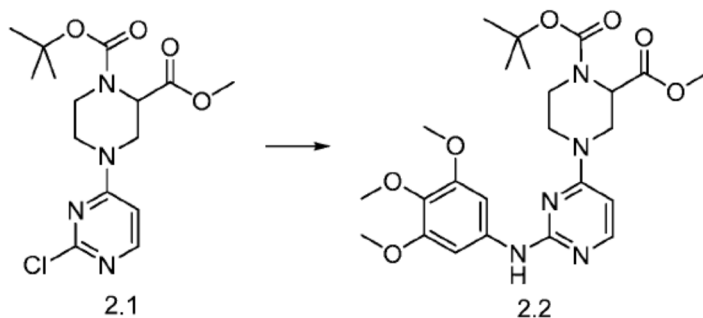


N-(4-metilbencil)-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida (1). El ejemplo 1 se sintetizó en un método análogo a M5.1 usando M1 en lugar de ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico para proporcionar **1** como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,55 (br. s., 1 H), 1,69 (br. s., 1 H), 1,97 (br. s., 2 H), 2,24 - 2,43 (m, 4 H), 3,04 - 3,23 (m, 1 H), 3,48 - 3,62 (m, 1 H), 3,74 - 3,89 (m, 9 H), 3,99 (br. s., 1 H), 4,19 - 4,43 (m, 3 H), 6,02 (d, J=5,85 Hz, 1 H), 6,33 (br. s., 1 H), 6,82 (s, 2 H), 7,02 - 7,17 (m, 5 H), 7,95 (d, J=5,85 Hz, 1 H); M+H 492,26019.

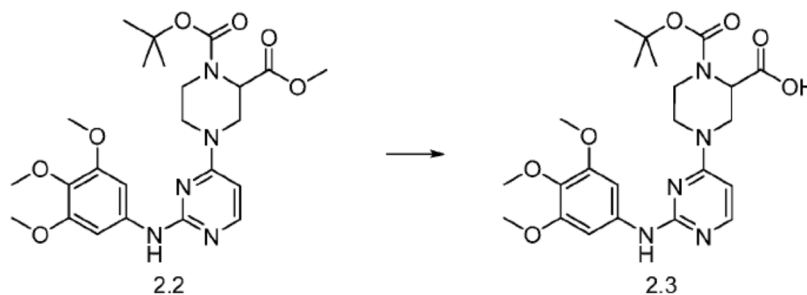
Ejemplo 2



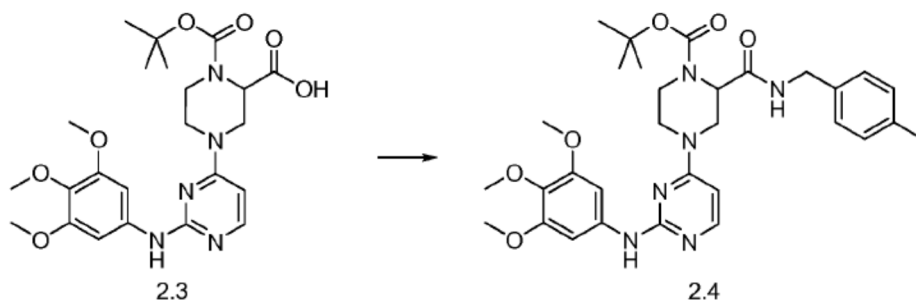
4-(2-cloropirimidin-4-il)piperacin-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo 2-metilo (2.1). Se preparó **2.1** en un método análogo a **M1.1** usando piperacin-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo 2-metilo (Asta Tech) en lugar de piperidin-3-carboxilato de etilo para proporcionar 4-(2-cloropirimidin-4-il)piperacin-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo 2-metilo en un rendimiento del 69%. ESI-MS M+H 357,2.



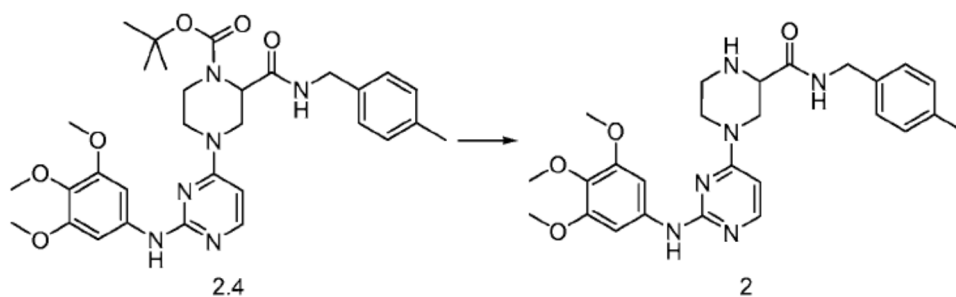
4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-il)piperacin-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo 2-metilo (2.2). Se preparó **2.2** en un método análogo a **M1.2** usando **2.1** en lugar de **M1.1** para proporcionar 4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-il)piperacin-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo 2-metilo en un rendimiento del 41%. ESI-MS M+H 504,2.



Ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino) pirimidin-4-il)piperacin-2-carboxílico (2.3). A **2.2** (0,05 g, 0,099 mmol) en dioxano (0,331 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (6,25 mg, 0,149 mmol) en agua (0,331 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se acidificó después con HCl 1 N diluido con DCM. La fase orgánica se extrajo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para proporcionar **2.3** como un sólido amarillo claro. ESI-MS M+H 490,0.

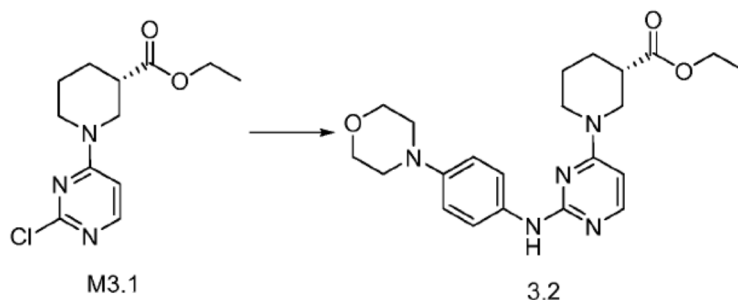


2-(4-metilbencilcarbamoil)-4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperacin-1-carboxilato de tert-butilo (2.4). Se preparó **2.4** en un método análogo a **M5.1** usando **2.3** en lugar de **1.1** para proporcionar 2-(4-metilbencilcarbamoil)-4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperacin-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido blanco, ESI-MS M+H 593,2.

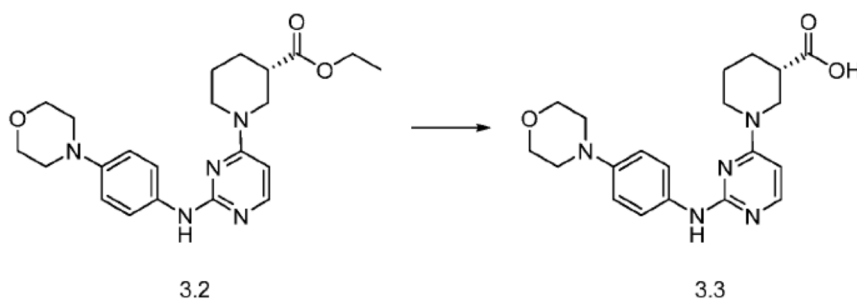


N-(4-metilbencil)-4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperacina-2-carboxamida (2). A una solución de **2.4** (43 mg, 0,073 mmol) en DCM se añadió TFA (10,8 µl, 0,145 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se introdujo TFA adicional (0,145 mmol). Después de 30 horas, la reacción se concentró. El material se recogió en MeOH (2 ml) y se filtró a través de un cartucho de carbonato de Si para dar **2** en un rendimiento del 89%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,86 (br. s., 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,79 - 3,07 (m, 2 H) 3,25 - 3,37 (m, 1 H) 3,40 - 3,54 (m, 2 H) 3,75 - 3,97 (m, 10 H) 4,09 - 4,22 (m, 1 H) 4,39 (d, J=5,41 Hz, 2 H) 6,10 (d, J=6,14 Hz, 1 H) 6,87 (s, 2 H) 7,11 (s, 4 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 8,00 (d, J=5,99 Hz, 1 H); M+H 493,25580.

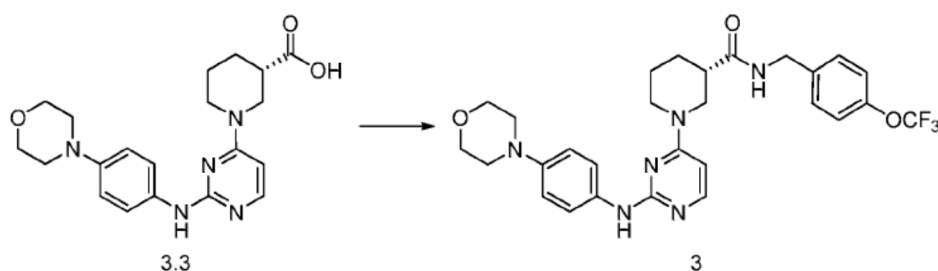
Ejemplo 3



1-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo (3.2). Una solución de **M3.1** (345,2 mg, 1,280 mmol) y 4-morfolinoanilina (Maybridge, 228 mg, 1,280 mmol) se combinó en DMSO (5119 µl) y se calentó a 90°C. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM que contenía iPrOH al 10% (5x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para dar 1-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo como un sólido púrpura. ESI-MS M+H 412,0.

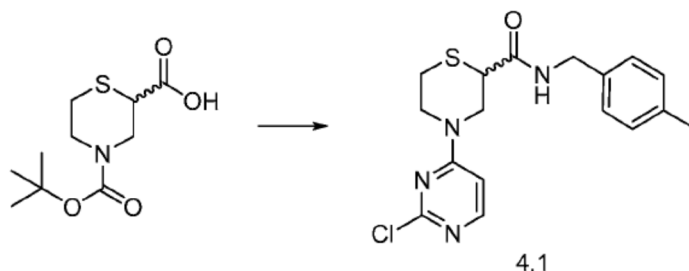


Ácido (S)-1-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico (3.3). Se preparó **3.3** en un método análogo a **M1** usando **3.2** en lugar de **M1.2** para proporcionar ácido (S)-1-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico como un sólido púrpura claro. ESI-MS M+H 384,0.

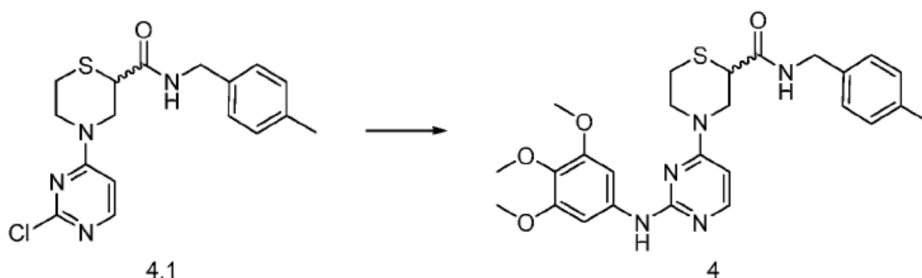


(S)-1-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-il)-N-(4-trifluorometoxi)benzil)piperidin-3-carboxamida (3). A una solución de **3.3** (491 mg, 1,280 mmol) y TEA (535 μ l, 3,84 mmol) en DCM (6402 μ l) se añadió HATU (536 mg, 1,409 mmol) seguido por 4-(trifluorometoxi)benzilamina (Apollo Scientific Ltd., 215 μ l, 1,409 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La reacción se concentró después y el residuo se adsorbió a un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0,5% al 5% en DCM, para proporcionar **3** como un sólido púrpura claro en un rendimiento del 23%. ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,62 (br. s., 1 H) 1,79 - 1,93 (m, 2 H) 1,93 - 2,10 (m, 1 H) 2,54 (br. s., 1 H) 3,12 (br. s., 4 H) 3,35 - 3,52 (m, 2 H) 3,81 (br. s., 4 H) 4,22 - 4,37 (m, 4 H) 6,45 (d, $J=7,31$ Hz, 1 H) 6,99 (d, $J=8,62$ Hz, 2 H) 7,21 (d, $J=8,04$ Hz, 2 H) 7,33 (t, $J=8,40$ Hz, 4 H) 7,65 (d, $J=7,31$ Hz, 1 H); M+H 557,24764.

Ejemplo 4

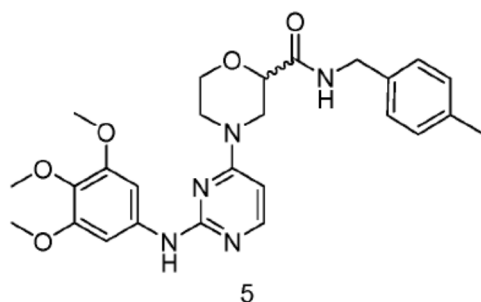


4-(2-cloropirimidin-4-il)tiomorfolin-2-carboxilato de 4-metilbencil (4.1). Se preparó **4.1** en un método análogo a **M5** usando ácido 4-(tert-butoxicarbonyl)tiomorfolin-2-carboxílico (Oakwood) en lugar de ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonyl)piperidin-3-carboxílico para dar 4-(2-cloropirimidin-4-il)tiomorfolin-2-carboxilato de 4-metilbencil como un sólido blanco. ESI-MS M+Na 373,2.



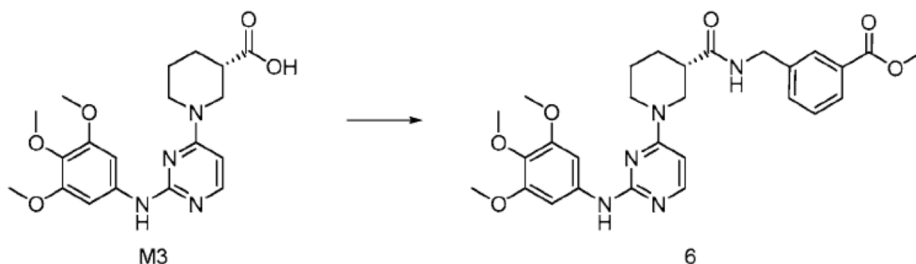
N-(4-metilbencil)-4-(2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)pirimidin-4-il)tiomorfolin-2-carboxamida (4). A una solución de **4.1** (21,5 mg, 0,059 mmol) en DMSO (237 μ l) se añadió 3,4,5-trimetoxianilina (10,85 mg, 0,059 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 20 horas, la reacción se calentó a 90°C. Después de 36 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se extrajo con agua (2x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El residuo se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de 10 g de gel de sílice, eluyendo con MeOH del 0,5% al 3% para proporcionar **4** en un rendimiento del 49%. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,47 - 2,59 (m, 1 H) 2,66 - 2,79 (m, 1 H) 3,41 - 3,61 (m, 2 H) 3,74 - 3,90 (m, 10 H) 4,21 - 4,34 (m, 1 H) 4,41 - 4,54 (m, 1 H) 4,64 - 4,69 (m, 2 H) 6,27 (d, $J=6,14$ Hz, 1 H) 6,85 (s, 2 H) 6,96 (s, 1 H) 7,00 - 7,11 (m, 4 H) 7,22 - 7,31 (br. s., 1 H) 8,01 (d, $J=6,14$ Hz, 1 H); ESI-MS M+Na 510,21582.

Ejemplo 5



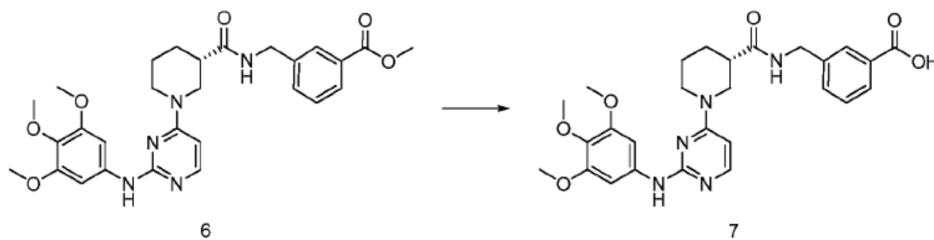
N-(4-metilbencil)-4-(2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)pirimidin-4-il)morfolin-2-carboxamida (5). Se preparó **5** en un método análogo al ejemplo **4** usando ácido 4-(tert-butoxicarbonil)morfolin-2-carboxílico (Chem Impex International) en lugar de ácido 4-(tert-butoxicarbonil)tiomorfolin-2-carboxílico para proporcionar N-(4-metilbencil)-4-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)morfolin-2-carboxamida como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,88 - 3,09 (m, 2 H) 3,66 (t, J=11,18 Hz, 1 H) 3,79 - 3,89 (m, 9 H) 3,96 - 4,10 (m, 2 H) 4,28 (d, J=12,72 Hz, 1 H) 4,44 (d, J=5,70 Hz, 2 H) 4,55 (d, J=13,01 Hz, 1 H) 6,11 (d, J=6,14 Hz, 1 H) 6,87 (s, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 4 H) 8,04 (d, J=5,85 Hz, 1 H); M+H 494,24052.

Ejemplo 6



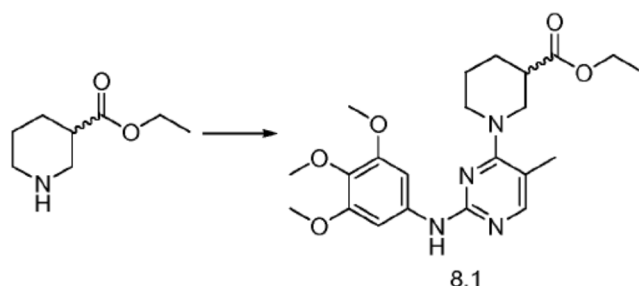
3-((1-(2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo (6). Se preparó **6** en un método análogo al ejemplo **3** usando **M3** en lugar de **M2** y 3-(aminometil)benzoato de metilo (Maybridge) en lugar de 4-fluorobencilamina para proporcionar 3-((1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo como una espuma púrpura clara. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 - 1,65 (m, 1 H) 1,65 - 1,80 (m, 1 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 2,03 - 2,15 (m, 1 H) 2,39 - 2,52 (m, 1 H) 3,68 - 3,96 (m, 15 H) 4,13 (dd, J=13,59, 2,48 Hz, 1 H) 4,29 - 4,51 (m, 2 H) 6,06 (d, J=6,28 Hz, 1 H) 6,69 - 6,84 (m, 3 H) 6,92 - 7,19 (m, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 2 H) 7,81 - 7,92 (m, 3 H); M+H 536,24978.

Ejemplo 7

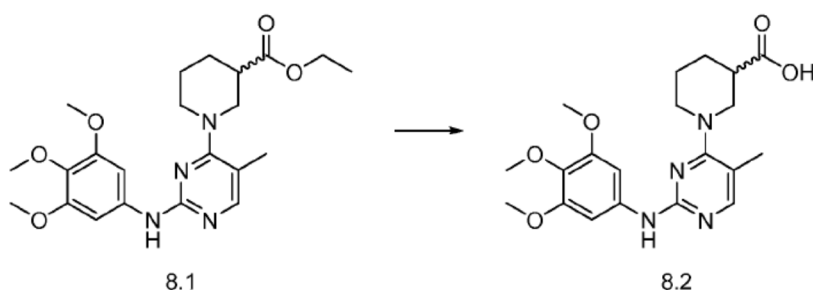


Ácido (S)-3-((1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamido)metil)-benzoico (7). A una solución de **6** (353,7 mg, 0,660 mmol) en una mezcla de dioxano (3302 µl) y agua (3302 µl) se añadió hidróxido de litio monohidrato (27,7 mg, 0,660 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se extrajo después con DCM. La fase acuosa se diluyó con HCl 1 N. Se formó un precipitado y se separó por filtración para dar **7** como un sólido púrpura claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃ con TFA al 1%) δ ppm 1,50 - 1,70 (m, 1 H) 1,83 - 2,00 (m, 2 H) 2,00 - 2,13 (m, 1 H) 2,43 - 2,56 (m, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 1H) 3,50 - 3,61 (m, 1 H) 3,78 - 3,92 (m, 10 H) 4,01 (d, J=14,08 Hz, 1 H) 4,45 (d, J=10,76 Hz, 2 H) 6,25 - 6,37 (m, 1H) 6,86 (s, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 2 H) 7,69 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 2 H); M+H 522,23432.

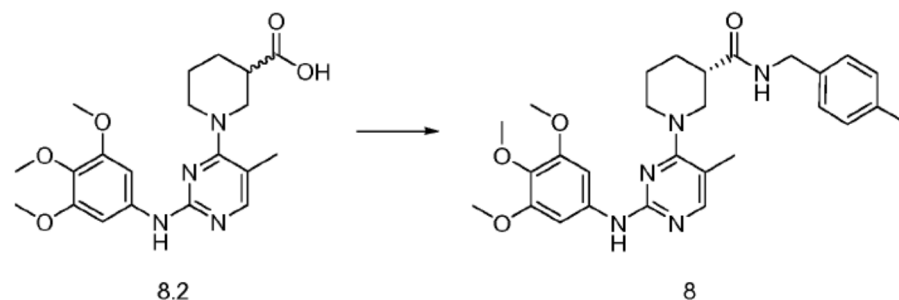
Ejemplo 8



1-(5-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de etilo (8.1). A una solución de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (Sigma-Aldrich, 1 g, 6,13 mmol) y TEA (0,855 ml, 6,13 mmol) en EtOH (6,39 ml) se añadió piperidin-3-carboxilato de etilo (0,993 ml, 6,13 mmol) en EtOH (1,278 ml). La reacción se dejó entonces agitar a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió 3,4,5-trimetoxianilina (1,124 g, 6,13 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 150°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El residuo se adsorbió a un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de 100 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos del 10% al 100% para proporcionar **8.1**. ESI-MS M+H 430,8.

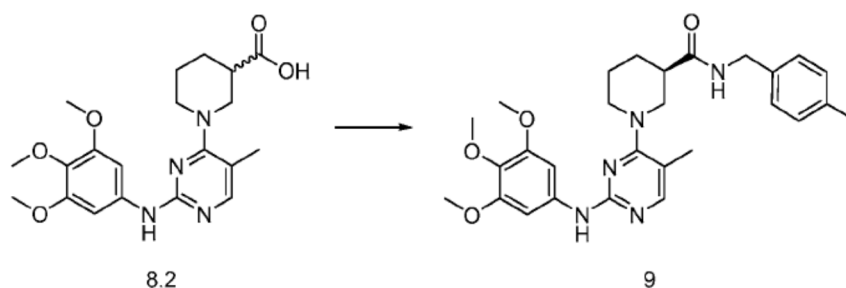


Ácido 1-(5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico (8.2). Se preparó **8.2** en un método análogo a **M1** usando **8.1** en lugar de **M1.2** para proporcionar ácido 1-(5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico como un sólido tostado claro. ESI-MS M+H 403,0.



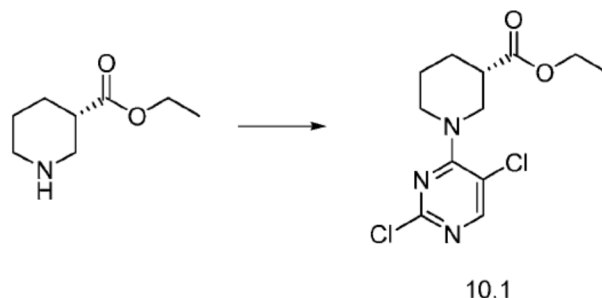
(S)-1-(5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (8). A una solución de **8.2** (380 mg, 0,866 mmol), TEA (0,362 ml, 2,60 mmol) y 4-metilbencilamina (0,331 ml, 2,60 mmol) en DCM (21,7 ml) se añadió HATU (494 mg, 1,299 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró después y el residuo se adsorbió a un tapón de gel de sílice y se purificó por cromatografía a través de una columna de 50 g de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM del 0,5 al 10% para dar **8** como una mezcla estereomérica. Esta mezcla se recogió en una mezcla de MeOH y DCM y se purificó por cromatografía fluida supercrítica usando una columna ODH (21x250 mm, 5µm). El estereoisómero se resolvió después con una mezcla de MeOH al 35% con dietilamina al 0,2% yendo a MeOH al 40% con dietilamina al 0,2% a los 4 minutos con una velocidad de flujo de 65 ml por minuto para proporcionar **8**. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,61 (br. s., 1 H) 1,66 - 1,81 (m, 1 H) 1,81 - 2,00 (m, 2 H) 2,07 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,37 - 2,72 (m, 1 H) 2,76 - 3,12 (m, 1 H) 3,16 - 3,55 (m, 1 H) 3,55 - 3,88 (m, 10 H) 3,99 (d, J=11,98 Hz, 1 H) 4,13 - 4,50 (m, 2 H) 6,51 (br. s., 1 H) 6,84 (s, 2 H) 6,95 - 7,26 (m, 4 H) 7,34 (br. s., 1 H) 7,85 (s, 1 H); M+H 506,27637.

Ejemplo 9

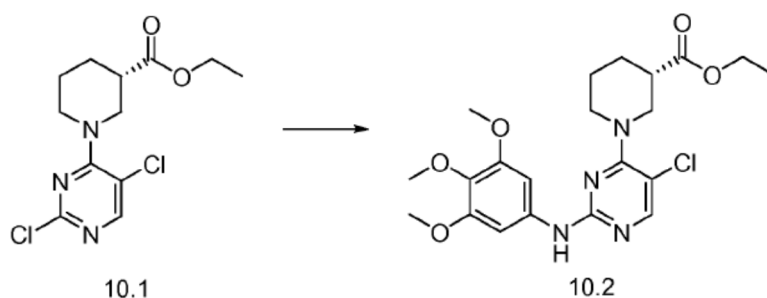


(R)-1-(5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (9). Se generó **9** de la misma manera que **8** a partir de **8.2**. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,52 - 1,93 (m, 4 H) 2,03 - 2,12 (m, 3 H) 2,26 - 2,34 (m, 3 H) 2,42- 2,56 (m, 1 H) 2,93 - 3,12 (m, 1 H) 3,34 (dd, J=13,15, 9,35 Hz, 1 H) 3,68 - 3,88 (m, 10 H) 3,99 (d, J=13,01 Hz, 1 H) 4,24 - 4,47 (m, J=14,40, 14,18, 14,18, 5,77 Hz, 2 H) 6,79 - 6,88 (m, 2 H) 7,11 (br. s., 4 H) 7,81 - 7,90 (m, 1 H) HR-MS 506,27620.

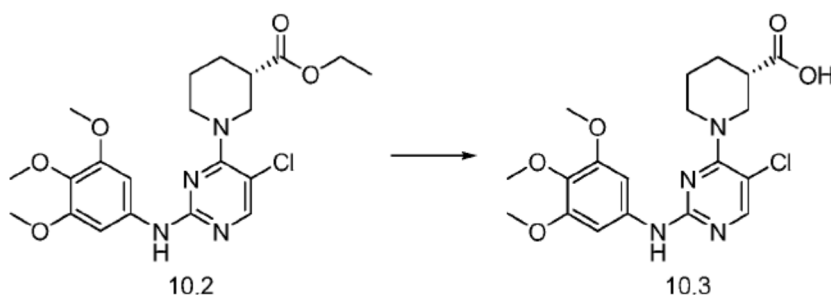
Ejemplo 10



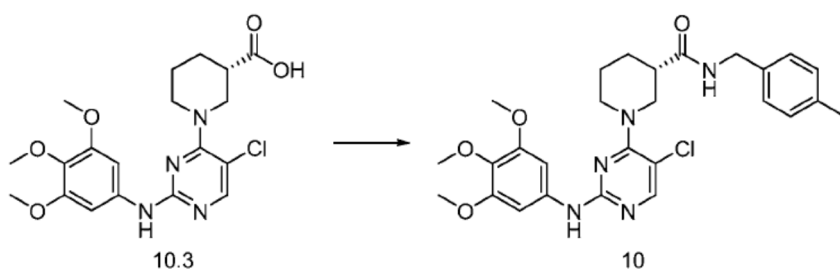
1-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo (10.1). Se preparó **10.1** en un método análogo a **M3.1** usando 2,4,5-tricloropirimidina (Sigma-Aldrich) en lugar de 2,4-dicloropirimidina para proporcionar el producto deseado como un aceite claro en un rendimiento del 90%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,59 - 1,72 (m, 1 H) 1,73 - 1,91 (m, 2 H) 2,08 - 2,18 (m, 1 H) 2,60- 2,71 (m, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 1 H) 3,39 (dd, J=13,40, 9,88 Hz, 1 H) 4,15 (q, J=7,04 Hz, 2H) 4,23 (d, J=13,69 Hz, 1 H) 4,46 (dd, J=13,50, 2,15 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H); ESI-MS M+H 304,0.



1-(5-cloro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo (10.2). Se preparó **10.2** en un método análogo a **M1.2** usando **10.1** en lugar de **M1.1** para proporcionar 1-(5-cloro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de (S)-etilo como una espuma blancuzca. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19- 1,30 (m, 3 H) 1,63 - 1,90 (m, 3 H) 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 2,60 - 2,73 (m, 1 H) 2,97 - 3,10 (m, 1 H) 3,22 (dd, J=13,01, 10,38 Hz, 1 H) 3,78 - 3,92 (m, 9 H) 4,07 - 4,28 (m, 3 H) 4,43 (dt, J=13,04, 1,66 Hz, 1 H) 6,85 (s, 2 H) 8,02 (s, 1 H) ESI-MS M+H 451,0.

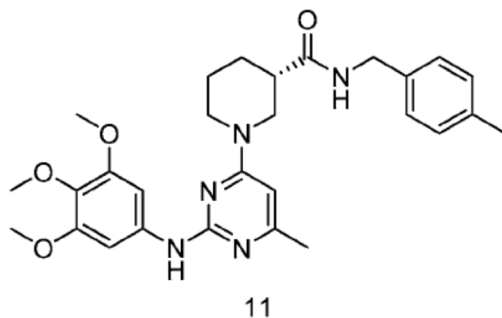


Ácido (S)-1-(5-cloro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico (10.3). Se preparó **10.3** en un método análogo a **M1** usando **1021** en lugar de **M1.2** para dar ácido (S)-1-(5-cloro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico como un sólido blancuzco. ESI-MS M+H 423.0.



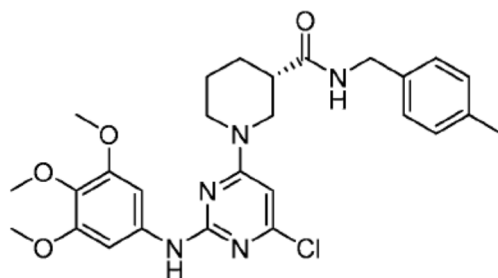
(S)-1-(5-cloro)-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (10). Se preparó **10** en un método análogo a **M5.1** usando **10.3** en lugar de ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico para dar **(S)-1-(5-cloro)-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida** como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,60 - 1,72 (m, 1 H) 1,75- 1,84 (m, 1 H) 1,86 - 2,01 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,45 - 2,54 (m, 1 H) 3,11 (ddd, $J=13,16, 10,81, 2,84$ Hz, 1 H) 3,33 (dd, $J=13,11, 9,78$ Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,85 (s, 6 H) 4,16 - 4,24 (m, 1 H) 4,26 - 4,38 (m, 2 H) 4,38 - 4,47 (m, 1 H) 6,06 (br. s., 1 H) 6,81 (s, 3 H) 7,13 (m, 4 H) 7,99 (s, 1 H); M+H 526,22074.

Ejemplo 11



(S)-1-(6-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil-amino)pirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (11). Se preparó **11** en un método análogo al ejemplo **10** usando 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (Sigma-Aldrich) en lugar de 2,4,5-tricloropirimidina para proporcionar el producto deseado como una espuma púrpura clara. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,39 - 1,52 (m, 1H) 1,62- 1,72 (m, 1H) 1,79- 1,98 (m, 2H) 2,22 (d, $J=18,98$ Hz, 6H) 2,38 (td, $J=8,90, 4,30$ Hz, 1 H) 3,04 (t, $J=10,76$ Hz, 1 H) 3,40 (dd, $J=12,91, 9,98$ Hz, 1 H) 3,75 (d, $J=4,30$ Hz, 9 H) 3,96 - 4,09 (m, 1 H) 4,17 - 4,36 (m, 3 H) 5,94 (s, 1 H) 6,80 (s, 2 H) 6,96 - 7,07 (m, 5 H) 7,58 (br. s., 1 H); M+H 506,27554.

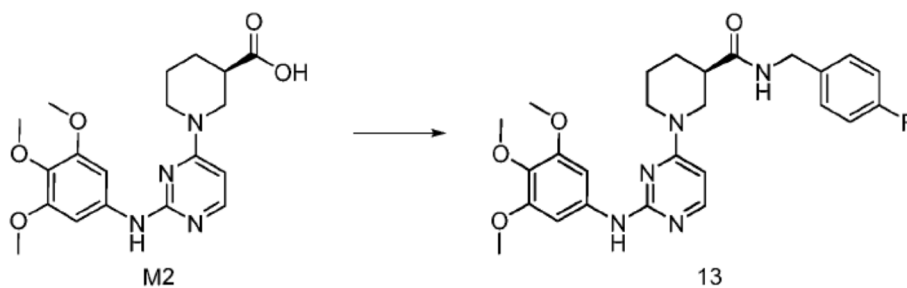
Ejemplo 12



12

(S)-1-(6-cloro-2-(3,4,5-trimetoxifenil-amino)pirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (12). Se preparó **12** en un método análogo al ejemplo **10** usando 2,4,6-tricloro-6-metilpirimidina (Sigma-Aldrich) en lugar de 2,4,5-tricloropirimidina para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 - 1,51 (m, 1 H) 1,63 - 1,73 (m, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 2 H) 2,24 - 2,36 (m, 4 H) 3,00 (t, $J=11,05$ Hz, 1 H) 3,37 (dd, $J=13,01$, 10,27 Hz, 1 H) 3,72 - 3,81 (m, 9 H) 3,95 - 4,17 (m, 2 H) 4,29 (qd, $J=14,51$, 5,58 Hz, 2 H) 5,99 (s, 1 H) 6,66 (t, $J=5,48$ Hz, 1 H) 6,77 - 6,81 (m, 2 H) 7,06 (s, 4 H); $M+H$ 526,22066.

Ejemplo 13



(R)-N-(4-fluorobencil)-1-(2-(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida (13). A una solución de **M2** (50 mg, 0,118 mmol) en DCE (1,5 ml) en una placa de 24 pocillos (Thomson Instrument Company) se añadió TEA (16,40 μl , 0,118 mmol). A esta mezcla se añadió HATU (67,1 mg, 0,177 mmol) en DCE (1 ml) seguido por 4-fluorobencilamina (Across, 353 μl , 0,353 mmol). La placa de reacción se agitó después a 256 rpm durante 24 horas. La reacción se diluyó después con MeOH (2 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa a través de una columna C18 5 μm 19x100 (Sunfire Prep) eluyendo entre agua que contenía TFA al 0,1% y MeOH que contenía TFA al 0,1% durante 2,50 minutos para dar **13** como un sólido púrpura claro. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 con TFA al 0,1%) δ ppm 1,47 (br. s., 1 H) 1,66 - 1,84 (m, 2 H) 1,84 - 2,01 (m, 1 H) 2,34 (br. s., 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 3,23 - 3,39 (m, 1 H) 3,65 - 3,75 (m, 9 H) 4,07 - 4,19 (m, 2 H) 4,19 - 4,31 (m, 1 H) 4,59 - 4,85 (m, 1 H) 6,17 - 6,27 (m, 1 H) 6,67 - 6,74 (m, 2 H) 6,81 - 6,92 (m, 2 H) 7,09 (br. s., 2 H) 7,50 - 7,60 (m, 1 H); $M+H$ 496,23510.

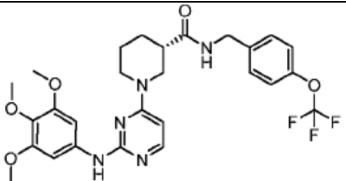
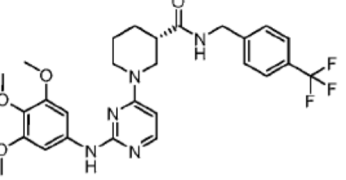
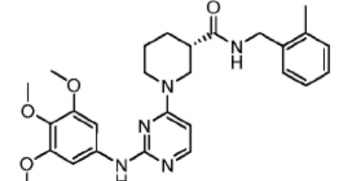
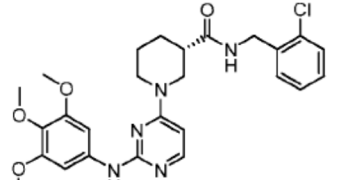
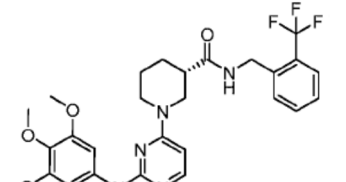
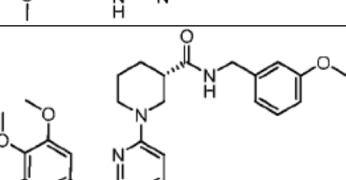
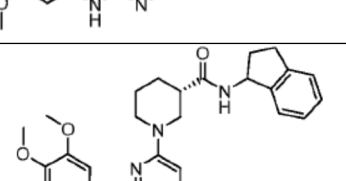
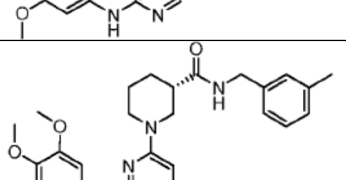
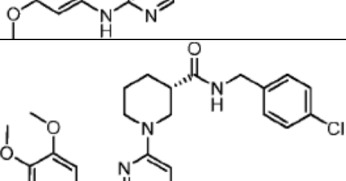
Tabla 1. Ejemplos 14-124

Todos los compuestos de ejemplo en la siguiente tabla se sintetizaron usando bien el intermedio **M2** o **M3** según el método ejemplificado en **13**.

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto final	MS (calculada)	M+H (observada)
14		(S)-N-((4-fluorofenil)metil)-1-(2-((3,4,5-tris(metiloxi)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	495,55	496,23574
15		(S)-N-((4-(metiloxi)fenil)metil)-1-(2-((3,4,5-tris(metiloxi)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	507,59	508,25490

16		(S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	491,59	492,26004
17		(R)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	491,59	492,26048
18		(R)-N-(4-piridinilmetil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	478,55	479,23994
19		(R)-N-(4-fluorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	495,55	496,23574
20		(R)-N-(3-clorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	511,20	512,20583
21		(R)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	561,56	562,22712
22		(S)-N-bencil-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	477,56	478,24470
23		(S)-N-(3-clorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	511,20	512,20556
24		(S)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	561,56	562,2267

25		(S)-N-((R)-1-feniletil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	491,59	492,26028
26		(S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	569,16	570,17072
27		(S)-N-((S)-1-(4-bromofenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	570,48	570,17099
28		(S)-N-(5-cloro-2-metilbencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	522,21	526,22136
29		(S)-N-(4-cloro-2-fluorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	530,00	530,19596
30		(S)-N-(2,2,2-trifluoro-1-feniletil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	545,56	546,23180
31		(S)-N-(1-naftalenilmetil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	527,62	528,25990
32		(S)-N-(2-metoxibencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	507,59	508,25521

33		(S)-N-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	561,56	562,2261
34		(S)-N-(4-(trifluorometil)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	545,56	546,23177
35		(S)-N-(2-metilbencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	491,59	492,26019
36		(S)-N-(2-clorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	511,20	512,20556
37		(S)-N-(2-(trifluorometil)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	545,56	546,23179
38		(S)-N-(3-metoxibencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	507,59	508,25469
39		(S)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	503,60	504,25983
40		(S)-N-(3-metilbencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	491,59	492,26017
41		(S)-N-(4-clorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	511,20	512,20560

42		(S)-N-(4-(dimetilamino)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	520,63	521,28648
43		(S)-N-(ciano(fenil)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	502,57	503,23967
44		(S)-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	519,60	520,25507
45		(S)-N-(1-(1H-indol-5-il)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	530,63	531,27140
46		(S)-N-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	543,62	544,26635
47		(S)-N-(4-bromobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	555,15	556,15594
48		(S)-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	521,61	522,27053
49		(S)-N-(2-bromobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	555,15	556,15499
50		(S)-N-(1-feniletil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	491,56	492,26019

51		(S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	509,58	510,25075
52		(S)-N-((S)-1-feniletil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	491,59	492,25997
53		(S)-N-(1-(4-hidroxifenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	507,59	508,25494
54		(S)-N-(1-metil-1-feniletil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,27592
55		(S)-N-(1-(4-metilfenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,27598
56		(S)-N-(4-bromo-2-fluorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	574,45	574,14618
57		(S)-N-(2,4-difluorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	513,54	514,22624
58		(S)-N-(5-bromo-2-fluorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	573,14	574,14608

59		(S)-N-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	498,61	499,21218
60		(S)-N-(2-(4-bromofenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	570,48	570,17116
61		(S)-N-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilettil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	531,61	532,26694
62		(S)-N-(2-fenoxietil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	507,59	508,25538
63		(S)-N-(2-oxo-2-fenilettil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,57	506,23970
64		(S)-N-(1-benzotiofen-6-ilmetil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	533,65	534,21666
65		(S)-N-(3,4-diclorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	546,45	546,16654
66		(S)-N-(3,4-dimetoxibencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	537,61	538,26567
67		(S)-N-(3,4-difluorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	513,54	514,22538

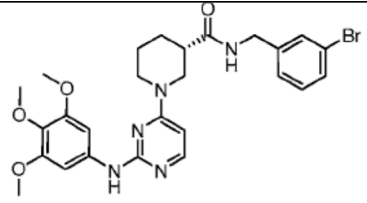
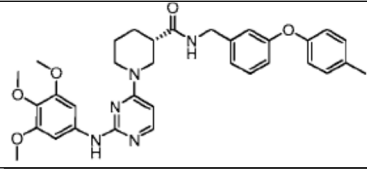
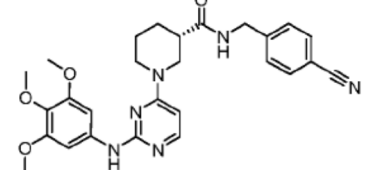
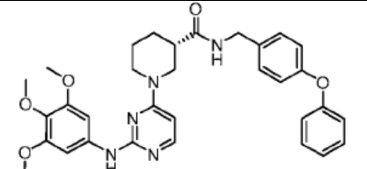
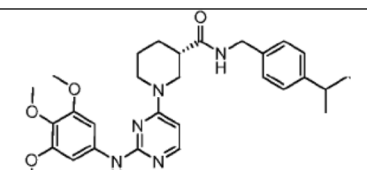
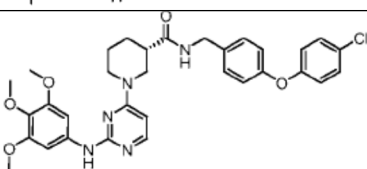
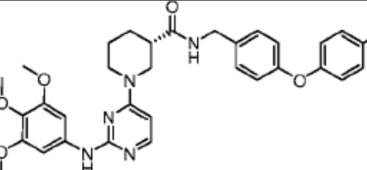
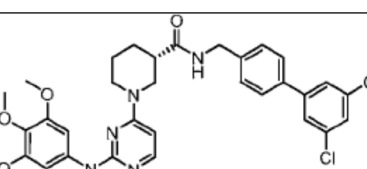
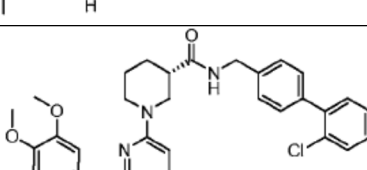
68		(S)-N-(3-cloro-4-fluorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	530,00	530,19617
69		(S)-N-(3-bifenilimetil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	553,66	554,2758
70		(S)-N-(4-tert-butilbencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	533,67	534,30703
71		(S)-N-(4-nitrobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	522,56	523,22945
72		(S)-N-(4-(4-fluorofenoxi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	587,65	588,26126
73		(S)-N-((1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-quinolin)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	546,67	547,30207
74		(S)-N-(3-cloro-4-metilbencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	526,03	526,22136
75		(S)-N-(4-(difluorometoxi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	543,57	544,23563
76		(S)-N-((2-metil-1H-indol-5-il)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	530,63	531,27110

77		(S)-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	535,60	536,25020
78		(S)-N-(4-(4-morfolinil)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	562,67	563,29671
79		(S)-N-(3-(difluorometoxi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	543,57	544,23613
80		(S)-N-(3-nitrobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	522,56	523,22929
81		(S)-N-(3,5-dimetilbencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,27598
82		4-((1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo	535,60	536,25000
83		(S)-N-(3,4-dimetilbencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,27639
84		(S)-N-(3-((metilsulfonil)amino)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	570,67	571,23258
85		(S)-N-(3-(4-morfolinil)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	562,67	563,29729

86		(S)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	563,55	564,22255
87		(S)-N-(3-(1-metiletoxi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	535,64	536,28697
88		(S)-N-(4-(1-metiletoxi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	535,64	536,28687
89		(S)-N-(2-(3-metilfenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,27680
90		(S)-N-(2-(4-fenoxifenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	583,69	584,28630
91		(S)-N-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	559,59	560,24829
92		(S)-N-(2-(4-metilfenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,27674
93		(S)-N-(2-(4-metoxifenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	521,61	522,27087
94		(S)-N-(2-(3-bromofenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	569,16	570,17103

95		(S)-N-(2-(3-fluorofenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	509,58	510,25112
96		(S)-N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	559,59	560,24789
97		(S)-N-(2-(3,4-dimetilfenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	519,64	520,29187
98		(S)-N-((S)-2-fenilpropil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,27611
99		(S)-N-(2-(2-clorofenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	525,21	526,22155
100		(S)-N-(2-(4-fluorofenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	509,58	510,25080
101		(S)-N-((R)-2-fenilpropil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,27669
102		(S)-N-(2-(2-fluorofenil)etil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	509,58	510,25074
103		(S)-N-(2-feniletil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	491,25	492,2

104		(S)-N-(3-fluorobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	495,55	496,23474
105		(S)-N-(3-(4-clorofenoxi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	603,22	604,23182
106		(S)-N-((4'-cloro-3-bifenilil)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	587,23	588,23703
107		(S)-N-(3-fenoxibencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	569,66	570,27077
108		(S)-N-((4'-fluoro-3-bifenilil)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	571,65	572,26598
109		2-metil-3-(3-((((S)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidinil)carbonil)amino)metil)fenil)propanoato de etilo	591,70	592,31226
110		(S)-N-(3-(1H-pirrol-1-il)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	542,64	543,27068
111		(S)-N-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	543,62	544,26644
112		(S)-N-fenil-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	463,54	464,22892

113		(S)-N-(3-bromobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	556,46	556,15536
114		(S)-N-(3-(4-metilfenoksi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	583,69	584,28588
115		(S)-N-(4-cianobencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	502,57	503,23983
116		(S)-N-(4-fenoxibencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	569,66	570,27068
117		(S)-N-(4-(1-metiletil)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	519,64	520,29131
118		(S)-N-(4-(4-clorofenoksi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	603,22	604,23154
119		(S)-N-(4-(4-metilfenoksi)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	583,69	584,28628
120		(S)-N-((3',5'-dicloro-4-bifenilil)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	622,55	622,19795
121		(S)-N-((2'-cloro-4-bifenilil)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	587,23	588,237158

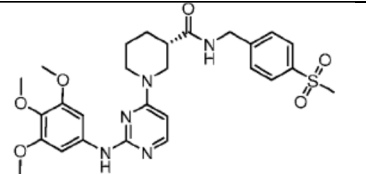
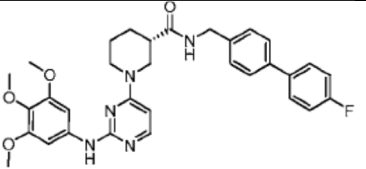
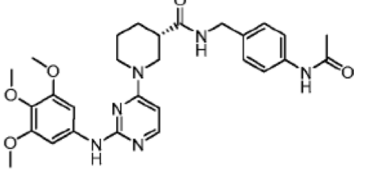
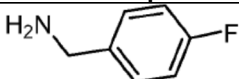
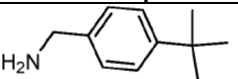
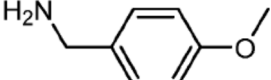
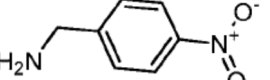
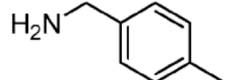
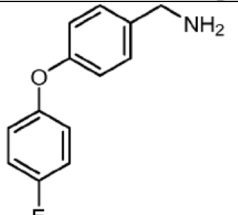
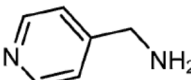
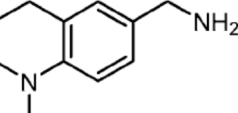
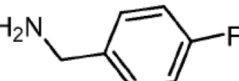
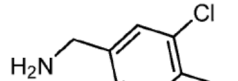
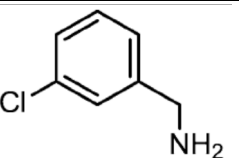
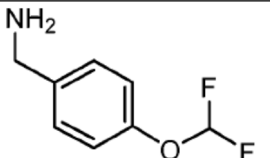
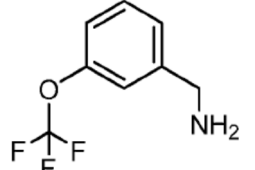
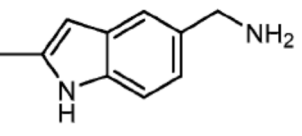
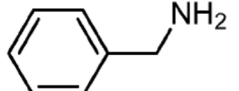
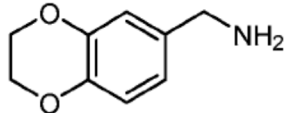
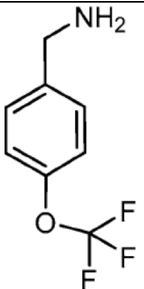
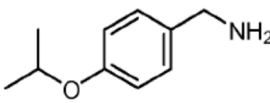
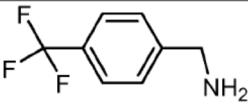
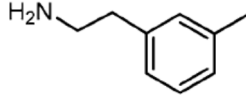
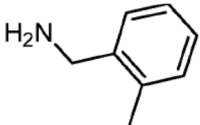
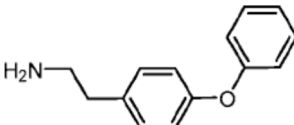
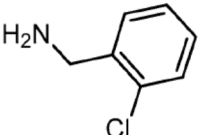
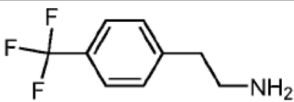
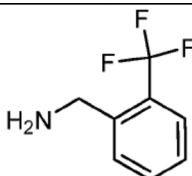
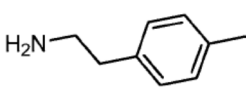
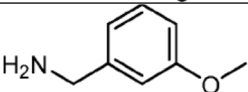
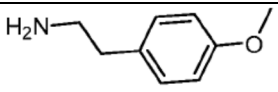
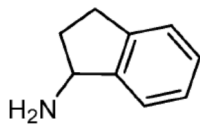
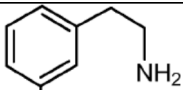
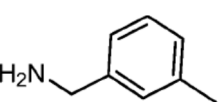
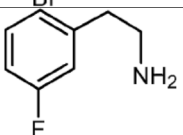
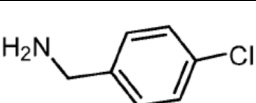
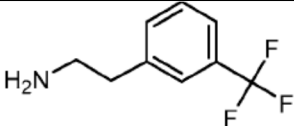
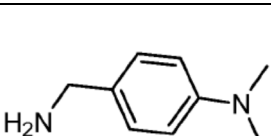
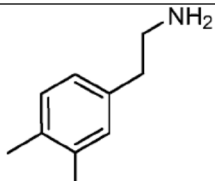
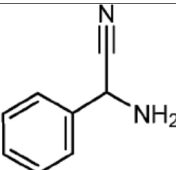
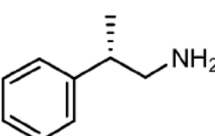
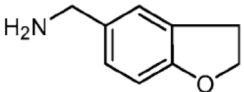
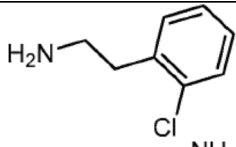
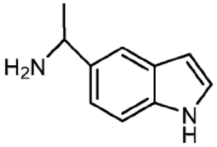
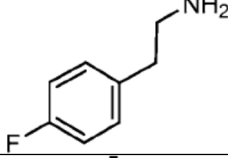
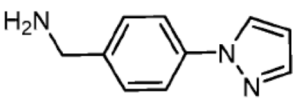
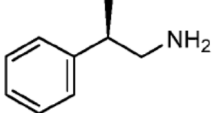
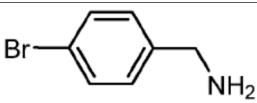
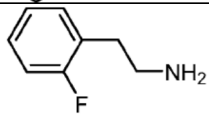
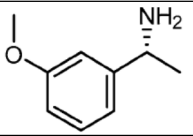
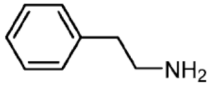
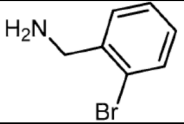
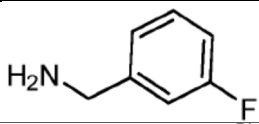
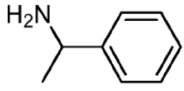
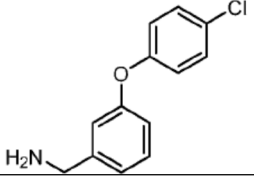
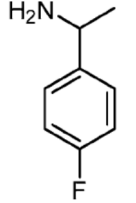
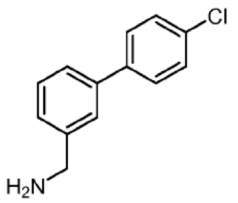
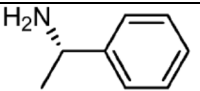
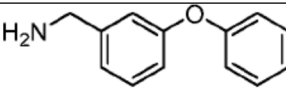
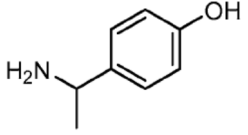
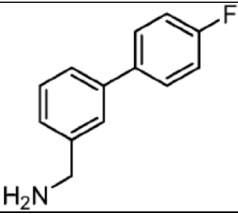
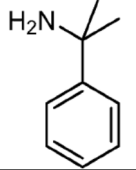
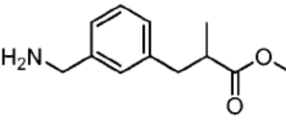
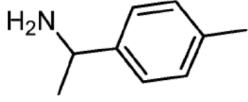
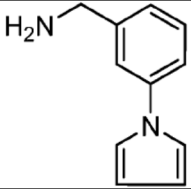
122		(S)-N-(4-metilsulfonil)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	555,65	556,22170
123		(S)-N-((4'-fluoro-4-bifenilil)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	571,65	572,26649
124		(S)-N-(4-acetilamino)bencil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	534,61	535,26570

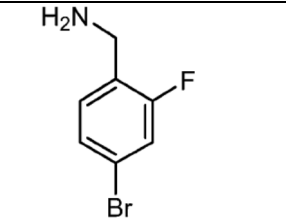
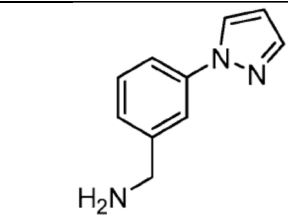
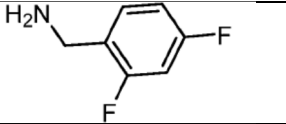
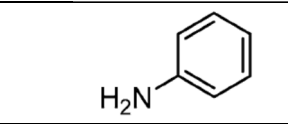
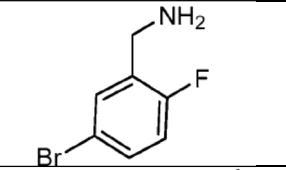
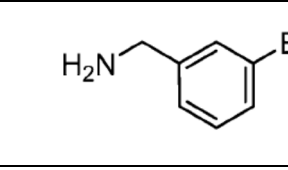
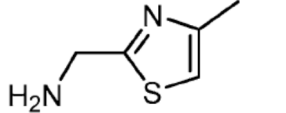
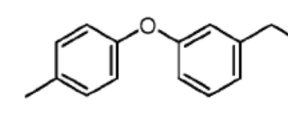
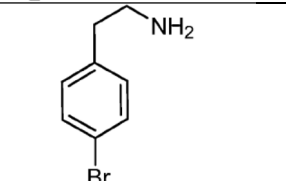
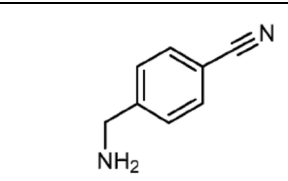
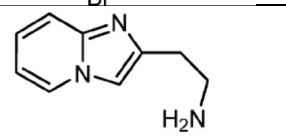
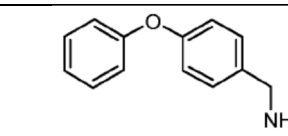
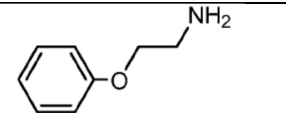
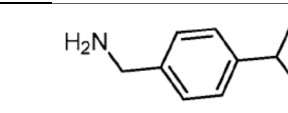
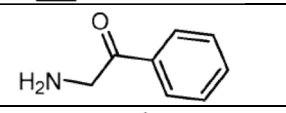
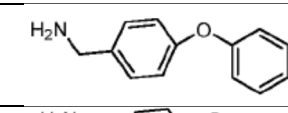
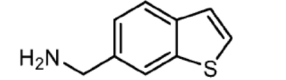
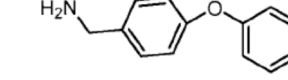
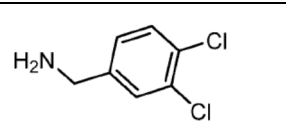
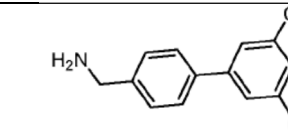
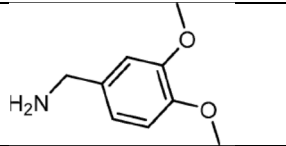
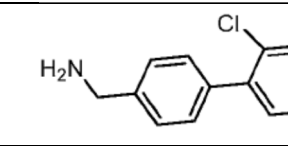
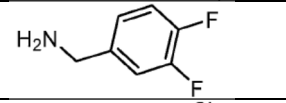
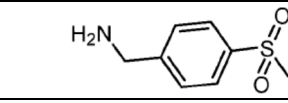
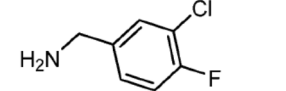
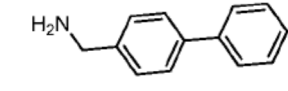
Tabla 1a. Materiales de partida para los ejemplos 14-124

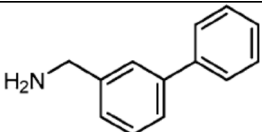
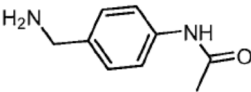
Ej.	Material de partida	Fuente	Ej.	Material de partida	Fuente
14		Across	70		ASDI
15		ASDI	71		ASDI
16, 17		Alfa Aesar	72		ASDI
18		Sigma-Aldrich	73		ASDI
19		Across	74		ASDI
20		Sigma-Aldrich	75		ASDI
21		Lancaster	76		ASDI
22		Sigma-Aldrich	77		ASDI

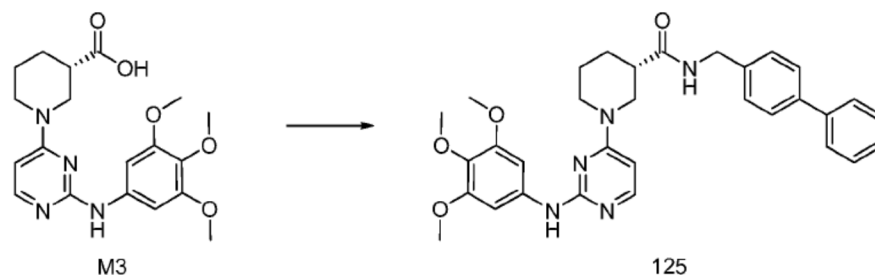
23		Sigma-Aldrich	78		ASDI
24		Lancaster	79		ASDI
25		Sigma-Aldrich	80		ASDI
26		ASDI	81		ASDI
27		ASDI	82		ASDI
28		ASDI	83		Oakwood Products
29		ASDI	84		J & W PharmLab
30		J & W Pharmlab	85		Maybridge
31		ASDI	86		Apollo
32		ASDI	87		Matrix Scientific

33		ASDI	88		Matrix Scientific
34		ASDI	89		Trans World Chemicals, Inc.
35		ASDI	90		Trans World Chemicals, Inc.
36		ASDI	91		J & W PharmLab
37		ASDI	92		Sigma-Aldrich
38		ASDI	93		TCI America
39		ASDI	94		Sigma-Aldrich
40		ASDI	95		Sigma-Aldrich
41		ASDI	96		Trans World Chemicals, Inc.
42		ASDI	97		Oakwood Products
43		ASDI	98		Aldrich Chemical Company

44		ASDI	99		Aaron Chemistry
45		ASDI	100		Sigma-Aldrich
46		ASDI	101		Aldrich Chemical Company
47		ASDI	102		Sigma-Aldrich
48		ASDI	103		Sigma-Aldrich
49		ASDI	104		Sigma-Aldrich
50		Sigma-Aldrich	105		ASDI
51		Sigma-Aldrich	106		ASDI
52		Fluka	107		ASDI
53		Frinton Laboratories	108		ASDI
54		TCI America	109		ASDI
55		Sigma-Aldrich	110		ASDI

56		ASDI	111		ASDI
57		ASDI	112		Fluka
58		ASDI	113		Alfa-Aesar
59		ASDI	114		Array BioPharma
60		ASDI	115		Sigma-Aldrich
61		ASDI	116		Array BioPharma
62		ASDI	117		Trans World Chemicals, Inc.
63		ASDI	118		ASDI
64		Sol Int PCT 2005082859	119		ASDI
65		ASDI	120		ASDI
66		ASDI	121		ASDI
67		ASDI	122		ASDI
68		ASDI	123		ASDI

69		ASDI	124		ASDI
----	---	------	-----	--	------

Ejemplo 125

(S)-N-(bifenil-4-ilmetil)-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida (125). A una solución de **M3** (50 mg, 0,129 mmol) en DCM (3218 μ l) se añadió 4-dimetilaminopiridina (3,93 mg, 0,032 mmol) y N,N'-díciclohexilcarbodiimida (26,6 mg, 0,129 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió después bifenil-4-ilmetanamina (Sigma-Aldrich, 35 mg, 0,193 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la reacción se filtró y concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa a través de una columna Phenomenex Gemini-NX C18 110A 5 μ m 21x100, eluyendo entre agua que contenía NH_4OH al 0,1% y acetonitrilo con NH_4OH al 0,1% a una velocidad de flujo de 44 ml/min durante 10 minutos para dar **125** como un sólido púrpura claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,50 - 2,11 (m, 4 H) 2,36 - 2,49 (m, 1 H) 3,24 (ddd, J=12,35, 9,79, 2,27 Hz, 1 H) 3,67 - 3,85 (m, 10 H) 3,86 - 3,99 (m, 1 H) 4,14 (dd, J=13,45, 2,92 Hz, 1 H) 4,42 (d, J=5,41 Hz, 2 H) 6,04 (d, J=6,14 Hz, 1 H) 6,43 (br. s., 1 H) 6,81 (s, 2 H) 6,89 (br. s., 1 H) 7,23 (s, 2 H) 7,29 - 7,57 (m, 7 H) 7,95 (d, J=6,14 Hz, 1 H); M+H 554,27512.

Tabla 2. Ejemplos 126 y 127

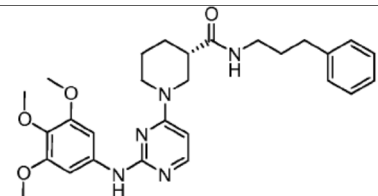
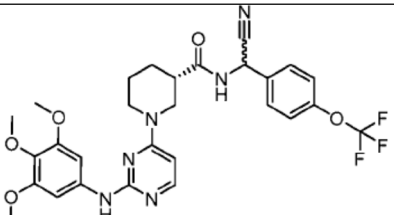
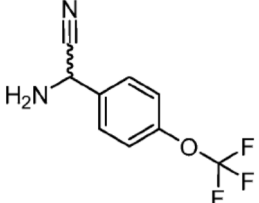
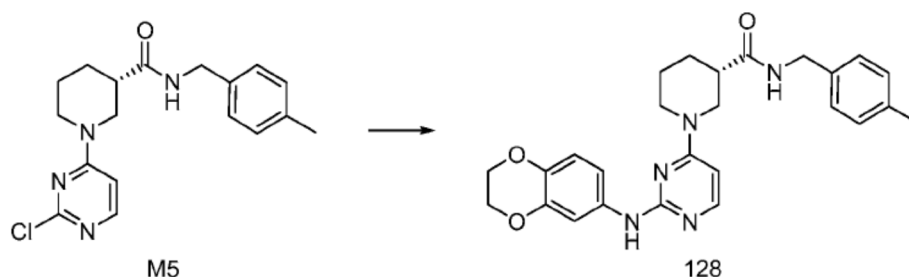
Ejemplo	Compuesto final (estructura)	Nombre del compuesto final	MS (calculada)	M+H (observada)
126		(S)-N-(3-fenilpropil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,27559
127		(S)-N-(ciano(4-trifluorometoxi)fenil)metil)-1-(2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)pirimidin-4-il)-3-piperidincarboxamida	586,56	587,22158

Tabla 2a. Método y materiales de partida para los ejemplos 126 y 127

Ej.	Material de partida	Fuente	Intermedio	Método
126		Alfa Aesar	M3	Ejemplo 122
127		UkrOrgSynthesis	M3	Ejemplo 122

Ejemplo 128

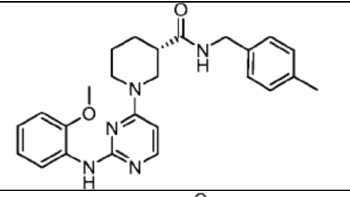
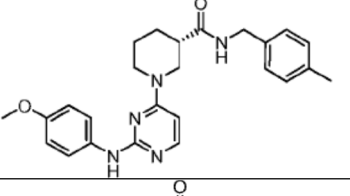
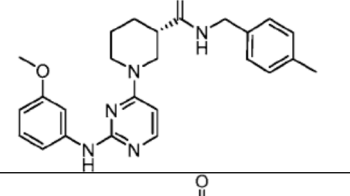
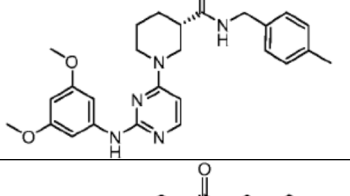
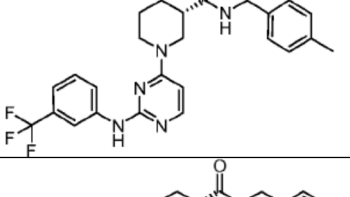
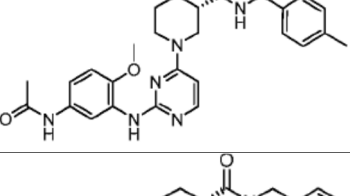
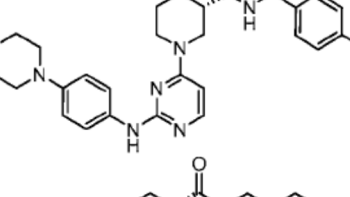
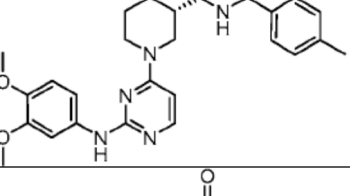
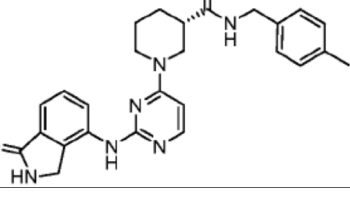


(S)-1-(2-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ylamino)pyrimidin-4-yl)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (128). Una mezcla de 1,4-benzodioxan-6-amina (Sigma-Aldrich, 65,8 mg, 0,435 mmol) y (S)-1-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)piperidin-3-carboxamida (**M5**, 100 mg, 0,290 mmol) en DMSO (0,6 ml) se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente, se filtró y se purificó con HPLC de fase reversa (columna empaqueta Phenomenex Gemini-NX 10 µl, 110 Å, AXIA, 100x50 mm, 60 ml/min, ACN/H₂O del 10-95%, TFA al 0,1%, gradiente de 10 min). Después de concentrar las fracciones por destilación al vacío, el producto se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto deseado en un rendimiento del 18%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 1,85 - 2,00 (m, 1 H), 2,04 - 2,19 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,45 (br. s., 1 H), 3,24 (t, J=9,9 Hz, 1 H), 3,69 (dd, J=13,7, 8,0 Hz, 1 H), 3,83 (d, J=12,6 Hz, 1 H), 4,12 (d, J=12,1 Hz, 1 H), 4,19 (s, 4 H), 4,34 (d, J=5,4 Hz, 2 H), 6,00 (d, J=6,1 Hz, 1 H), 6,39 (br. s., 1 H), 6,76 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J=10,7, 9,1 Hz, 1 H), 6,79 - 6,92 (m, 1 H), 7,07 (s, 4 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,89 (d, J=6,3 Hz, 1 H); M+H 460,23367.

Tabla 3. Ejemplo 129 a 193.

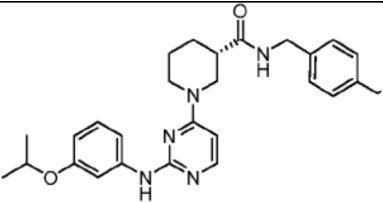
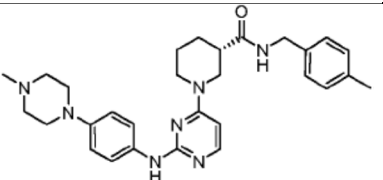
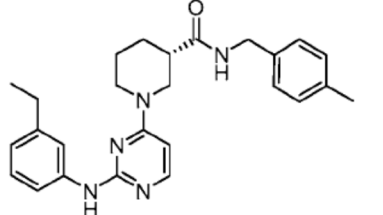
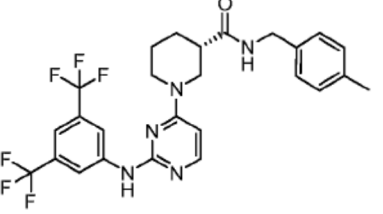
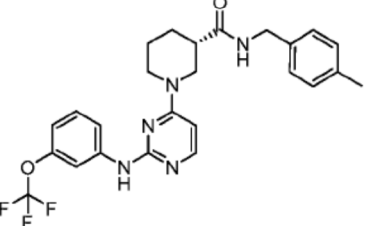
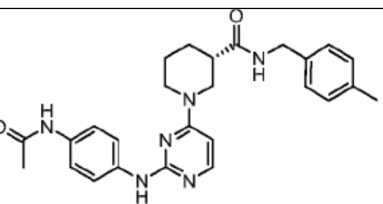
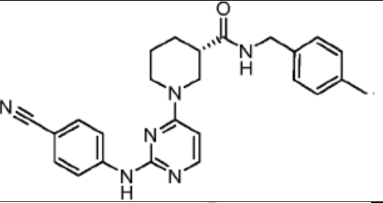
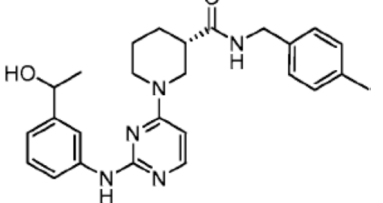
Todos los compuestos de ejemplo en la siguiente tabla se sintetizaron usando el intermedio **M5** según el método ejemplificado en **128**.

Ejemplo	Estructura del compuesto final	Nombre del compuesto final	MS (calculada)	M+H (observada)
129		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-(fenilamino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	401,51	402,22850
130		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-(3-quinolinilamino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	452,56	453,23956
131		(3S)-1-(2-(1H-indol-5-ilamino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	440,55	441,23938
132		(3S)-1-(2-((3-clorofenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	435,96	436,18952

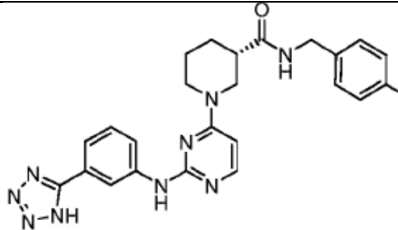
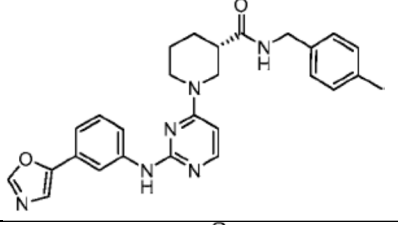
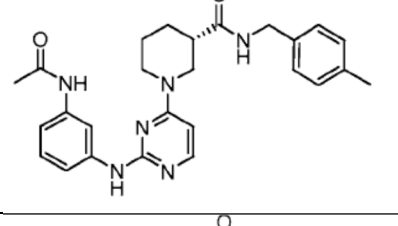
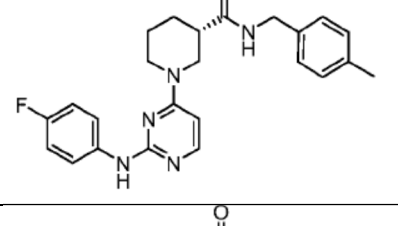
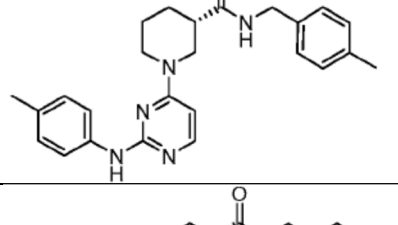
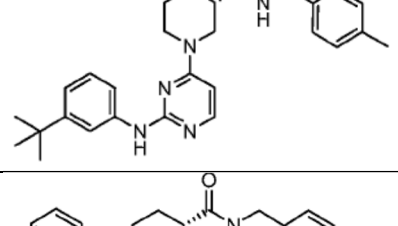
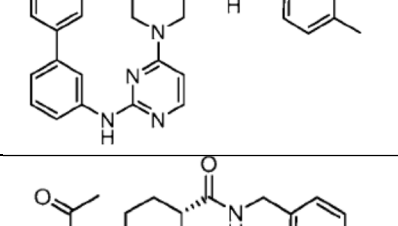
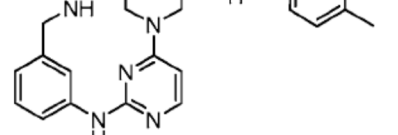
133		(3S)-1-(2-((2-metoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	431,54	432,23975
134		(3S)-1-(2-((4-metoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	431,54	432,23946
135		(3S)-1-(2-((3-metoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	431,54	432,23922
136		(3S)-1-(2-((3,5-dimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	461,56	462,25005
137		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-trifluorometil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	469,51	470,21601
138		(3S)-1-(2-((5-(acetilamino)-2-metoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	488,59	489,26085
139		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((4-(4-morfolinil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	486,62	487,28130
140		(3S)-1-(2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	461,56	462,24982
141		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	456,55	547,23453

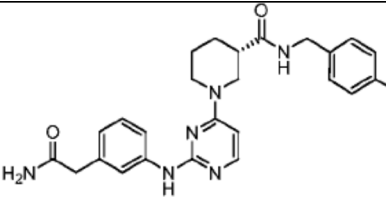
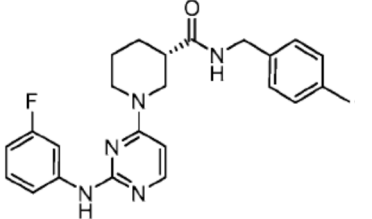
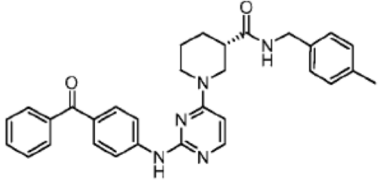
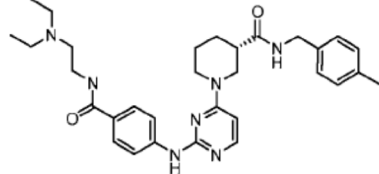
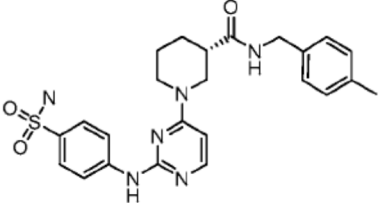
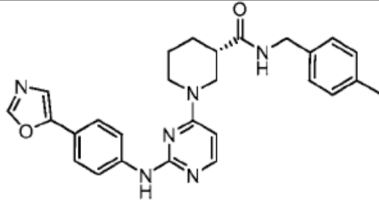
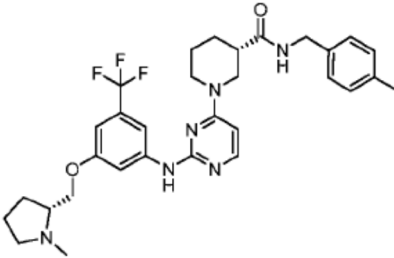
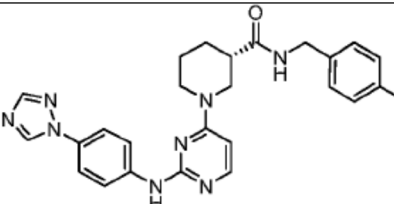
142		(3S)-1-(2-((1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	512,65	513,29698
143		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	482,59	483,26135
144		4-(3-((4-((3S)-3-((4-metilbencil)carbamoil)-1-piperidinil)-2-pirimidinil)amino)-1H-pirazol-5-il)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	574,73	575,34527
145		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-il)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	481,60	482,26611
146		(3S)-1-(2-((8-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	489,57	490,24428
147		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	432,53	433,23483
148		(3S)-1-(2-((3-etoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	445,56	446,25426
149		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-fenoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	493,61	494,25446
150		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-fenilcarbonil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	505,62	506,25438

151		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-sulfamoilfenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	480,59	481,20125
152		(3S)-1-(2-((3-bencilfenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	491,64	492,27538
153		(3S)-1-(2-((3,5-di-tert-butilfenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	513,73	514,35308
154		(3S)-1-(2-((4-dimetilcarbamoil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	472,59	473,26567
155		(3S)-1-(2-((3,5-dimetilfenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	429,56	430,25984
156		(3S)-1-(2-((4-etilfenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	429,56	430,25979
157		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-metilsulfanil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	447,6041	448,21637
158		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-metilfenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	415,5381	416,24424
159		(3S)-1-(2-((3,5-difluorofenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	437,4915	438,20975

160		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-(1-metiletoxi)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	459,5907	460,27055
161		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((4-(4-metil-1-piperacilil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	499,6593	500,31259
162		(3S)-1-(2-((3-etilfenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	429,5649	430,25594
163		(3S)-1-(2-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	537,5055	538,20320
164		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-(trifluorometoksi)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	485,5074	486,21078
165		(3S)-1-(2-((4-(acetilamino)fenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	458,563	459,25001
166		(3S)-1-(2-((4-(cianofenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	426,5214	427,22380
167		(3S)-1-(2-((3-(1-hidroxietil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	445,5639	446,25489

168		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-(metilcarbamoil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	458,563	459,25017
169		(3S)-1-(2-((3-fluoro-5-metoxifenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	449,5272	450,22971
170		(3S)-1-(2-((3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	499,5342	500,22652
171		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-(1-metiletil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	443,5917	444,27548
172		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((4-(1-metiletil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	443,5917	444,27555
173		(3S)-1-(2-((4-carbamoilfenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	444,5362	445,23447
174		(3S)-1-(2-((3,5-diclorofenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	469,14	470,15074
175		(3S)-1-(2-((3-(benciloxi)fenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	507,6347	508,27044

176		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	469,5503	470,24082
177		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	468,5582	469,23442
178		(3S)-1-(2-((3-(acetilamino)fenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	458,563	459,24998
179		(3S)-1-(2-((4-fluorofenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	419,5014	420,21920
180		(3S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-((4-metilfenil)amino)-4-pirimidinil)-3-piperidincarboxamida	415,5381	416,24435
181		(3S)-1-(2-((3-tert-butilfenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	457,6185	458,29131
182		(3S)-1-(2-((3-bifenililamino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	477,6089	478,25999
183		(3S)-1-(2-((3-(acetilamino)metil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	472,5898	473,26595

184		(3S)-1-(2-((3-(2-amino-2-oxoetil)fenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	458,563	459,24999
185		(3S)-1-(2-((3-fluorofenil)amino)-4-pirimidinil)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	419,5014	420,21912
186		(S)-1-(2-(4-benzoilfenilamino)pirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	505,61	506,25434
187		(S)-1-(2-(4-(2-dietilamino)etilcarbamoil)fenilamino)pirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	543,70	544,33912
188		(S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-(4-sulfamoilfenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida	480,58	481,20089
189		(S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-(4-(oxazol-5-il)fenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida	468,55	469,23385
190		(S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-(3-(((R)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida	582,66	583,29970
191		(S)-1-(2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)pirimidin-4-il)-N-(4-metilbencil)-3-piperidincarboxamida	468,55	469,24523

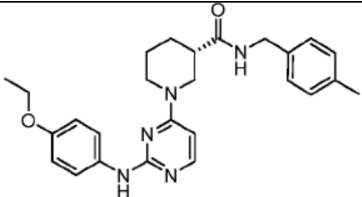
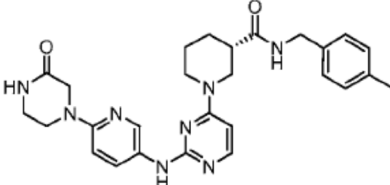
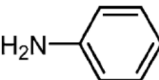
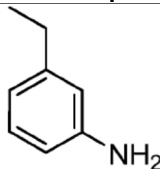
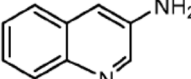
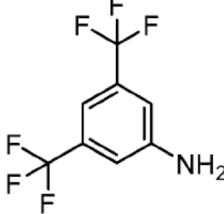
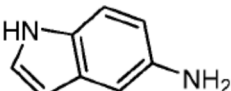
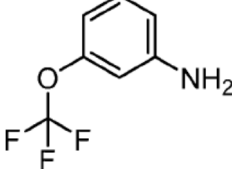
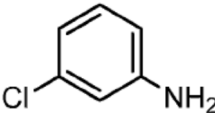
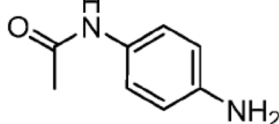
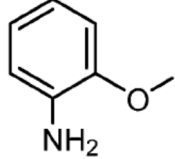
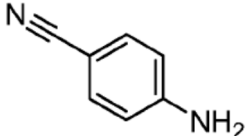
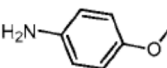
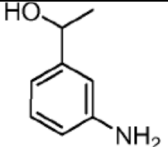
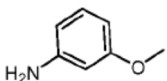
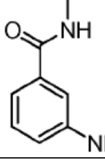
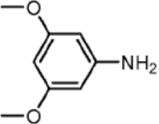
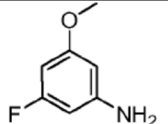
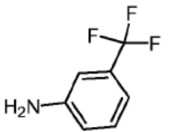
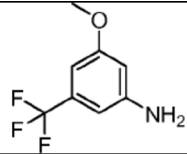
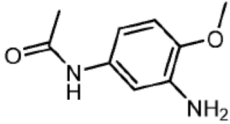
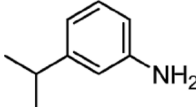
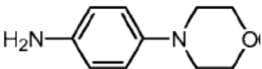
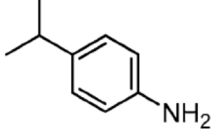
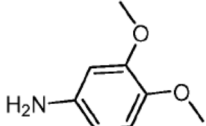
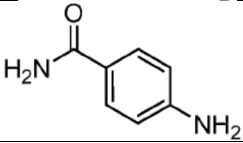
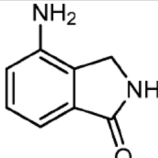
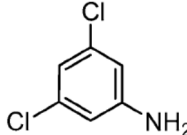
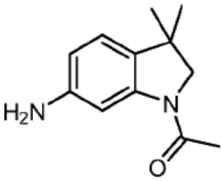
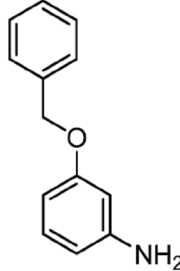
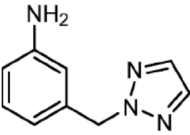
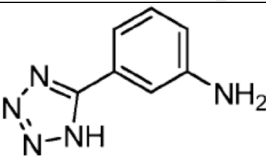
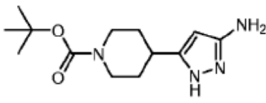
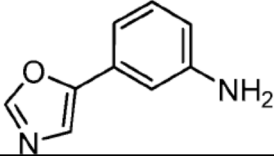
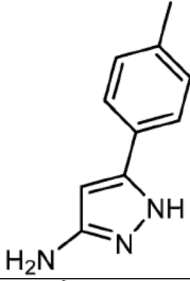
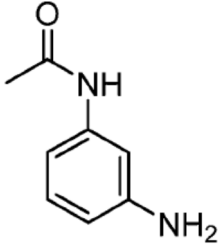
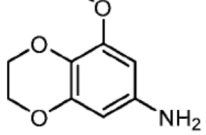
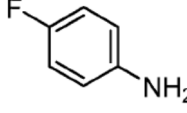
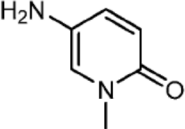
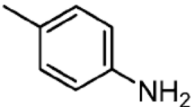
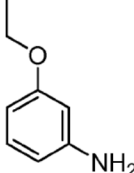
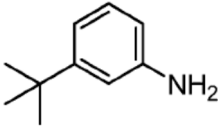
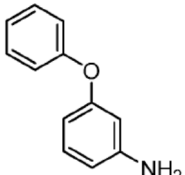
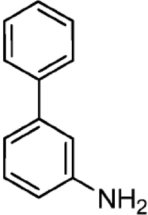
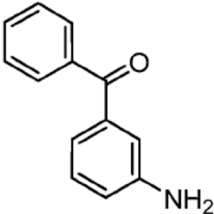
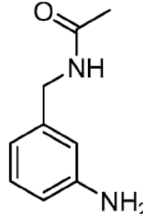
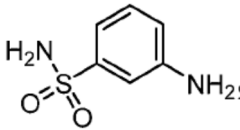
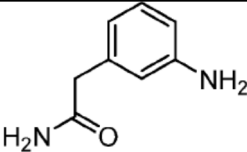
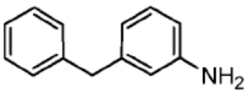
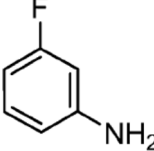
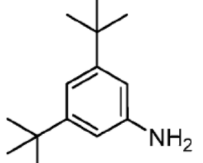
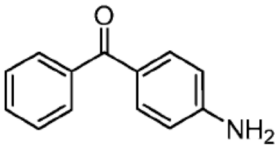
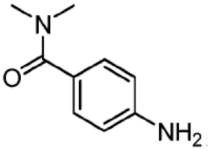
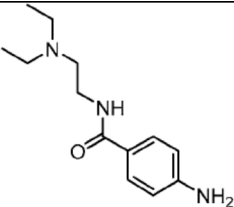
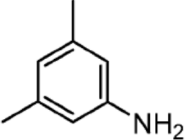
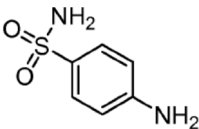
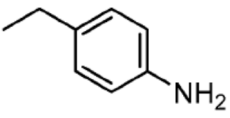
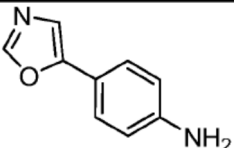
192		(S)-1-(2-(4- etoxifenilamino)pirimidin-4-il)-N-(4- metilbencil)piperidin-3- carboxamida	445,56	446,25455
193		(S)-N-(4-metilbencil)-1-(2-(6-(3- oxopiperacin-1-il)piridin-3- ilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3- carboxamida	500,60	501,27191

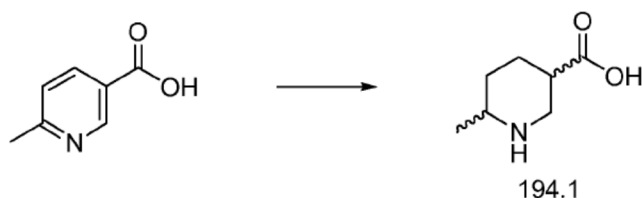
Tabla 3a. Materiales de partida y fuentes para los ejemplos 129-193

Ej.	Material de partida	Fuente	Ej.	Material de partida	Fuente
129		ASDI	162		Aldrich Chemical Company
130		Sigma-Aldrich	163		Oakwood Products Inc.
131		Sigma-Aldrich	164		Avocado Research
132		Sigma-Aldrich	165		Alfa Aesar
133		Sigma-Aldrich	166		Sigma-Aldrich
134		ASDI	167		Sigma-Aldrich
135		ASDI	168		TCI Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.
136		ASDI	169		Apollo Scientific Ltd.

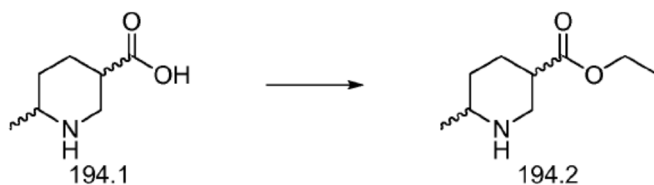
137		ASDI	170		Aldrich Chemical Company
138		ASDI	171		TCI EUROPE N.V.
139		ASDI	172		Sigma-Aldrich
140		ASDI	173		Sigma-Aldrich
141		Matrix Scientific	174		Sigma-Aldrich
142		Asta Tech, Inc.	175		Aldrich Chemical Company
143		Documento DE 4303657	176		Avocado Research
144		Documento WO 200911127 A1	177		Maybridge
145		Ryan Scientific	178		Sigma-Aldrich
146		Documento SU 639886 A1	179		Sigma-Aldrich

147		Milestone PharmTech LLC	180		Alfa Aesar
148		ASDI	181		Maybridge
149		ASDI	182		TCI
150		ASDI	183		ASDI
151		ASDI	184		ChemBridge Corporation
152		ASDI	185		ASDI
153		ASDI	186		Sigma-Aldrich
154		ASDI	187		ASDI
155		TCI America	188		ASDI
156		Sigma-Aldrich	189		ASDI

157		Sigma-Aldrich	190		Documento US 7531553B2
158		TCI America	191		ASDI
159		Sigma-Aldrich	192		Sigma-Aldrich
160		Sigma-Aldrich	193		Enamine, UkrOrgSynthesis Ltd.
161		Key Organics Limited/ Bionet Research			

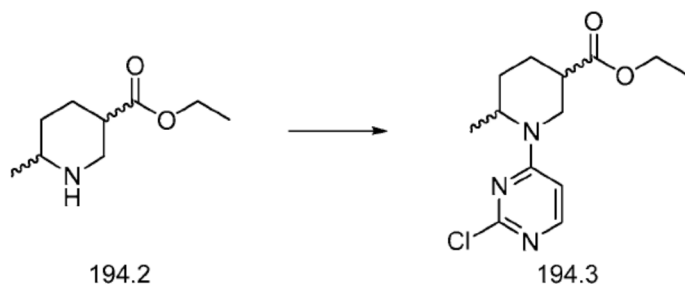
Ejemplo 194

- 5 **Ácido 6-metilpiperidin-3-carboxílico (194.1).** Se preparó **194.1** en un método análogo a **193.1** usando ácido 6-metilnicotínico (Alfa Aesar) en lugar de 5-metilnicotinato para proporcionar el material deseado. ESI-MH M+H 144.0.

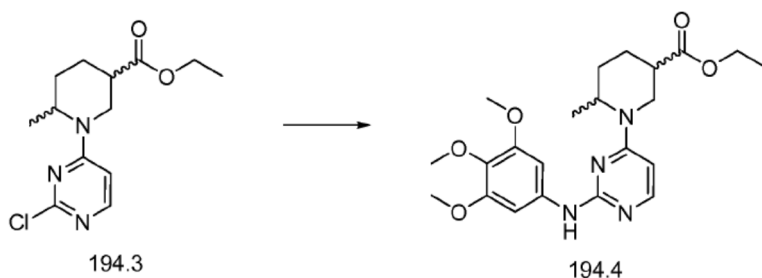


- 10 **6-metilpiperidin-3-carboxilato de etilo (194.2).** A **194.1** (1044 mg, 7,29 mmol) en EtOH (5207 μ l) se añadió ácido clorhídrico concentrado (405 μ l, 7,29 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se echó sobre agua. La reacción se llevó a pH 10 con hidróxido de sodio 1 N en agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó después sobre Na_2SO_4 y se filtró para proporcionar 6-metilpiperidin-3-carboxilato de etilo. ESI-MS M+H 172,2.

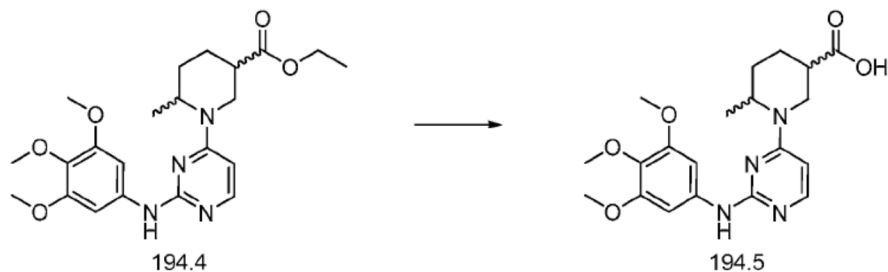
15



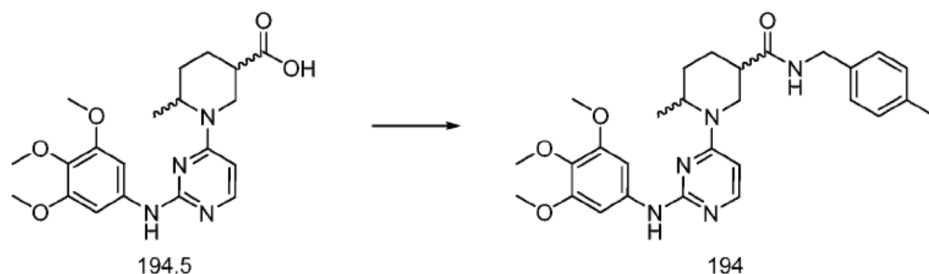
1-(2-cloropirimidin-4-il)-6-metil-piperidin-3-carboxilato de etilo (194.3). Se preparó **194.3** en un método análogo a **M1.1** usando **194.2** en lugar de piperidin-3-carboxilato de etilo para dar el material deseado como un sólido púrpura claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,17 - 1,25 (m, 6 H) 1,48 - 1,55 (m, 1 H) 1,84 - 2,03 (m, 2 H) 2,07 - 2,16 (m, 1 H) 2,74 (br. s., 1 H) 3,22 (dd, $J=13,89$, 4,11 Hz, 1 H) 4,06 - 4,16 (m, 2 H) 4,61 (d, $J=13,89$ Hz, 1 H) 4,66 - 4,77 (m, 1 H) 6,47 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H) ESI-MS $M+H$ 284,0.



6-metil-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenil-amino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de etilo (194.4). Se preparó **194.4** en un método análogo a **M1.2** usando **194.3** en lugar de **M1.1** para proporcionar el material deseado como un sólido púrpura claro. ESI-MS $M+H$ 431,1.

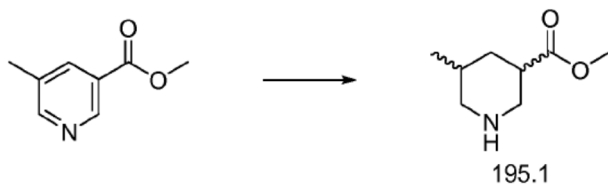


Ácido 6-metil-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenil-amino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico (194.5). Se preparó **194.5** en un método análogo al ejemplo 2.3 usando **194.4** en lugar de **2.2** para dar ácido 6-metil-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico. ESI-MS $M+H$ 403,1.

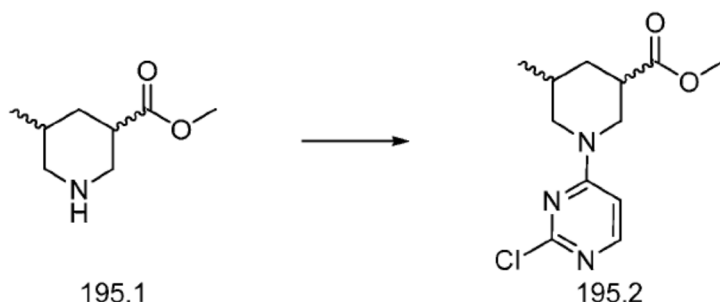


6-metil-N-(4-metilbencil)-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida (194). Se preparó **194** en un método análogo a **M5.1** usando **194.5** en lugar de ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico para proporcionar 6-metil-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 (d, $J=6,85$ Hz, 3 H) 1,64 - 1,73 (m, 2 H) 1,79 (dd, $J=13,11$, 2,54 Hz, 1 H) 1,93 - 2,06 (m, 1 H) 2,16 - 2,28 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 3,17 (t, $J=12,62$ Hz, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 9 H) 4,28 (dd, $J=14,48$, 5,09 Hz, 1 H) 4,47 (dd, $J=14,48$, 5,87 Hz, 2 H) 4,59 (br. s., 1 H) 6,01 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H) 6,06 (t, $J=5,18$ Hz, 1 H) 6,85 (s, 2 H) 7,09 - 7,18 (m, 4 H) 7,41 (br. s., 1 H) 7,94 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H); $M+H$ 506,27545.

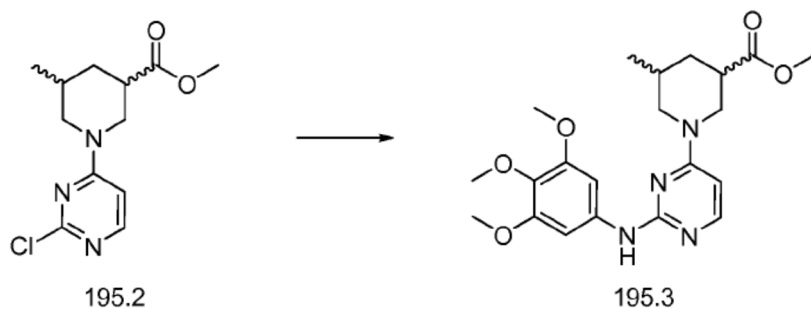
Ejemplo 195



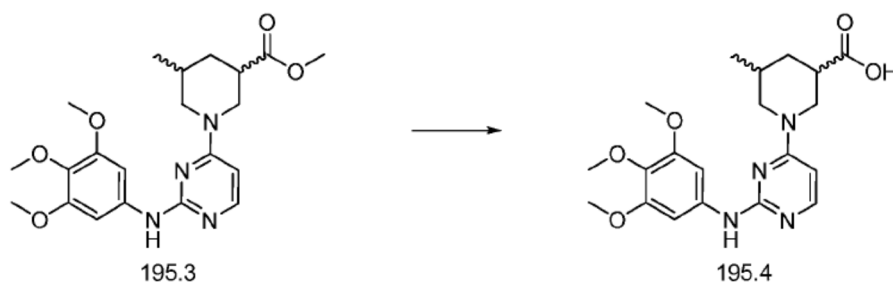
- 5 **5-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo (195.1).** A un recipiente de reacción que contenía 5-metilnicotinato de metilo (Alfa Aesar, 1g, 6,62 mmol) en EtOH (12,03 ml) se añadió AcOH (1,203 ml). El recipiente de reacción se purgó con gas nitrógeno (3x) y se añadió paladio sobre carbono al 10 por ciento en peso (0,5 g, 4,70 mmol). El recipiente de reacción se purgó después con hidrógeno (globo, 1 atm) (3x) y se mantuvo en hidrógeno mientras se agitaba. Después de 48 horas, la reacción se filtró sobre material facilitador de filtrado de la marca Celite® y se concentró a presión reducida para dar 5-metilpiperidin-3-carboxilato de metilo. ESI-MS M+H 158,0.



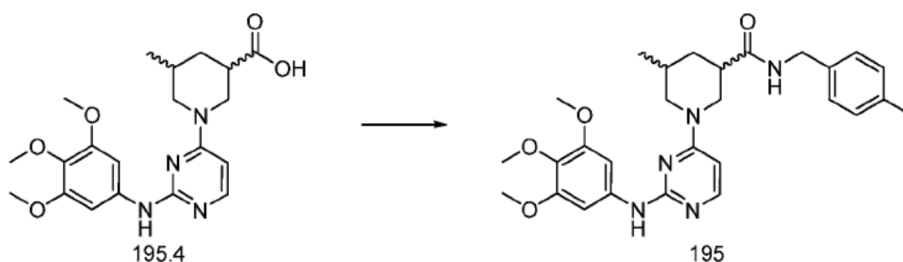
- 15 **1-(2-cloropirimidin-4-il)-5-metil-piperidin-3-carboxilato de etilo (195.2).** Se preparó **195.2** en un método análogo a **M1.1** usando **195.1** en lugar de piperidin-3-carboxilato de etilo para dar el material deseado como un sólido púrpura claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 1,52 (ddd, J=13,64, 9,44, 4,69 Hz, 1 H) 1,91 (br. s., 1 H) 2,21 (d, J=13,50 Hz, 1 H) 2,75 - 2,90 (m, 2 H) 3,48 (br. s., 1 H) 3,66 (s, 3 H) 4,22 (dd, J=13,50, 3,72 Hz, 2 H) 6,50 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=6,26 Hz, 1 H) ESI-MS 270,0.



- 20 **5-metil-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxilato de metilo (195.3).** Se preparó **195.3** en un método análogo a **M1.2** usando **195.2** en lugar de **M1.1** para proporcionar el material deseado como un sólido púrpura claro. ESI-MS M+H 417,2.

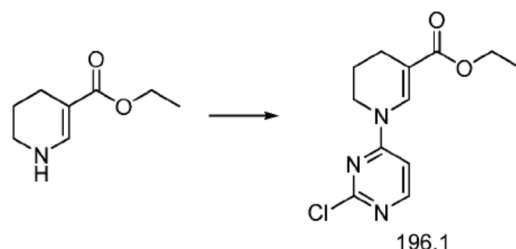


- 25 **Ácido 5-metil-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico (195.4).** Se preparó **195.4** en un método análogo al ejemplo 2.3 usando **195.3** en lugar de **2.2** para proporcionar ácido 5-metil-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxílico. ESI-MS M+H 403,1.

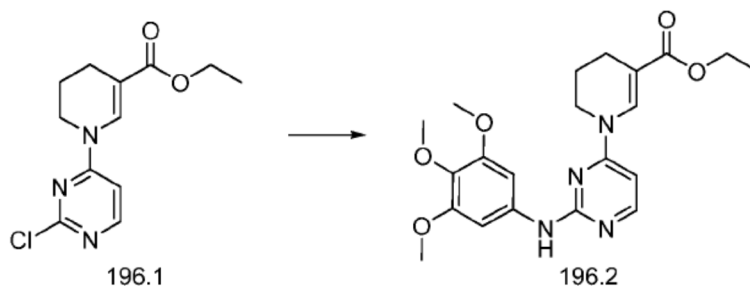


5-metil-N-(4-metilbencil)-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida (195). Se preparó **195** en un método análogo a M5.1 usando **195.4** en lugar de ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico para proporcionar 5-metil-N-(4-metilbencil)-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 (d, J=6,58 Hz, 3 H) 1,41 - 1,55 (m, 1 H) 1,79 (br. s., 1 H) 2,24 (s, 3 H) 2,40 (d, J=13,15 Hz, 1 H) 2,57 - 2,69 (m, 1 H) 2,86- 2,99 (m, 2 H) 3,40 (dd, J=14,18, 3,22 Hz, 1 H) 3,77 - 3,91 (m, 9 H) 4,01 - 4,14 (m, 1 H) 4,26 - 4,38 (m, 1 H) 4,53 - 4,68 (m, 1 H) 6,03 (d, J=6,43 Hz, 1 H) 6,77 (s, 2 H) 6,85 - 7,06 (m, 5 H) 7,78 (d, J=6,43 Hz, 1 H) 8,26 (br. s., 1 H); M+H 506,27601.

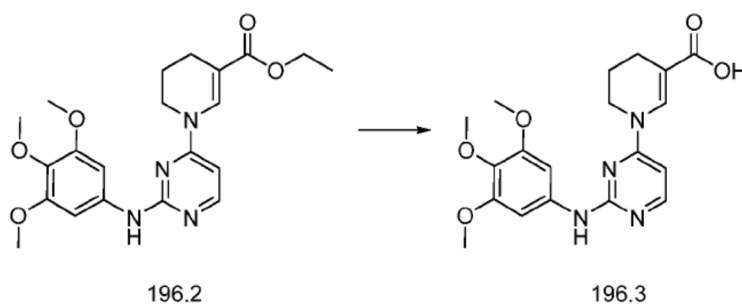
Ejemplo 196



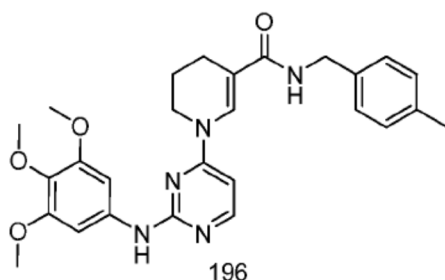
1-(2-cloropirimidin-4-il)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo (196.1). El ejemplo **196.1** se sintetiza usando un método análogo a **M1.1** usando 1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo (European Journal of Organic Chemistry (2006), (19), 4343-4347) en lugar de piperidin-3-carboxilato de etilo.



1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo (196.2). El ejemplo **196.2** se sintetiza en un método análogo a **M1.2** usando **196.1** en lugar de **M1.1**.



Ácido 1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico (196.3). El ejemplo **196.3** se sintetiza en un método análogo a **M1.3** usando **196.2** en lugar de **M1.2**.



N-(4-metilbencil)-1-(2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-il)-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida (196). El ejemplo **196** se sintetiza en un método análogo a **M5.1** usando **196.3** en lugar de ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico.

Inhibición de ALK en ensayo enzimático

El dominio citoplásmico (aminoácidos 1058-1620) de ALK humana de tipo salvaje se expresó en células Sf9 como una proteína de fusión GST N-terminal. La actividad quinasa de la proteína purificada se evaluó usando un ensayo Lance® TR-FRET. La reacción quinasa se realizó en una placa de microtitulación de 384 pocillos usando enzima 2 nM en HEPES 20 mM (pH 7,5), BSA al 0,05%, DTT 2 mM, MgCl₂ 10 mM, sustrato peptídico 1 μM (Biotina-Ahx-EQEDEPEGIYGVLF-OH)(SEQ ID NO: 1), y ATP a 40 μM (la Km aparente). La reacción se dejó seguir durante 90 minutos a temperatura ambiente y después se terminó con EDTA 20 mM en Tris 50 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, BSA al 0,05%, y Tween-20 al 0,1%. La fosforilación del sustrato peptídico se detectó usando los reactivos de detección de Lance® estreptavidina-aloficocianina (SA-APC) y anticuerpo anti-fosfotirosina Eu-W1024 (PT66) de Perkin Elmer Life Science (Waltham, MA). Las placas se leyeron en un lector de placa estrella RUBY (BMG LABTECH, Cary, NC) con una longitud de onda de excitación de 320 nm. La emisión se siguió a 615 nm y 665, con emisión aumentada a 665 nm indicativa de fosforilación del péptido. Se calcularon los valores C₅₀ de los compuestos de la magnitud de la señal en el canal de emisión de 655 nm y se expresaron como la media de tres replicados.

La siguiente tabla incluye los valores C₅₀ de ALK obtenidos usando el procedimiento mostrado anteriormente para los compuestos de los ejemplos descritos en el presente documento.

Tabla de valores C₅₀ de ALK de los compuestos de los ejemplos

Ejemplo	CI ₅₀ de ALK (mM) ^a	Ejemplo	CI ₅₀ de ALK (mM) ^a
1	++++	99	+++
2	+++	100	++++
3	++++	101	+++
4	+++	102	++++
5	+++	103	++++
6	++++++	104	++++
7	+++	105	+++
8	+++	106	++++++
9	++++	107	++++
10	++++	108	++++++
11	++	109	++++
12	+	110	++++++
13	+++	111	++++
14	++++	112	++++
15	++++	113	++++++
16	++++	114	+++
17	++++	115	++++
18	++	116	++++++
19	+++	117	++++++
20	+++	118	++++
21	++++	119	++++
22	++++	120	+++
23	++++	121	++++

24	++++++	122	+++
25	+++	123	++++
26	++++	124	+++
27	++++	125	++++
28	+++++	126	++
29	+++++	127	++++++
30	+++	128	+++
31	+++	129	+++
32	++	130	+++
33	++++++	131	+++
34	+++++	132	+++
35	++++	133	+++
36	++++	134	++++
37	++	135	+++
38	++++	136	++++
39	+++	137	+++
40	+++++	138	+++
41	+++++	139	+++
42	+++	140	++++
43	++++	141	++++
44	++++	142	+++
45	++++	143	++++
46	+++	144	+++
47	+++++	145	++
48	+++	146	++++
49	+++	147	++
50	+++	148	++++
51	++++	149	++++
52	+++	150	++++
53	++	151	++++
54	+++	152	++++
55	++++	153	+++
56	++++++	154	+++

57	+++++	155	+++
58	++++++	156	+++
59	+++	157	++++
60	+++++	158	++++
61	++	159	+++
62	++++	160	++++
63	+++	161	++++
64	++++	162	++++
65	++++	163	++++
66	+++	164	+++
67	++++	165	+++
68	++++	166	+++
69	++++++	167	++++
70	++++++	168	+++
71	+++	169	++++
72	++++	170	++++
73	+++	171	++++
74	++++	172	+++
75	++++++	173	+++
76	+++++	174	+++
77	+++	175	+++
78	+++	176	++
79	++++++	177	++++
80	+++++	178	++++
81	++	179	+++
82	+++	180	+++
83	++++	181	++++
84	+++	182	++++
85	++++++	183	++++
86	++++	184	++++
87	++++	185	+++
88	+++++	186	++
89	+++++	187	++++

90	++++	188	++++
91	+++++	189	+++
92	++++	190	+++++
93	++++	191	+++
94	+++++	192	+++
95	++++	193	+++
96	+++++	194	++++
97	+++	195	+++
98	++++	196	ND ^b

^a Intervalos de Cl_{50} :

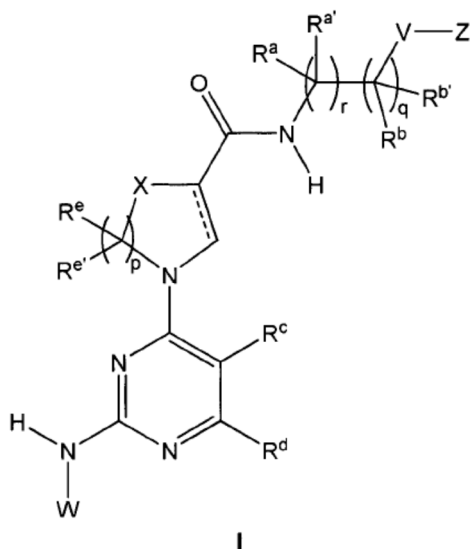
+	$Cl_{50} > 10 \mu M$
++	$5 \mu M \leq CE_{50} \leq 10 \mu M$
+++	$1 \mu M \leq CE_{50} < 5 \mu M$
++++	$0,1 \mu M \leq CE_{50} < 1 \mu M$
+++++	$0,05 \mu M \leq CE_{50} < 0,1 \mu M$
+++++	$CE_{50} < 0,05 \mu M$

^b ND significa no determinado

Aunque la invención anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad de entendimiento, será enseguida aparente para los expertos en la materia a la luz de las enseñanzas de esta invención que se pueden hacer ciertos cambios y modificaciones a la misma sin separarse del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o una mezcla de los mismos,

en donde:

X se selecciona de -CH₂-, -N(H)-, -O-, o -S-;

V está ausente o se selecciona de -CH₂-, -O-, -S-, o -NH-; en donde si V es -O-, -S- o -NH-, entonces r es 1 y q es 1;

el subíndice p se selecciona de 0, 1, 2, o 3, en donde X es CH₂ si p es 0;

el subíndice q se selecciona de 0 o 1;

el subíndice r se selecciona de 0 o 1;

el símbolo indica que el enlace puede ser un enlace sencillo o doble;

Z es un arilo de C₆-C₁₀ o un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -Z', -O-Z', -S-Z', -NH-Z', -CH₂Z', -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alqueno de (C₂-C₆), -alquino de (C₂-C₆), -alqueno de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH-Z', -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH-Z', -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHSO₂-Z', -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-Z', -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-Z', -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-Z', -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde ambos anillos de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unidos a V, si está presente, o al átomo de C que lleva R^b y R^{b'} si V no está presente, o al átomo de C que lleva R^a y R^{a'} si V no está presente y q es 0, o al átomo de N unido al C(=O) si V no está presente, q es 0, y r es 0; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O);

Z' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1 o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alqueno de (C₂-C₆), -alquino de (C₂-C₆), -alqueno de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂;

R^a y R^{a'} están ausentes si r es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^a y R^{a'} pueden representar juntos un =O; o R^a y R^{a'} se pueden juntar para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros;

R^b y R^{b'} están ausentes si q es 0 o se seleccionan independientemente de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -C≡N, -OH, o -CF₃; o R^b y R^{b'} pueden representar juntos un =O; o R^b y R^{b'} se pueden juntar para formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 miembros;

R^c se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

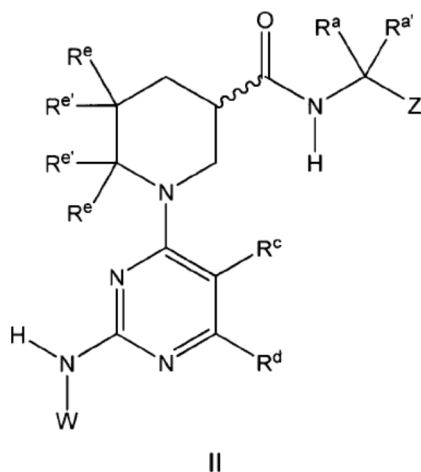
R^d se selecciona de -H, -alquilo de (C₁-C₆), -CF₃, -F, -Cl, -Br, o -I;

R^e y R^{e'} se seleccionan independientemente de -H, o -alquilo de (C₁-C₆);

W es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de -W', -O-W', -S-W', -CH₂-W', -N(H)-W', -O-CH₂-W', -C(=O)-W', -C(=O)NH-W', -SO₂NH-W', -NHSO₂-W', -NHC(=O)-W', -SO₂-W', -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alqueno de (C₂-C₆), -alquino de (C₂-C₆), -alqueno de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂; y dos sustituyentes adyacentes en el arilo de C₆-C₁₀ o el heteroarilo de 5-10 miembros se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros que comprende 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S; y además en donde el arilo de C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros pueden ser monocíclicos o bicíclicos y además en donde ambos anillos de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico pueden ser aromáticos o uno de los anillos puede estar parcialmente saturado y el otro anillo puede ser aromático y bien el anillo parcialmente saturado o el anillo aromático pueden estar unidos al átomo de N al que se une W; y además en donde, el anillo parcialmente saturado de un arilo de C₆-C₁₀ bicíclico o un heteroarilo de 5 a 10 miembros bicíclico puede incluir un miembro de anillo -C(=O) y el heterociclilo de 5-7 miembros puede incluir un miembro de anillo -C(=O);

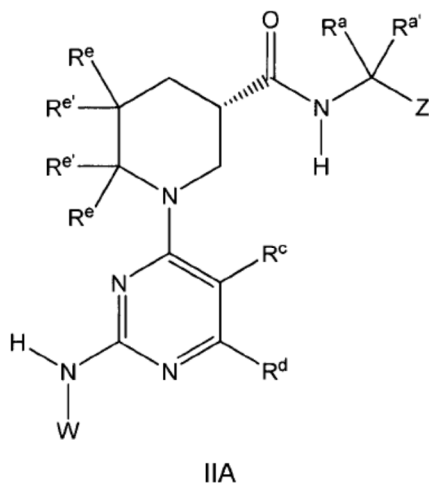
W' es un arilo de C₆-C₁₀, un heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclilo de 5-7 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S o N, en donde el arilo de C₆-C₁₀, el heteroarilo de 5-10 miembros o el heterociclilo de 5-7 miembros están sin sustituir o están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br, -I, -C≡N, -NO₂, -alquilo de (C₁-C₆), -alqueno de (C₂-C₆), -alquino de (C₂-C₆), -alqueno de (C₁-C₄)-OH, -NH₂, -NH(alquilo de (C₁-C₄)), -N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de (C₁-C₄)), -SO₂N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -NHSO₂-alquilo de (C₁-C₄), -NHC(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -SO₂-alquilo de (C₁-C₄), -SO-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-NH-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CF₃, -C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -CO₂H, -C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH₂, -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-NH(alquilo de (C₁-C₄)), -C(=O)NH-alqueno de (C₁-C₄)-N(alquilo de (C₁-C₄))₂, -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-O-alquilo de (C₁-C₄), -alqueno de (C₁-C₄)-C(=O)-OH, -OH, -O-alquilo de (C₁-C₆), -SH, -S-alquilo de (C₁-C₆), -OCF₃, o -OCHF₂.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde p es 2.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde r es 1.
- 5 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde V está ausente, o:
en donde V es -O-, o:
en donde V es -CH₂-.
- 10 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X es -CH₂-.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde q es 0, o:
15 en donde q es 1 y R^b y R^{b'} se seleccionan independientemente de -H, -CH₃, o R^b y R^{b'}, tomados juntos, representan un =O.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



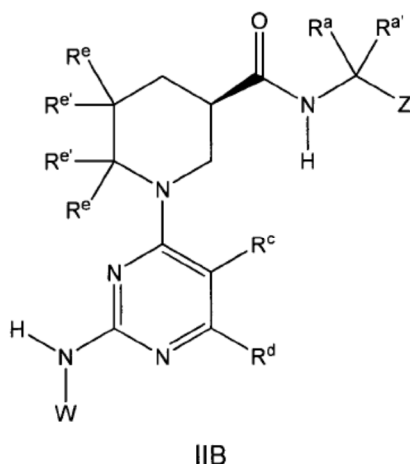
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un estereoisómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del estereoisómero, o una mezcla de los mismos, en donde el símbolo indica que el átomo de carbono quiral al que el está unido puede tener la estereoquímica R, la estereoquímica S, o puede ser una mezcla de compuestos con la estereoquímica R y S en donde la mezcla puede ser racémica, o la mezcla puede incluir una mayor cantidad de compuestos con la estereoquímica R comparada a la cantidad de compuesto con la estereoquímica S, o la mezcla puede incluir mayor cantidad de compuestos con la estereoquímica S comparada con la cantidad de compuestos con la estereoquímica R.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIA:



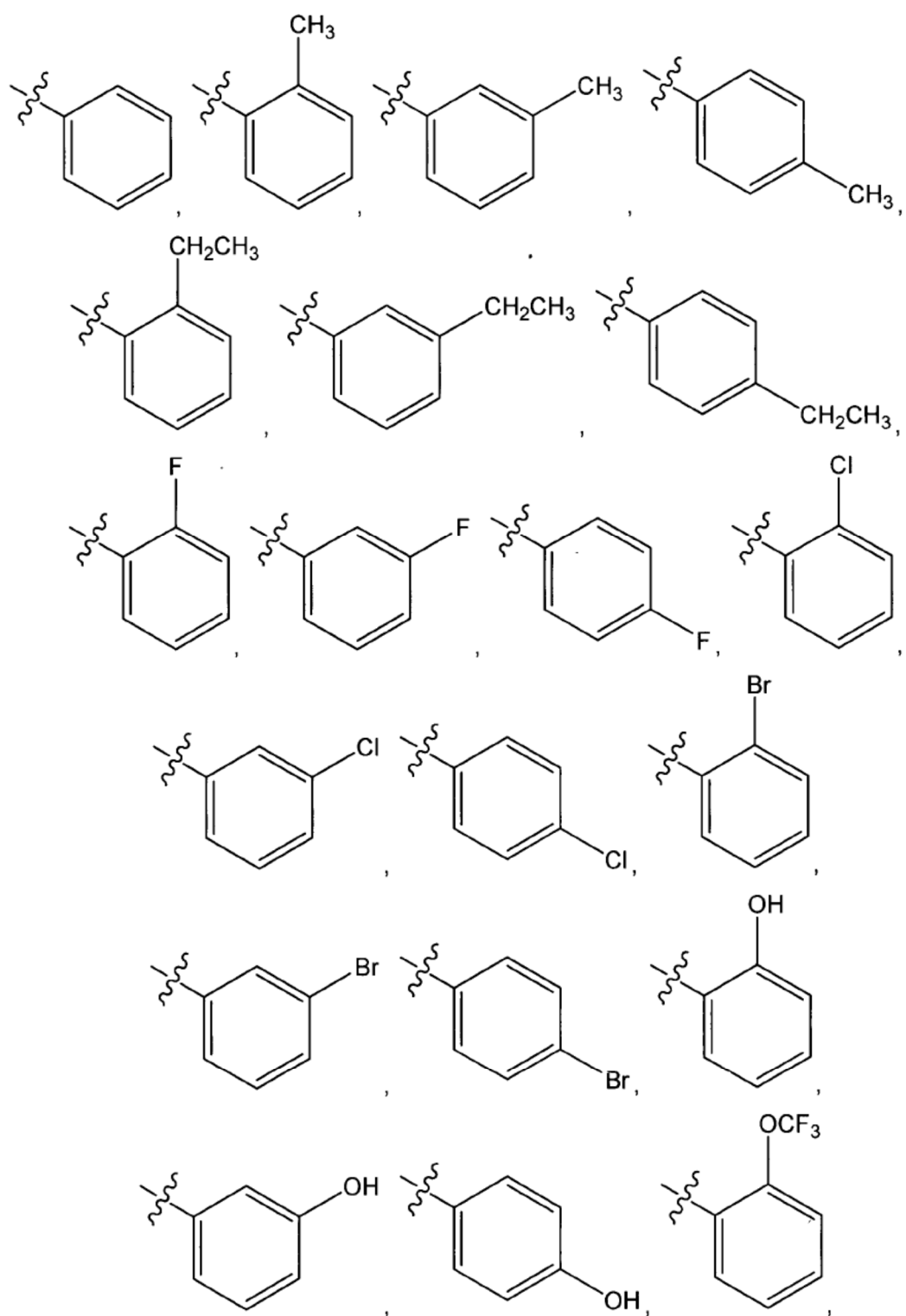
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

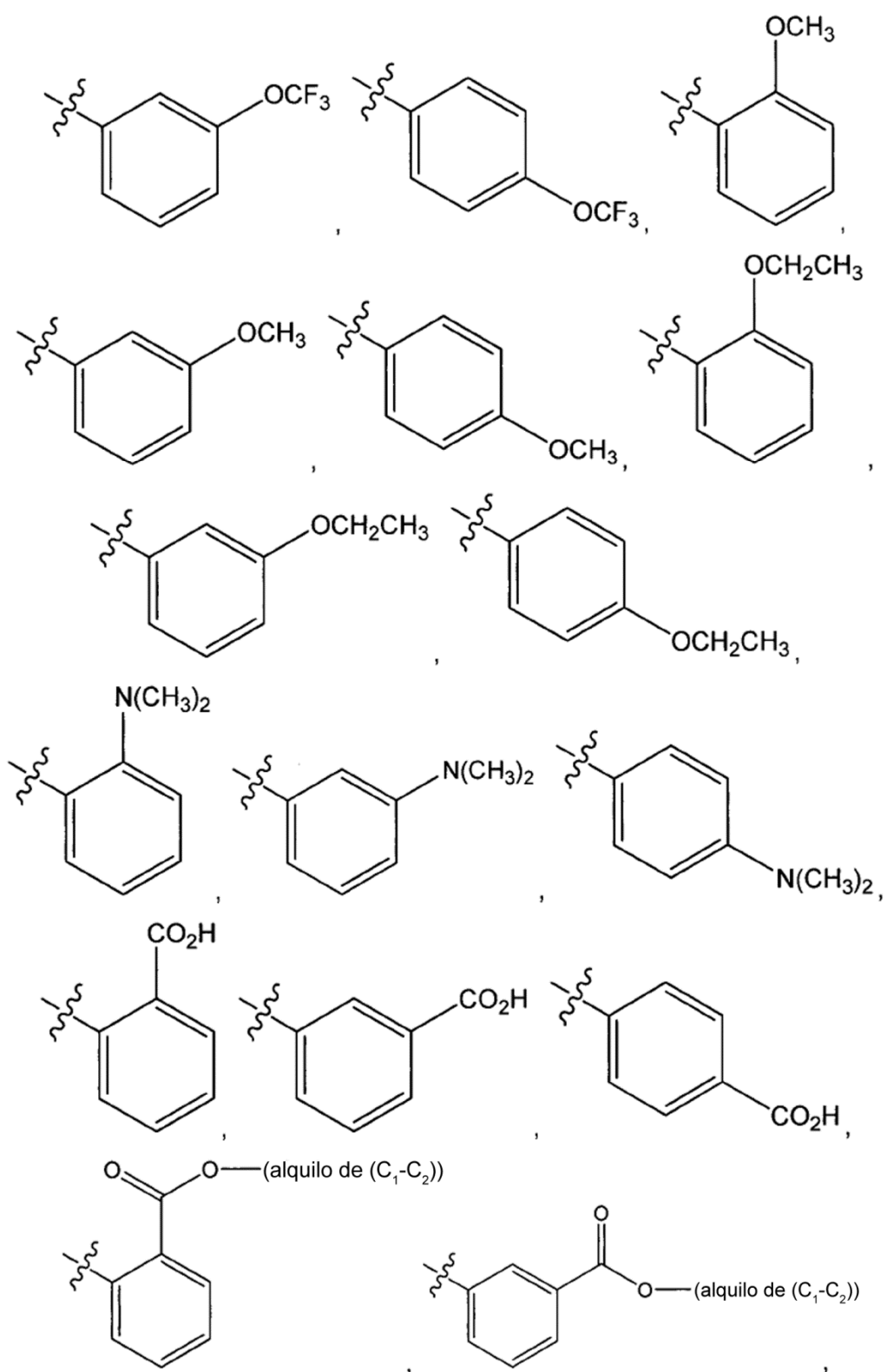
en donde el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula IIB:

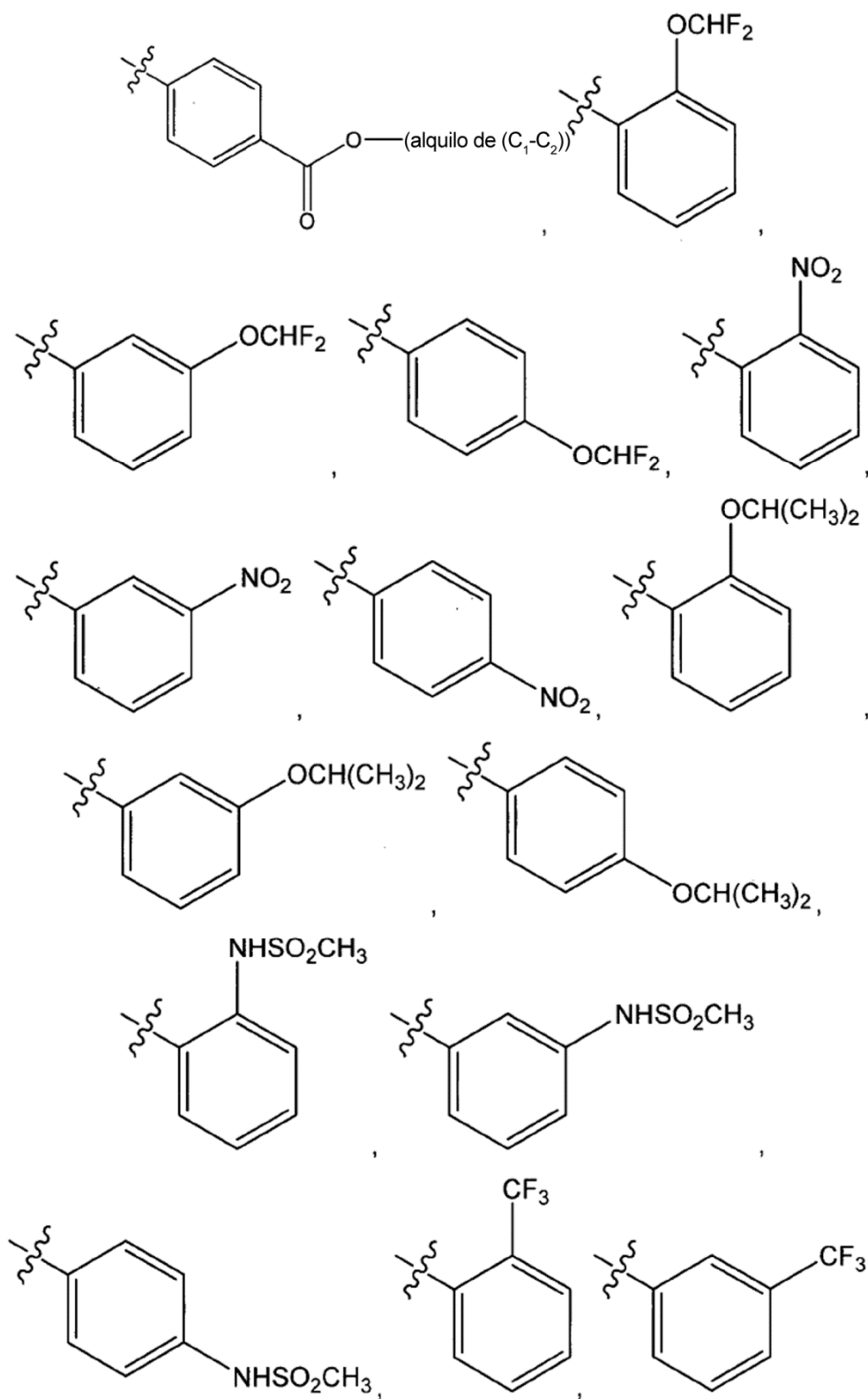


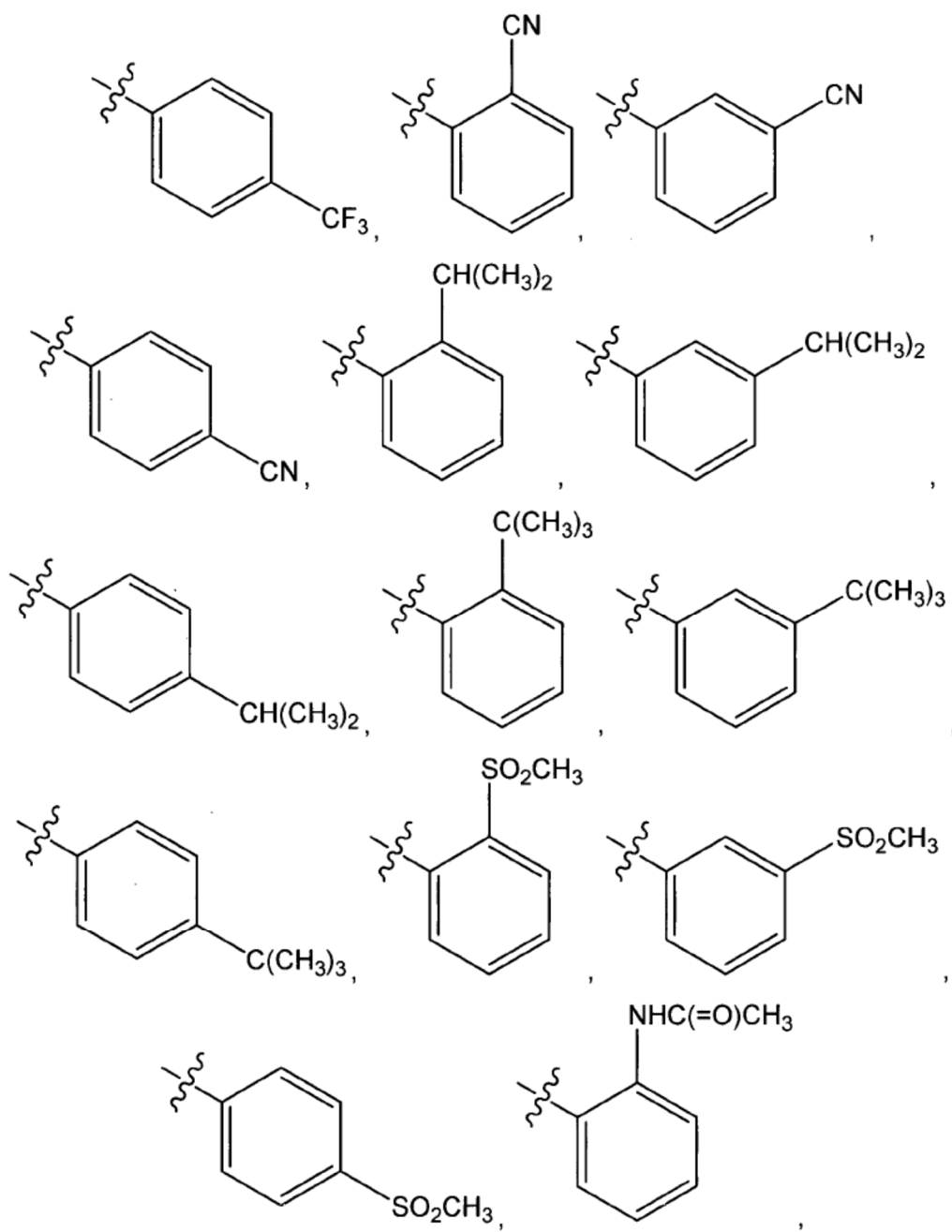
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

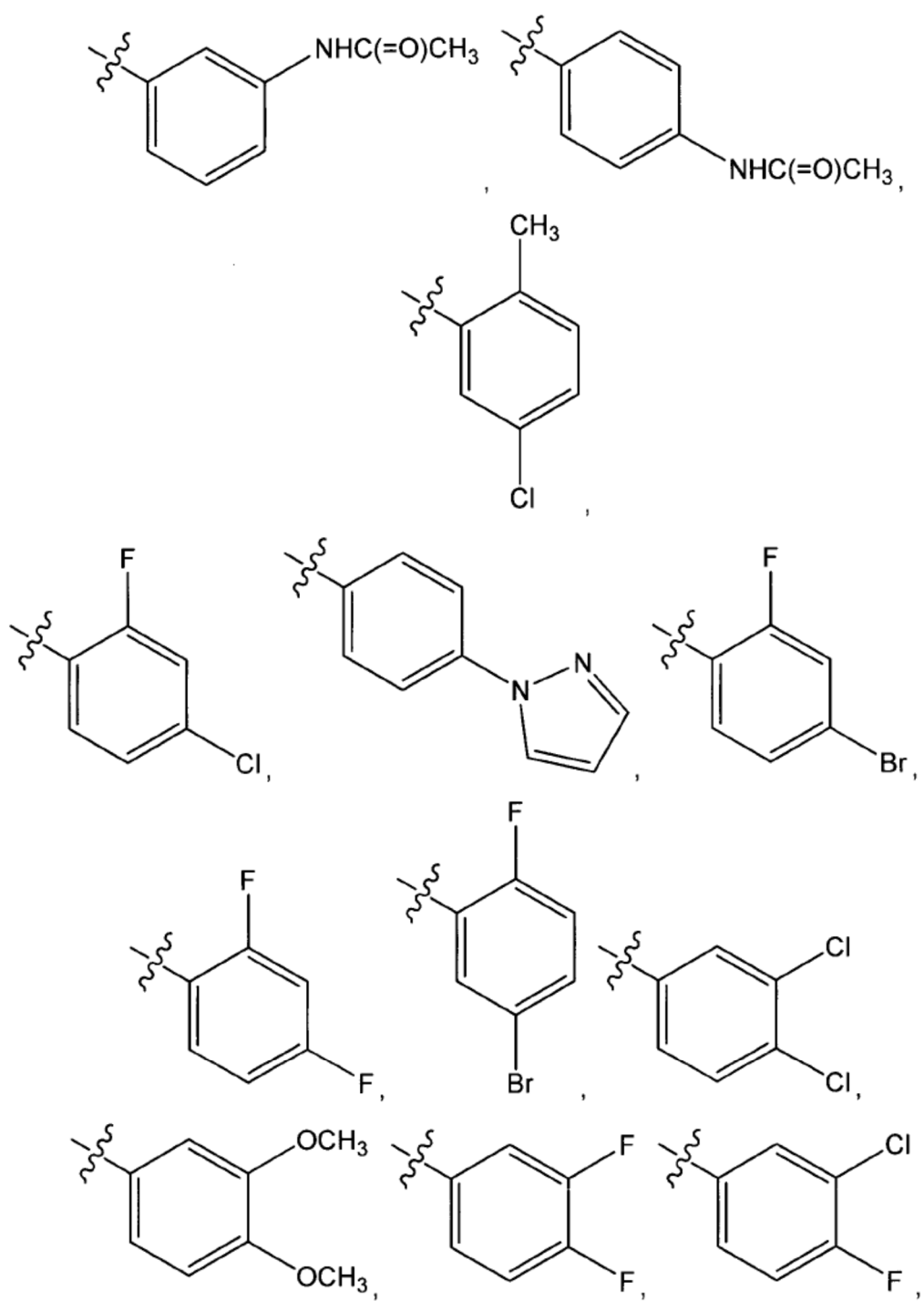
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^e y $R^{e'}$ se seleccionan independientemente de -H o -CH₃, preferiblemente en donde R^e y $R^{e'}$ son ambos -H.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^a y $R^{a'}$ se seleccionan independientemente de -H o -CH₃, preferiblemente en donde R^a y $R^{a'}$ son ambos -H.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^c se selecciona de -H o -CH₃, preferiblemente en donde R^c es -H.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^d se selecciona de -H o -CH₃, preferiblemente en donde R^d es -H.
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde r es 0.
14. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 13, en donde q es 0.
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14,
en donde (A) Z es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, piridacinilo, piracinilo, indazolilo, isotiazolilo, u oxazolilo, sin sustituir o sustituido o:
en donde (B) Z es fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, o 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, sin sustituir o sustituido.
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Z es un fenilo sin sustituir o sustituido, preferiblemente en donde Z se selecciona de

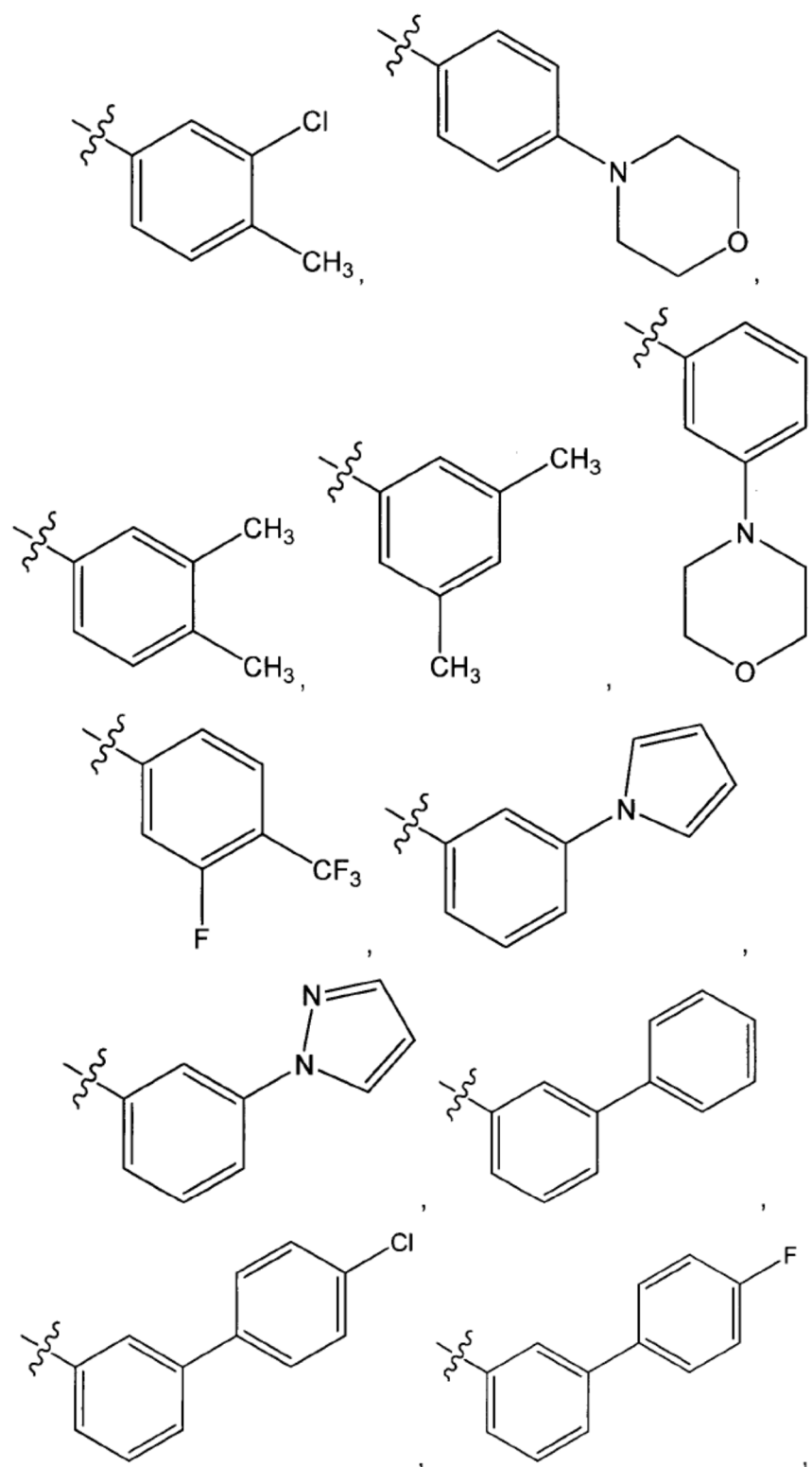


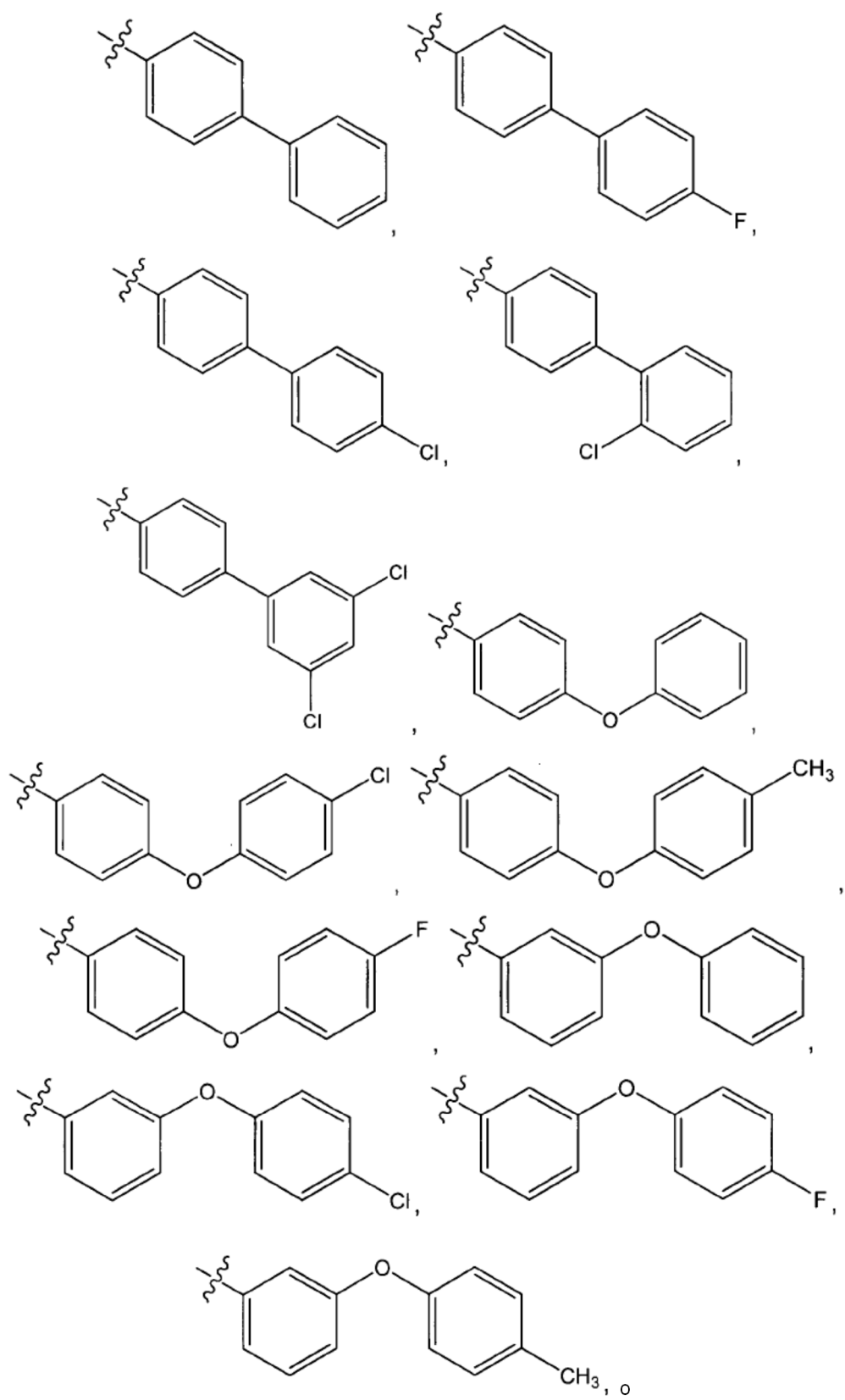


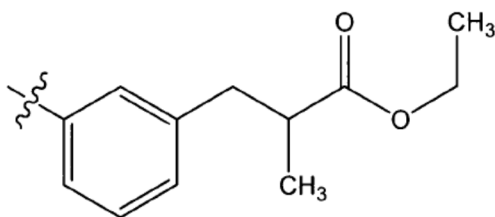








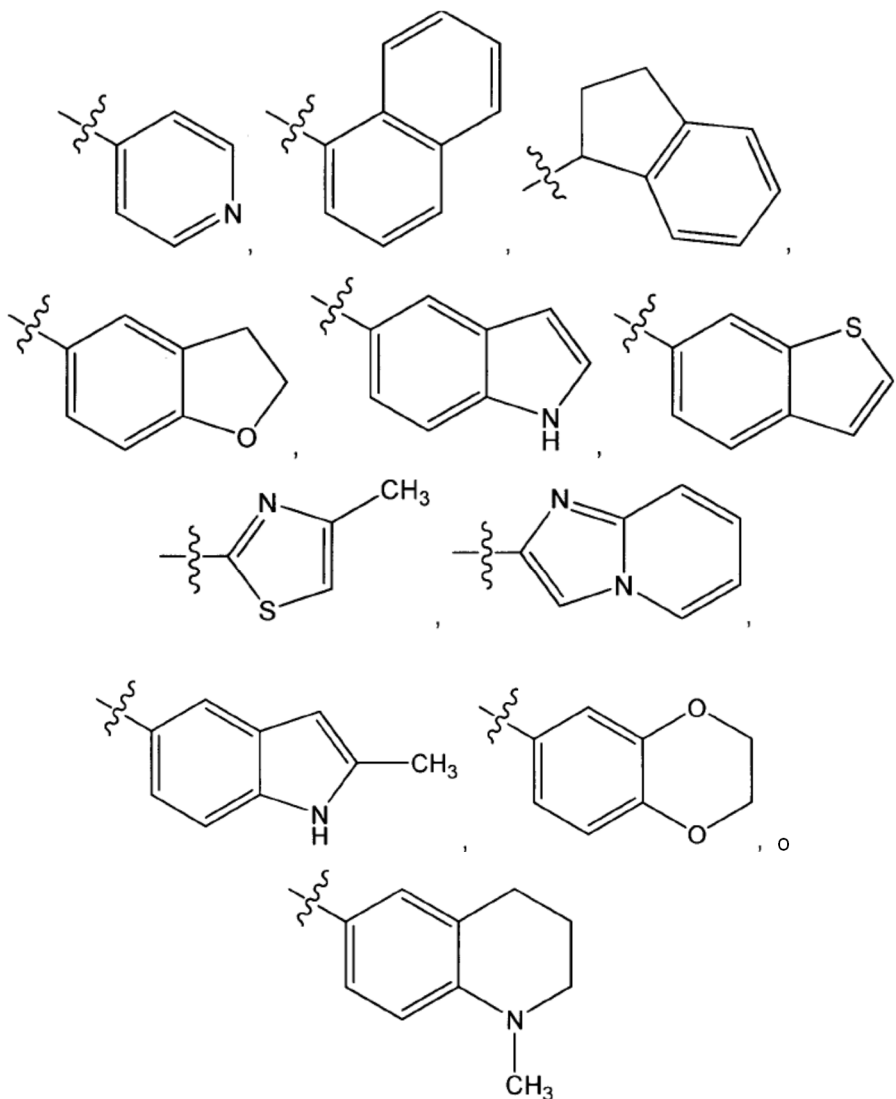




en donde el símbolo  cuando se dibuja a través de un enlace indica el punto de unión al resto de la molécula.

5

17. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Z se selecciona de



10

en donde el símbolo  cuando se dibuja a través de un enlace indica el punto de unión al resto de la molécula.

15

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Z está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de -Z', u -OZ', preferiblemente en donde Z es fenilo y Z' es un fenilo opcionalmente sustituido.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18,

20

en donde (A) W es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, isoindolin-1-onilo, indolinilo, pirazolilo,

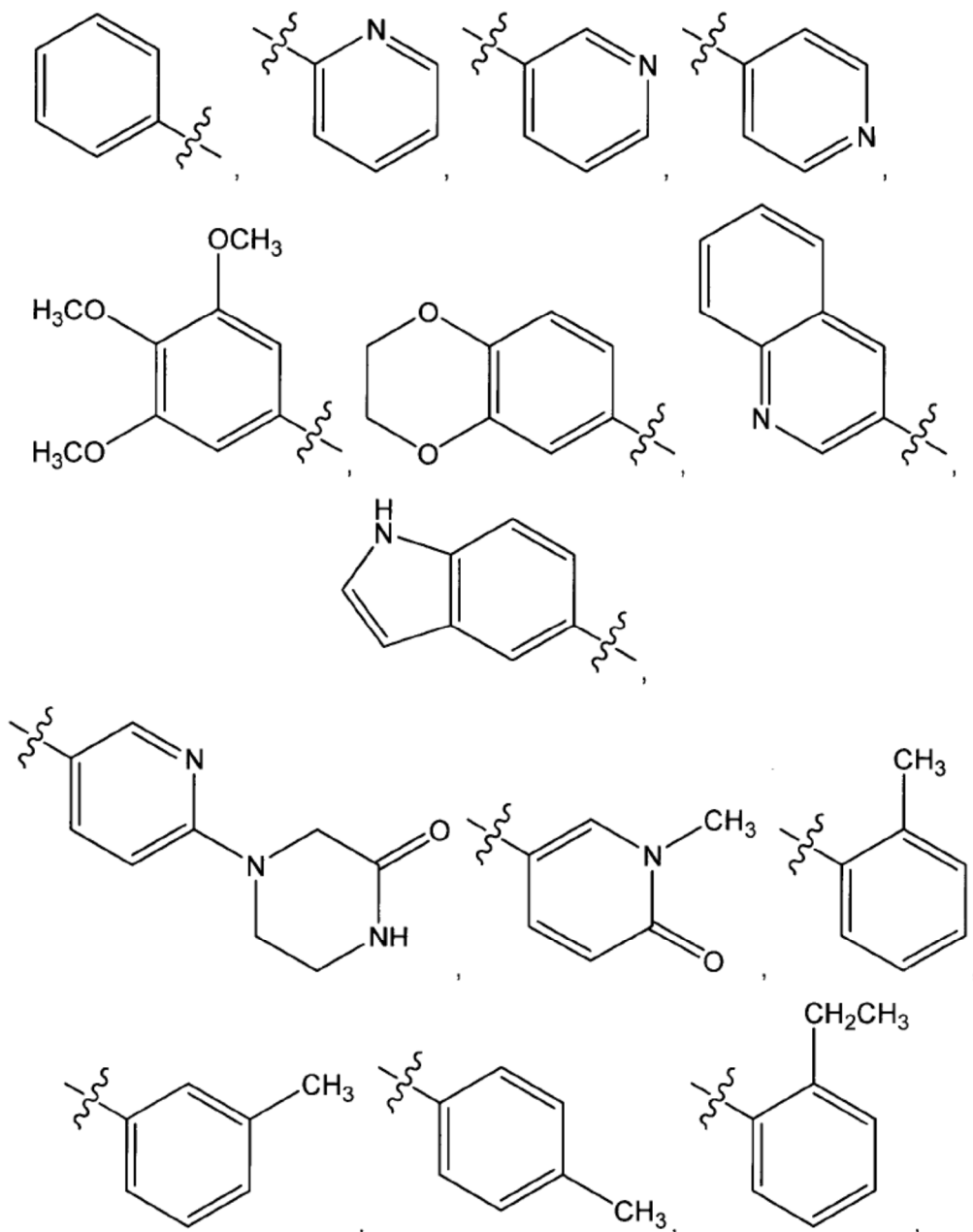
pirinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, piridacinilo, piracinilo, indazolilo, isotiazolilo, u oxazolilo, sin sustituir o sustituido, o:

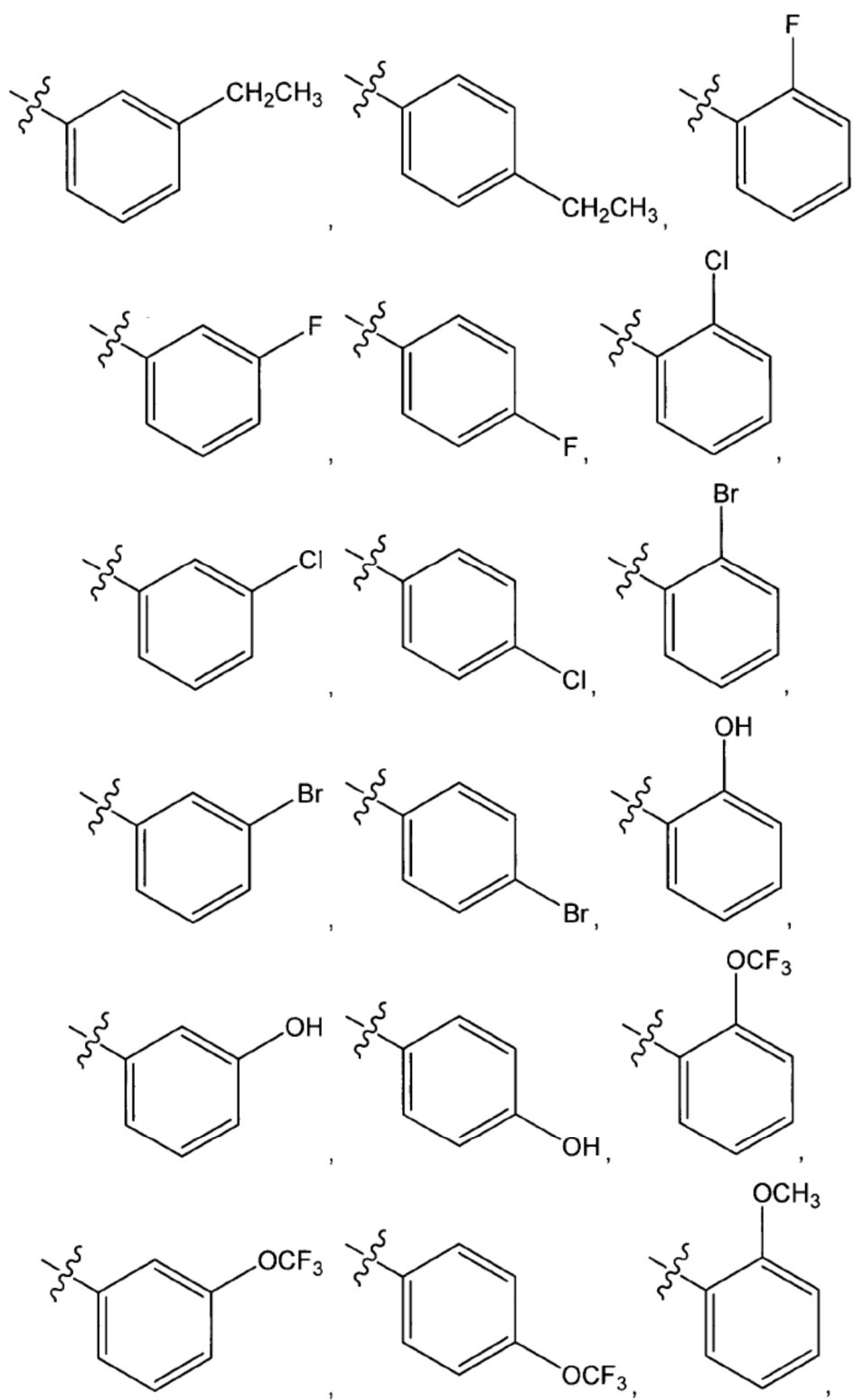
en donde (B) W es un fenilo, piridilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, isoindolin-1-onilo, indolinilo, pirazolilo, pirinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4,4a,8a-hexahidroquinolinilo, o 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, sin sustituir o sustituido, o:

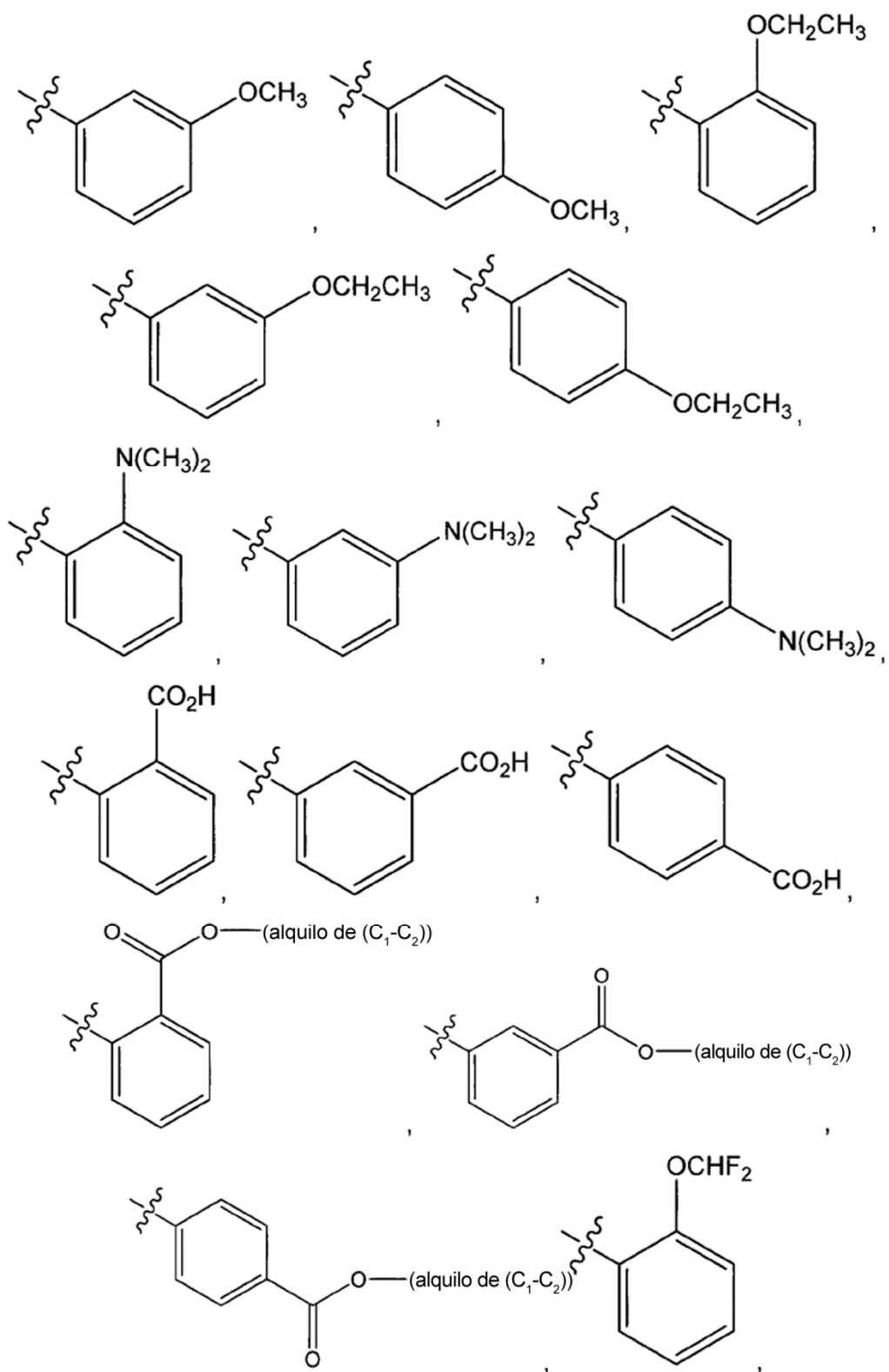
en donde (C) W es un fenilo, piridilo, indolilo, isoindolin-1-onilo, indolinilo, pirazolilo, pirinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, o 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, sin sustituir o sustituido, o:

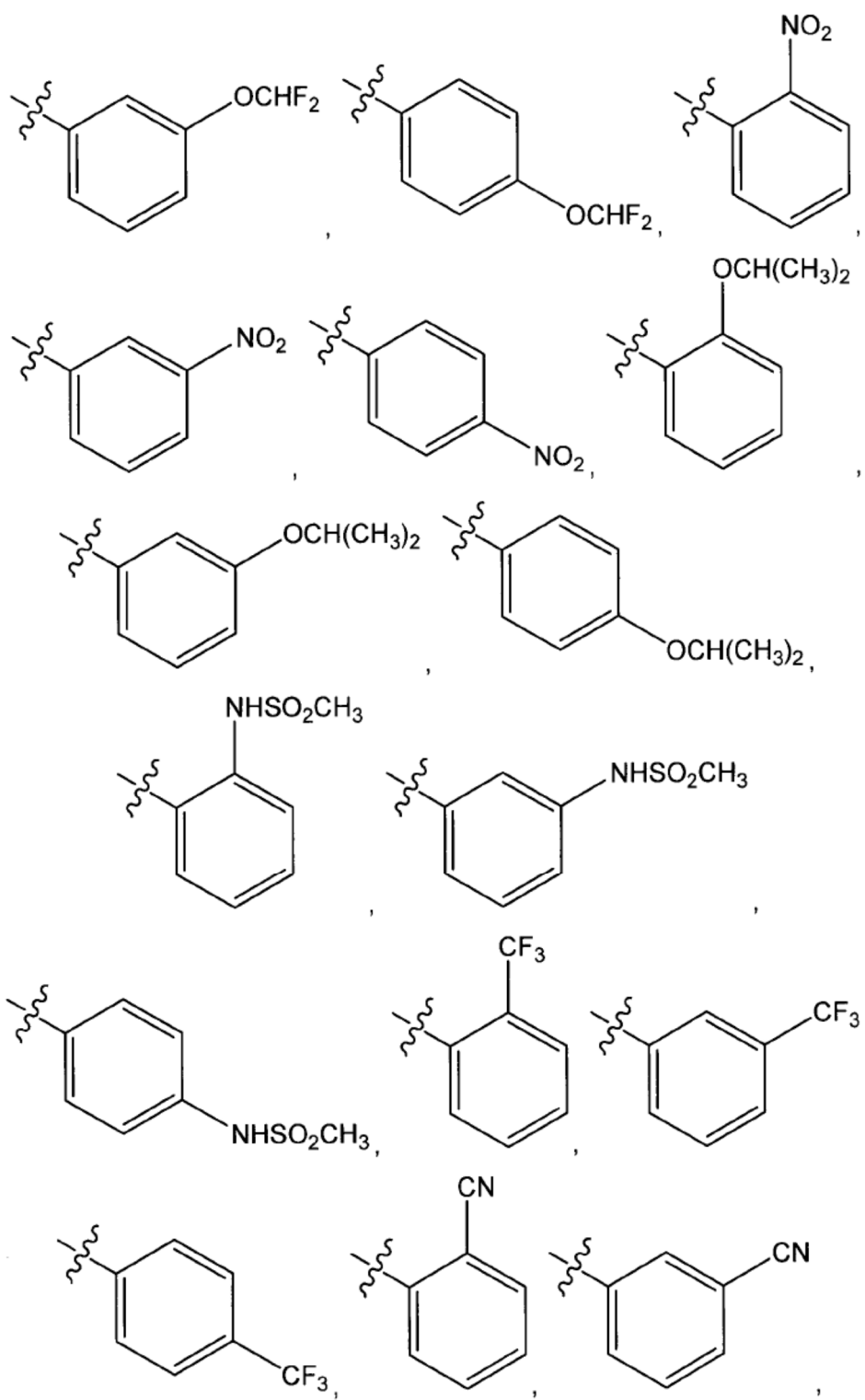
en donde (D) W se un fenilo sin sustituir o sustituido, o

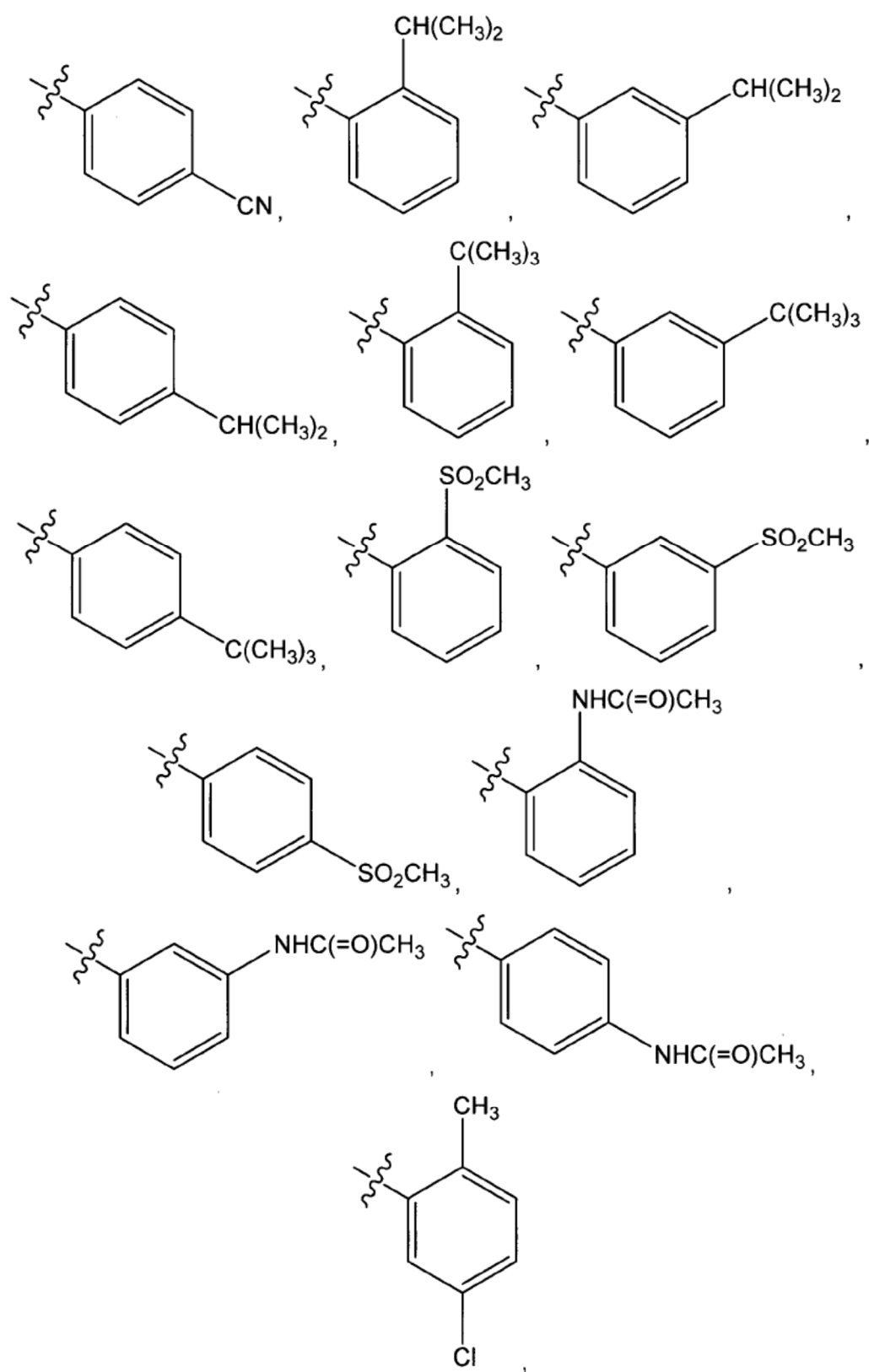
en donde (E) W se selecciona de

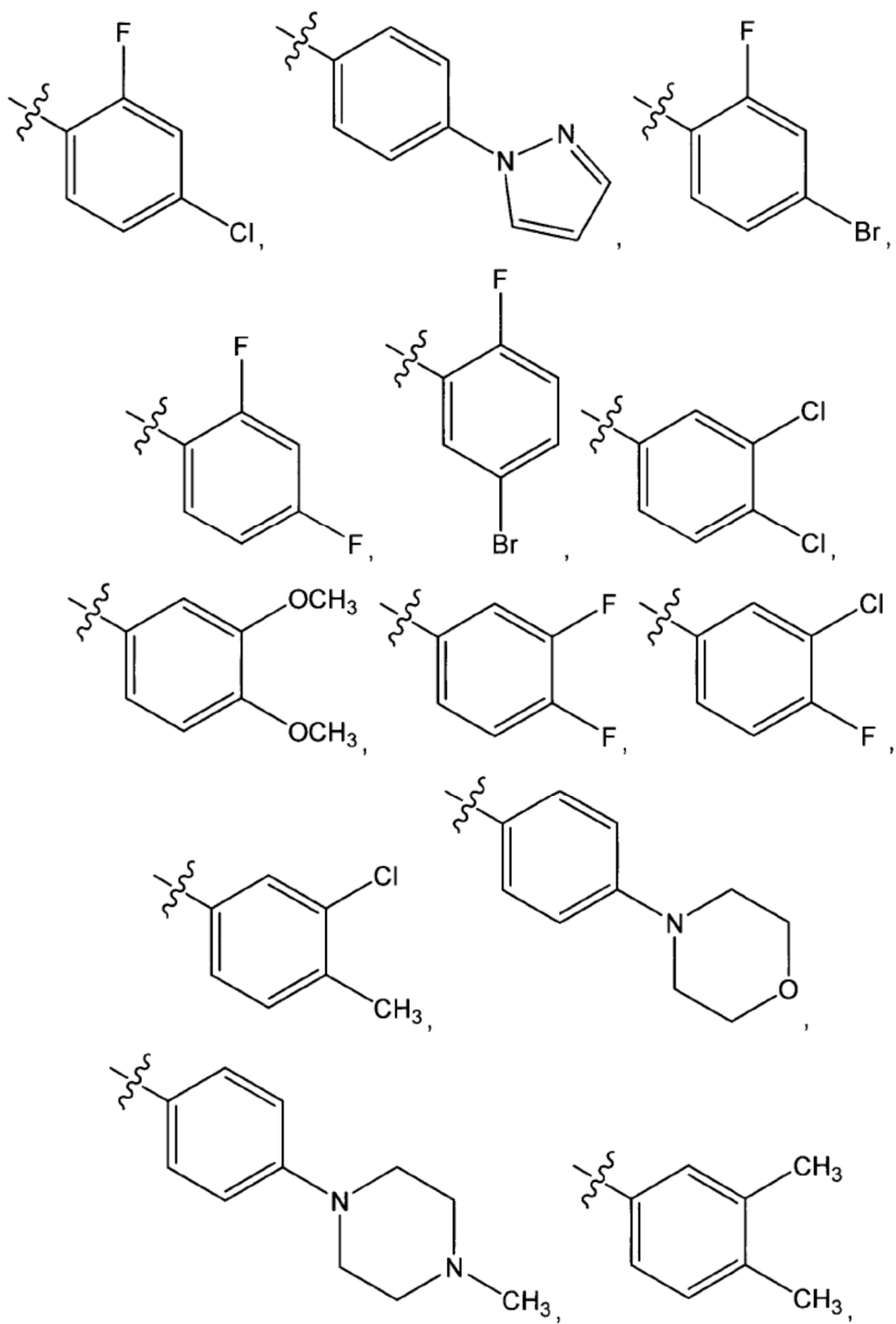


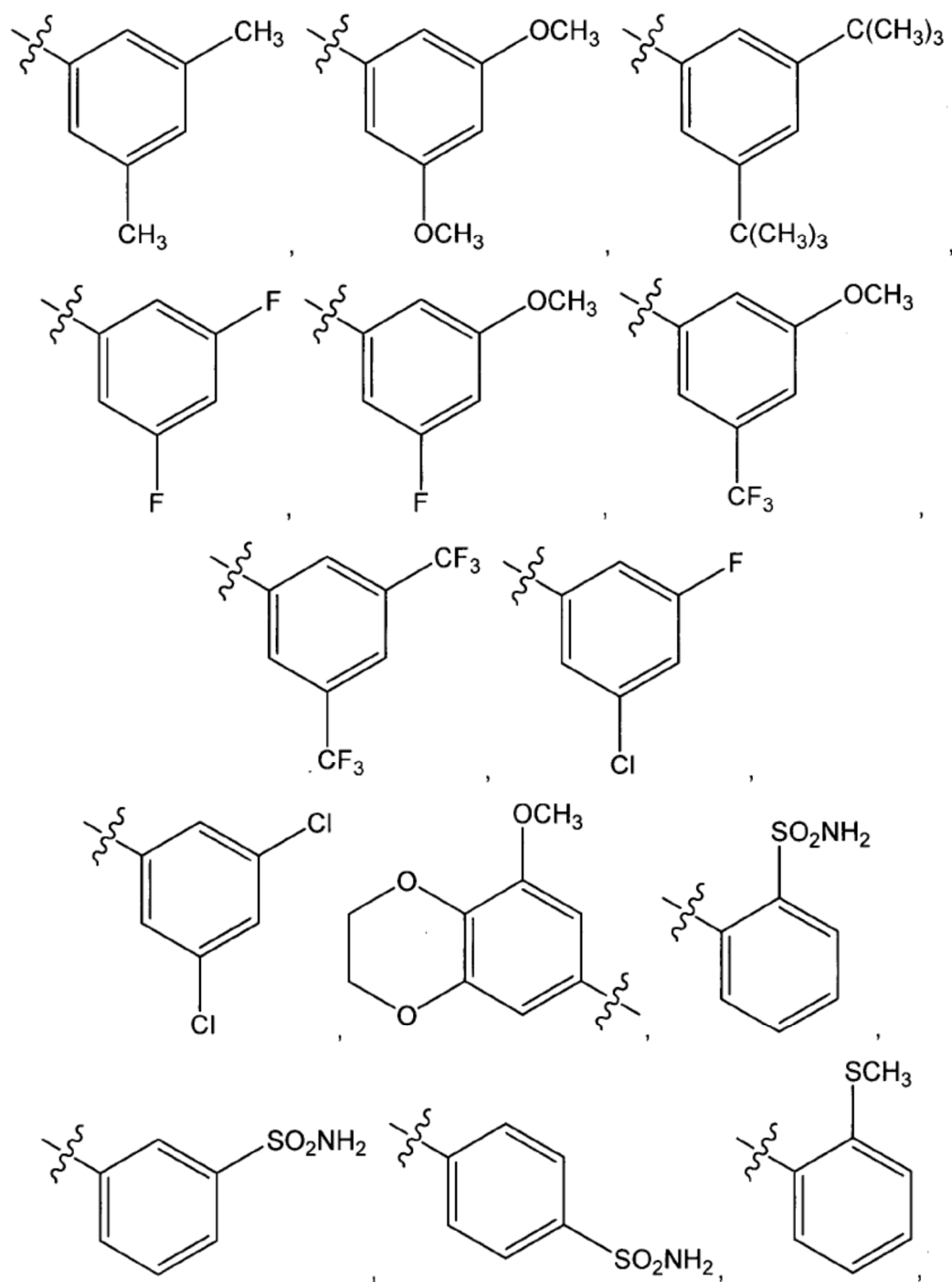


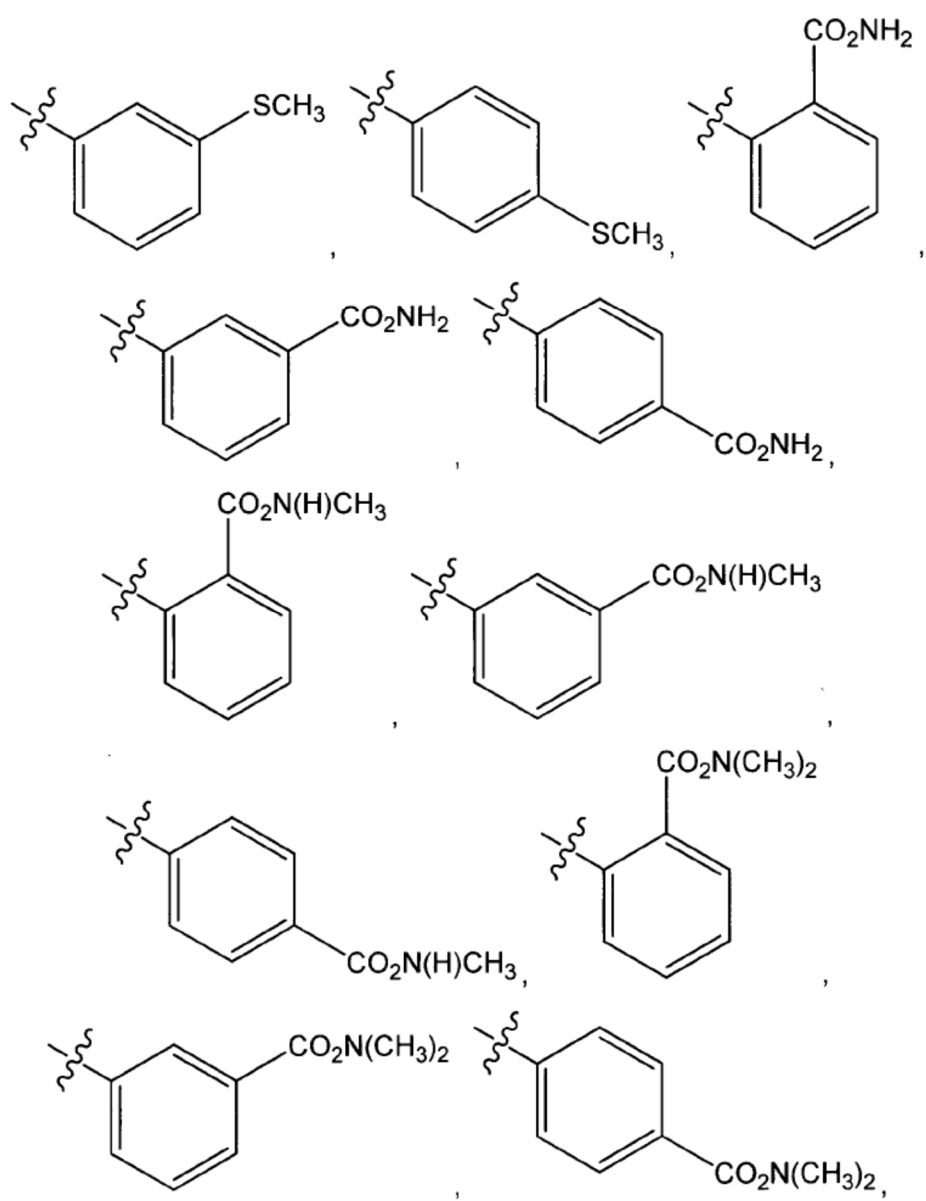


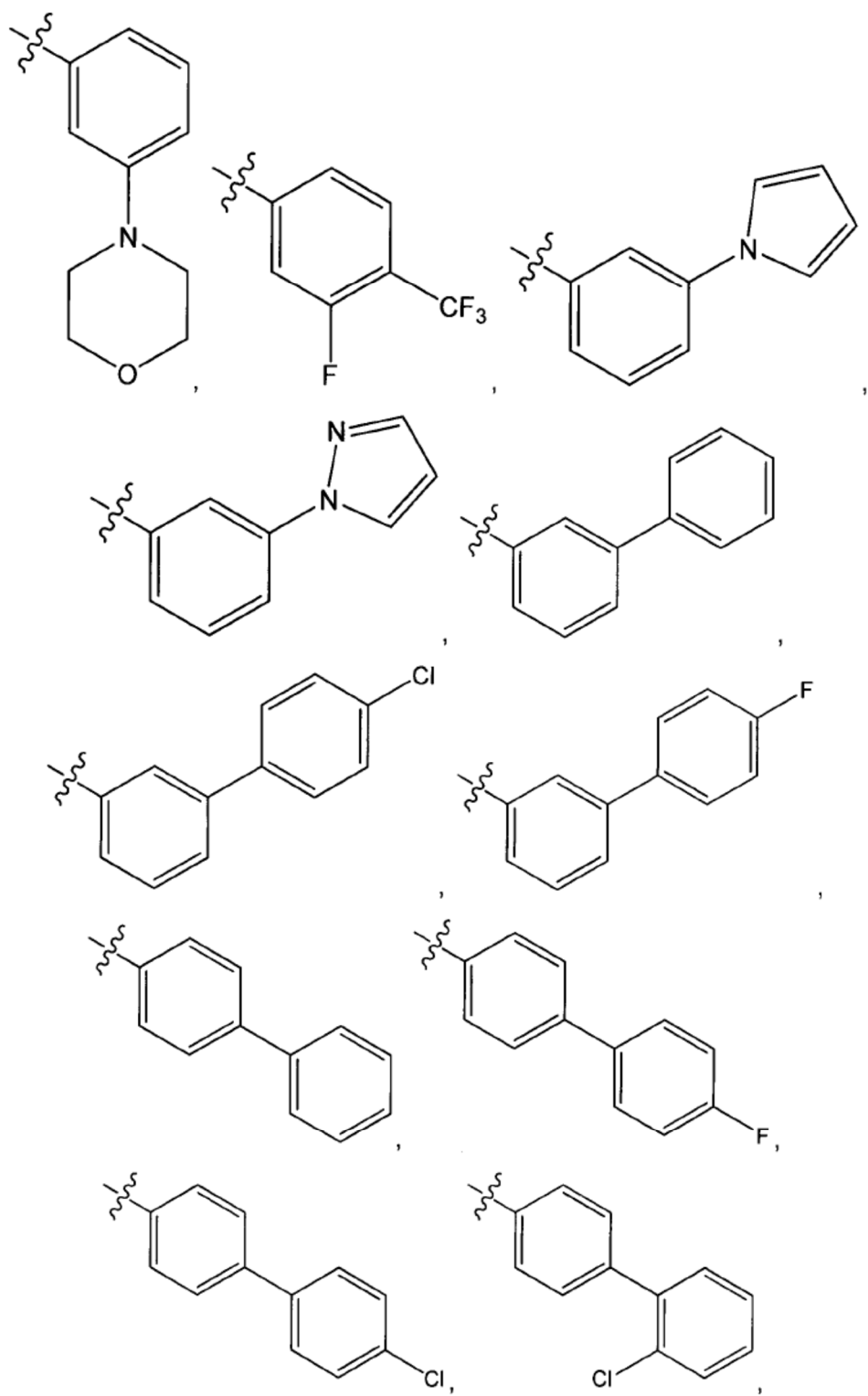


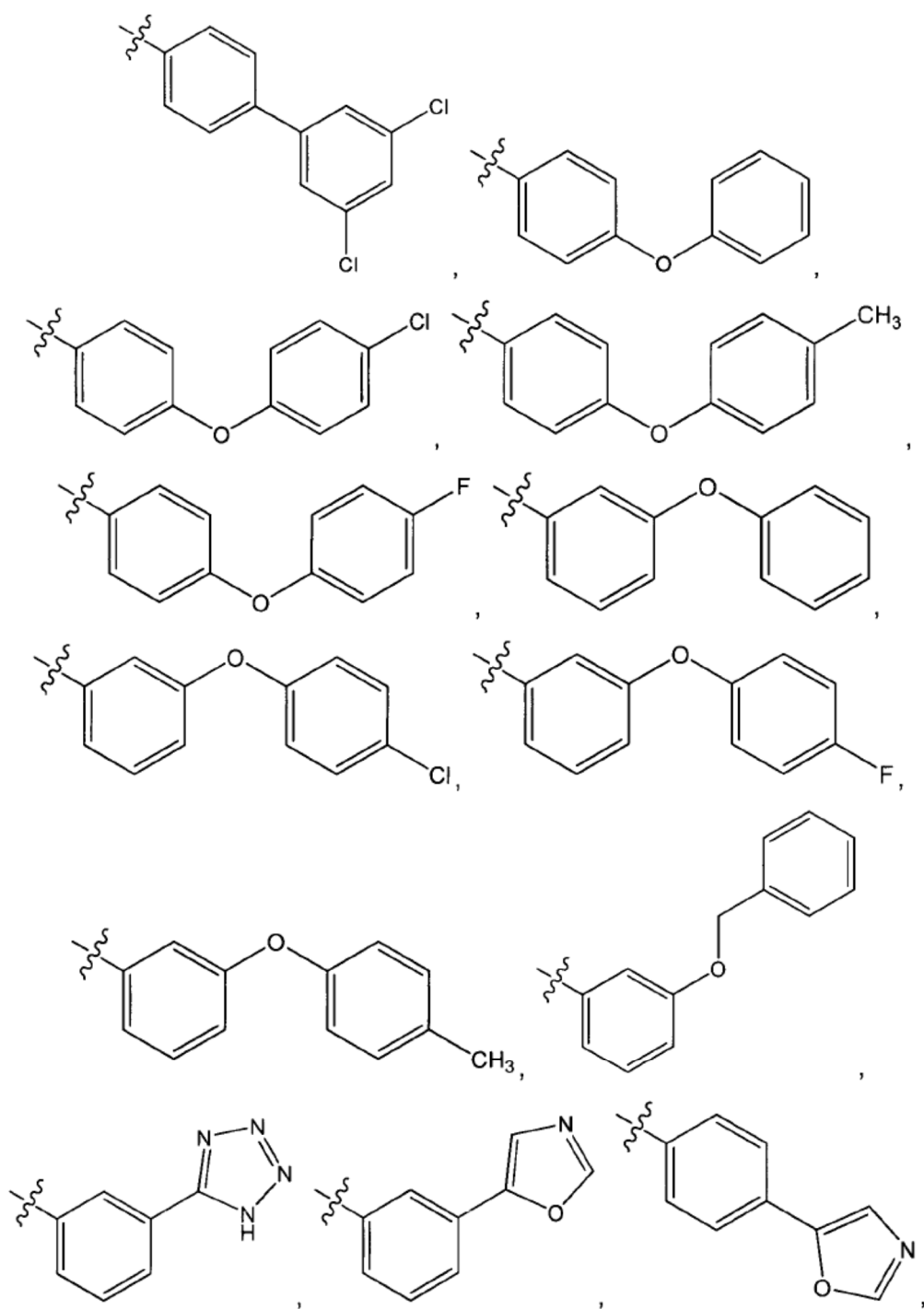


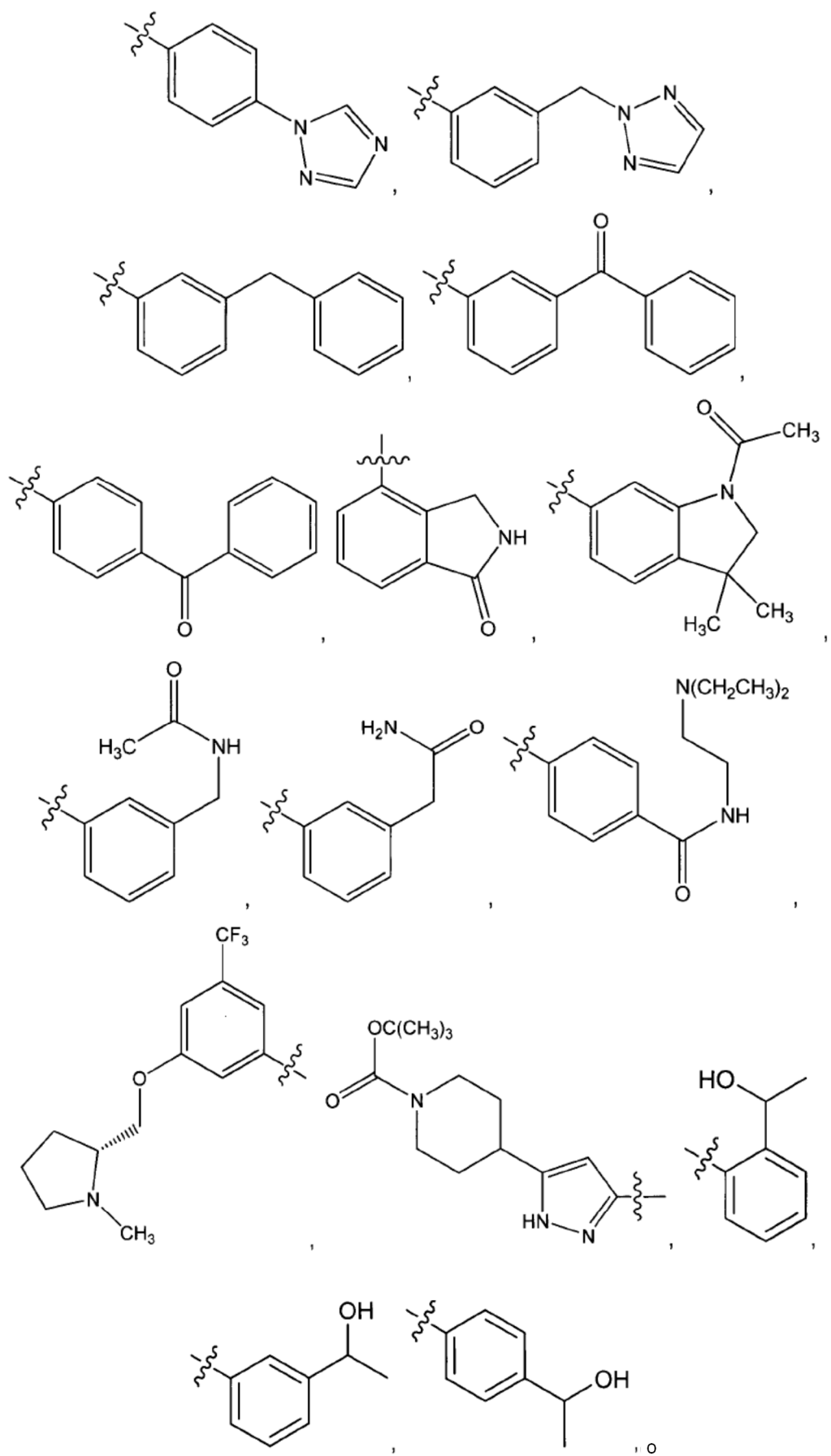


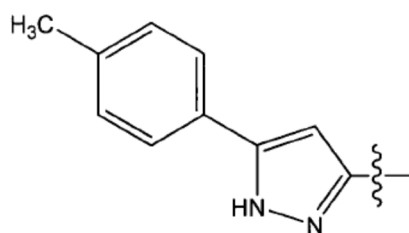










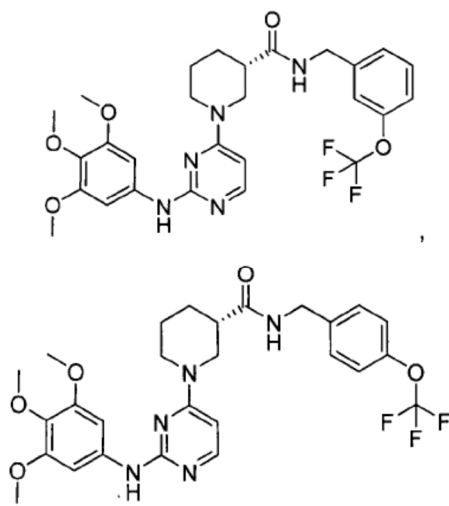


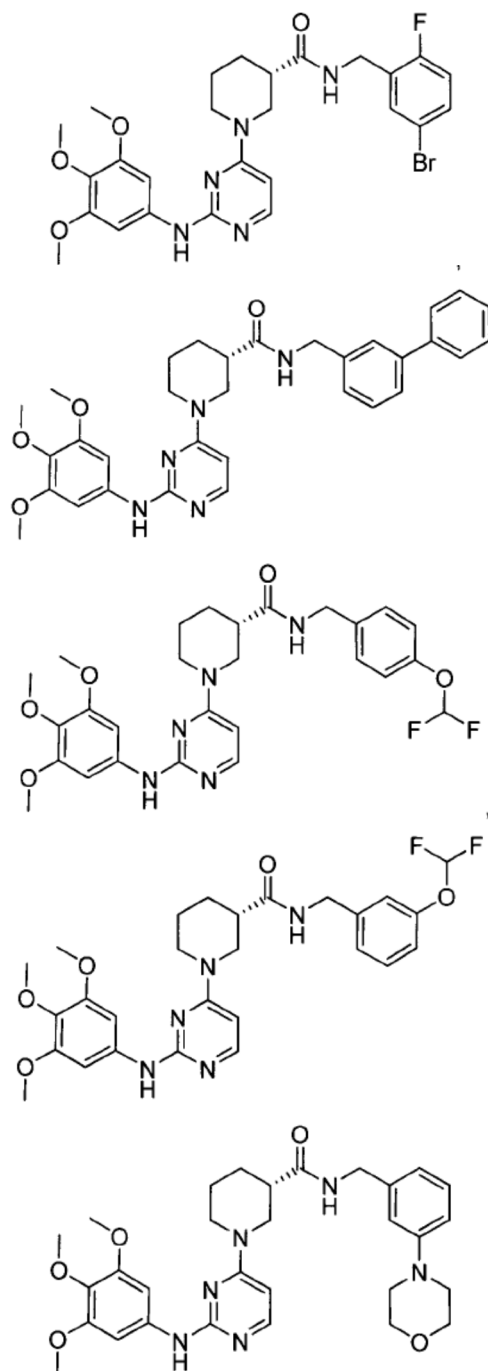
en donde el símbolo  cuando se dibuja a través de un enlace indica el punto de unión al resto de la molécula, o:

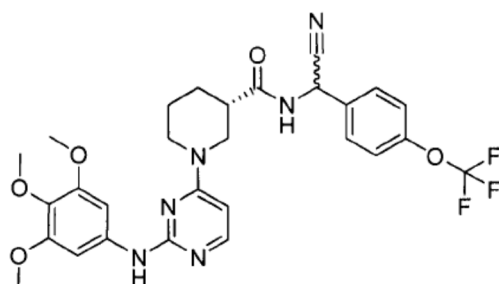
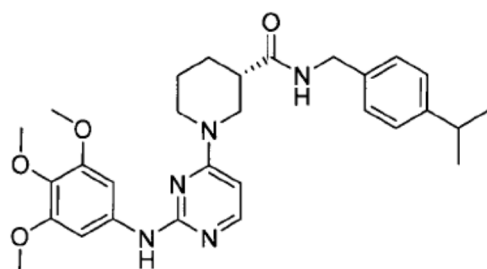
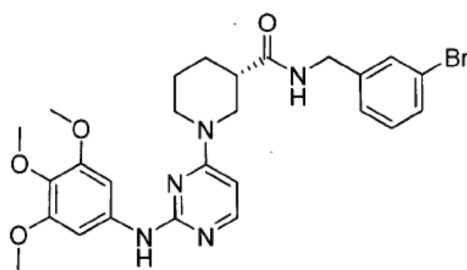
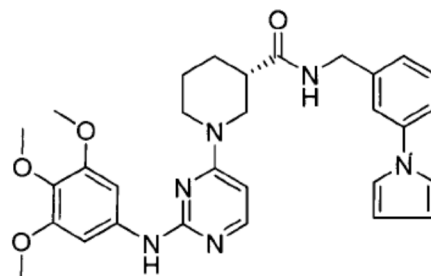
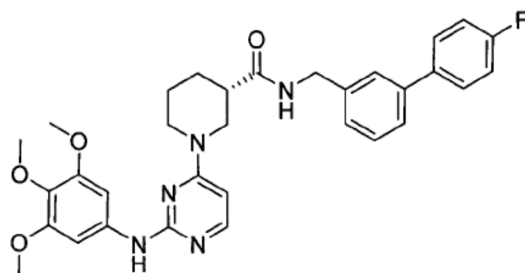
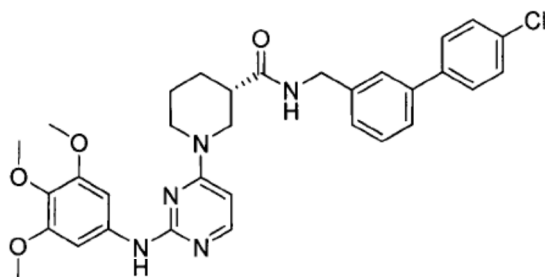
5 en donde (F) W está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de -W', -O-W', -CH₂-W', N(H)-W', -O-CH₂-W', o -C(=O)-W', o:

10 en donde (G) W es un fenilo sustituido con al menos un grupo -O-alquilo de (C₁-C₆).

20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 21. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y al menos un excipiente, soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o la composición farmacéutica de la reivindicación 21 para su uso en el tratamiento del cáncer.
- 10 23. El compuesto o composición para uso según la reivindicación 22,
en donde (A) el cáncer expresa una proteína de fusión de ALK, preferiblemente en donde la proteína de fusión de ALK es la proteína de fusión EML4-ALK o la proteína de fusión NPM-ALK, o:
15 en donde (B) el cáncer se selecciona de adenocarcinoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma, neuroblastoma, cáncer ovárico, mesotelioma, melanoma, glioblastoma, linfomas difusos de células B grandes, histiocitosis sistémica, o tumores miofibroblásticos inflamatorios.
20