

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 215**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2010** **E 10718660 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015** **EP 2419428**

54 Título: **Derivados de imidazo[1,2-a]piridina como inhibidores del FGFR quinasa para uso en terapia**

30 Prioridad:

15.04.2009 GB 0906470

15.04.2009 US 169503 P

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

09.09.2015

73 Titular/es:

ASTEX THERAPEUTICS LTD. (100.0%)
436 Cambridge Science Park Milton Road
Cambridge CB4 0QA, GB

72 Inventor/es:

SAXTY, GORDON;
BERDINI, VALERIO;
MURRAY, CHRISTOPHER WILLIAM;
FREYNE, EDDY JEAN EDGARD;
LIGNY, YANNICK AIMÉ EDDY;
BONNET, PASCAL GHISLAIN ANDRÉ;
WROBLOWSKI, BERTHOLD y
PAPANIKOS, ALEXANDRA

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 545 215 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

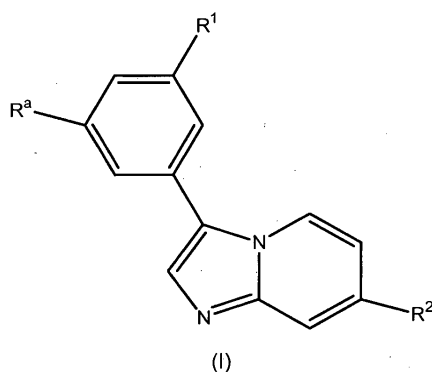
Derivados de imidazo[1,2-a]piridina como inhibidores del FGFR quinasa para uso en terapia

5 Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos derivados de heterociclilo bicíclico, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer, y al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer.

Resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

20 R¹ representa -NHCONR⁴R⁵ o -NHCSNR⁴R⁵ o -NH-heterociclilo donde heterociclilo representa tiadiazolilo o oxadiazolilo, y donde el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) halógeno, alquilo C₁-6, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-6, cicloalquilo C₃-8, cicloalquenilo C₃-8, -ORᵈ, -(CH₂)ₙ-O-alquilo C₁-6, -O-(CH₂)ₙ-ORᵈ, haloalquilo C₁-6, haloalcoxi C₁-6, alcanol C₁-6, =O, =S, nitro, Si(Rᵈ)₄, -(CH₂)ₛ-CN, -S-Rᵈ, -SO-Rᵈ, -SO₂-Rᵈ, -CORᵈ, -(CRᵈRᵉ)ₛ-COORᶠ, -(CH₂)ₛ-CONRᵈRᵉ, -(CH₂)ₛ-NRᵈRᵉ, -(CH₂)ₛ-NRᵈCORᵉ, -(CH₂)ₛ-NRᵈSO₂-Rᵉ, -(CH₂)ₛ-NHSO₂-NRᵈRᵉ, -OCONRᵈRᵉ, -(CH₂)ₛ-NRᵈCO₂Rᵉ, -O-(CH₂)ₛ-CRᵈRᵉ-(CH₂)ₜ-ORᶠ o -(CH₂)ₛ-SO₂NRᵈRᵉ;

25 Rᵃ representa alcoxi C₂-4, haloalcoxi C₂-4, alcoxi C₁-4 - alquilo C₁-4, ciclobutoxi, ciclopropoxi, -NH-alquilo C₁-4, -N(alquilo C₁-4)₂, -alquil C₁-4-NH(alquilo C₁-4), -alquil C₁-4-N(alquilo C₁-4)₂, -alquil C₁-4-S(=O)₂-alquilo C₁-4 o -S(=O)₂-alquilo C₁-4;

30 R² representa -C(=O)-Rˣ, -O-Rˣ o un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) halógeno, alquilo C₁-6, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-6, cicloalquilo C₃-8, cicloalquenilo C₃-8, -ORᵍ, -(CH₂)ₙ-O-alquilo C₁-6, -O-(CH₂)ₙ-ORᵍ, haloalquilo C₁-6, haloalcoxi C₁-6, alcanol C₁-6, =O, =S, nitro, Si(Rᵍ)₄, -(CH₂)ₛ-CN, -S-Rᵍ, -SO-Rᵍ, -SO₂-Rᵍ, -CORᵍ, -(CRᵍRᵇ)ₛ-COORᵏ, -(CH₂)ₛ-CONRᵍRᵇ, -(CH₂)ₛ-NRᵍRᵇ, -(CH₂)ₛ-NRᵍCORᵇ, -(CH₂)ₛ-NRᵍSO₂-Rᵇ, -(CH₂)ₛ-NH-SO₂-NRᵍRᵇ, -OCONRᵍRᵇ, -(CH₂)ₛ-NRᵍCO₂Rᵇ, -O-(CH₂)ₛ-CRᵍRᵇ-(CH₂)ₜ-ORᵏ o -(CH₂)ₛ-SO₂NRᵍRᵇ;

Rˣ representa cicloalquilo C₃-6 opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR'R'', o alquilo C₁-6 opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR'R'';

35 R' y R'' cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-4 o R' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un heterociclo saturado seleccionado de entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

40 R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁-6, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-6, cicloalquilo C₃-8, cicloalquenilo C₃-8, alcanol C₁-6, haloalquilo C₁-6, -(CH₂)ₙ-NRᵍRᵇ, -(CH₂)ₛ-COORᵏ, -(CH₂)ₙ-O-(CH₂)ₘ-OH, -(CH₂)ₙ-arilo, -(CH₂)ₙ-O-arilo, -(CH₂)ₙ-heterociclilo o -(CH₂)ₙ-O-heterociclilo donde dicho alquilo C₁-6, alquenilo C₂-6, alquinilo C₂-6, cicloalquilo C₃-8, cicloalquenilo C₃-8, arilo y grupos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) Rᵇ;

R^p representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^g, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^g, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^g)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^g, -SO-R^g, -SO₂-R^g, -COR^g, -(CR^gR^h)_s-COOR^k, -(CH₂)_s-CONR^gR^h, -(CH₂)_s-NR^gR^h, -(CH₂)_s-NR^gCOR^h, -(CH₂)_s-NR^gSO₂-R^h, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^gR^h, -OCONR^gR^h, -(CH₂)_s-NR^gCO₂R^h, -O-(CH₂)_s-CR^gR^h-(CH₂)_t-OR^k o -(CH₂)_s-SO₂NR^gR^h;

5 R^d, R^e y R^f representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈;

R^g, R^h y R^k representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈;

m y n representan independientemente un número entero de 1-4;

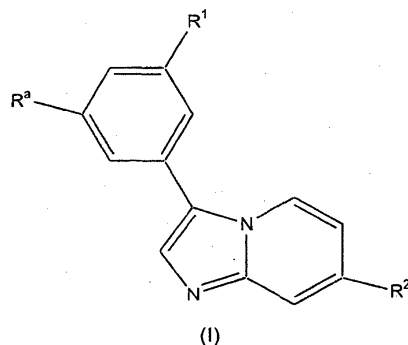
10 s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, N-óxido o un solvato de los mismos.

15 Los documentos WO 2008/078100 (Astex), WO 2008/078091 (Astex), WO 2009/047522 (Astex), WO 2009/047506 (Astex), WO2009/150240 (Astex), la patente de los Estados Unidos No. 7.074.801 (Eisai), WO 2006/091671 (Eli Lilly), WO 2003/048132 (Merck), WO 2006/135667 (BMS), WO 2005/080330 (Chugai), WO 2006/094235 (Sirtris Pharmaceuticals) y WO 2006/034402 (Synta Pharmaceuticals) cada uno divulga una serie de derivados heterocíclicos.

Descripción detallada de la invención

20 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde

25 R¹ representa -NHCONR⁴R⁵ o -NHCSNR⁴R⁵ o -NH-heterocíclico donde heterocíclico representa tiadiazolilo o oxadiazolilo, y donde el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^d, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^d, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^d)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^d, -SO-R^d, -SO₂-R^d, -COR^d, -(CR^dR^e)_s-COOR^f, -(CH₂)_s-CONR^dR^e, -(CH₂)_s-NR^dR^e, -(CH₂)_s-NR^dCOR^e, -(CH₂)_s-NR^dSO₂-R^e, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^dR^e, -OCONR^dR^e, -(CH₂)_s-NR^dCO₂R^e, -O-(CH₂)_s-CR^dR^e-(CH₂)_t-OR^f o -(CH₂)_s-SO₂NR^dR^e;

30

R_a representa alcoxi C₂₋₄, haloalcoxi C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄ - alquilo C₁₋₄, ciclobutoxi, ciclopropoxi, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquil C₁₋₄-NH(alquilo C₁₋₄), -alquil C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄-S(=O)₂-alquilo C₁₋₄ o -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

35 R² representa -C(=O)-R^x, -O-R^x o un heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^g, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^g, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^g)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^g, -SO-R^g, -SO₂-R^g, -COR^g, -(CR^gR^h)_s-COOR^k, -(CH₂)_s-CONR^gR^h, -(CH₂)_s-NR^gR^h, -(CH₂)_s-NR^gCOR^h, -(CH₂)_s-NR^gSO₂-R^h, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^gR^h, -OCONR^gR^h, -(CH₂)_s-NR^gCO₂R^h, -O-(CH₂)_s-CR^gR^h-(CH₂)_t-OR^k o -(CH₂)_s-SO₂NR^gR^h;

40

R^x representa cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR^rR^r, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR^rR^r;

R' y R'' cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o R' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un heterociclo saturado seleccionado de entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, alcanol C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-NR^gR^h, -(CH₂)_s-COOR^k, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-O-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo o -(CH₂)_n-O-heterociclilo donde dicho grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, arilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^p;

R^p representa grupos halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, -OR^g, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^g, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcanol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^g)₄, -(CH₂)_s-CN, -S-R^g, -SO-R^g, -SO₂-R^g, -COR^g, -(CR^gR^h)_s-COOR^k, -(CH₂)_s-CONR^gR^h, -(CH₂)_s-R^gR^h, -(CH₂)_s-NR^gCOR^h, -(CH₂)_s-NR^gSO₂-R^h, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^gR^h, -OCONR^gR^h, -(CH₂)_s-NR^gCO₂R^h, -O-(CH₂)_s-CR^gR^h-(CH₂)_t-OR^k o -(CH₂)_s-SO₂NR^gR^h;

R^d, R^e y R^f representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcanol C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈;

R^g, R^h y R^k representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcanol C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈;

m y n representan independientemente un número entero de 1-4;

s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, N-óxido o un solvato de los mismos.

Los términos "alquilo C₁₋₆", "alquilo C₁₋₄" o "alquilo C₂₋₄" tal como se usan en el presente documento como un grupo o una parte del grupo se refieren a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 2 a 4, átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

El término "alquenilo C₂₋₆", como se usa en el presente documento como un grupo o una parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un enlace C=C.

Los términos "alcoxi C₁₋₆", "alcoxi C₁₋₄" o "alcoxi C₂₋₄" utilizados aquí, se refieren a un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en donde alquilo C₁₋₆ es como se define en el presente documento, un grupo -O-alquilo C₁₋₄ en donde alquilo C₁₋₄ es como se define en el presente documento o un grupo -O-alquilo C₂₋₄ en donde alquilo C₂₋₆ es como se define en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi y similares.

El término "alcanol C₁₋₆" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxilo, en donde alquilo C₁₋₆ es como se define en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

El término "cicloalquilo C₃₋₈" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

El término "cicloalquilo C₃₋₆" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "halógeno" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo C₁₋₆" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ como se define en el presente documento en donde al menos un átomo de hidrógeno se sustituye con halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término "haloalcoxi C₁₋₆" o "haloalcoxi C₂₋₄" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆ como se define en el presente documento, o un alcoxi C₂₋₄ como se define en el presente documento en el que al menos un

átomo de hidrógeno se sustituye con halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

5 El término "alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₄" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se define en el presente documento en donde al menos un átomo de hidrógeno se sustituye con un grupo alcoxi C₁₋₄ como se define en el presente documento. Ejemplos de tales grupos incluyen metoximetilo (-CH₂-O-CH₃), etoximetilo (-CH₂-O-CH₂-CH₃), y metoxietilo (-CH₂-CH₂-O-CH₃) y similares.

10 El término "arilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico que tiene carácter aromático. El término "arilo" abarca sistemas anulares policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que uno o más anillos son no aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático. En general, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 6 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente 6 a 10 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 6 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son los que contienen 10 y 15 12 miembros en el anillo.

Ejemplos de grupos arilo incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo.

20 Las referencias a grupos "heterociclilo", como se usa en este documento deberán, a menos que el contexto indique lo contrario, incluir tanto sistemas de anillos aromáticos como no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupos heterociclilo" incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y completamente saturados. En general, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, y 8 miembros en el anillo, más habitualmente de 3 a 7, y 25 preferiblemente 5 o 6 miembros en el anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros en el anillo, y más habitualmente 9 o 10 miembros en el anillo. Cuando se haga referencia en este documento a grupos heterociclilo, un anillo heterociclilo puede, a menos que el contexto indique otra cosa, estar sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes por ejemplo fragmentos moleculares, andamios moleculares o grupos funcionales como se discute aquí. Se apreciará que las referencias a grupos "heterociclilo" incluyen referencia a grupos heterociclilo que puede 30 estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2 o 3) como se indicó anteriormente.

Los grupos heterociclilo pueden ser grupos heteroarilo que tiene de 5 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo y en particular 5 a 6 miembros en el anillo. El término "heteroarilo" se usa en el presente documento para denotar un grupo heterociclilo que tiene carácter aromático. El término "heteroarilo" abarca sistemas de 35 anillo policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en donde uno o más anillos son no aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático.

40 El término "grupo no aromático" abarca sistemas de anillos insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos heterociclilo parcialmente saturados y totalmente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a los anillos en los que la(s) estructura(s) del anillo contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo, un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "completamente saturado" se refiere a anillos donde no hay enlaces múltiples entre átomos en el anillo. Grupos heterociclilo saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina. Grupos heterociclilo parcialmente saturados incluyen pirazolinas, por ejemplo 2- 45 pirazolina y 3-pirazolina.

Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco hasta doce miembros en el anillo, y más usualmente de cinco a diez miembros en el anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos condensados de 50 cinco y seis miembros, o dos anillos condensados de seis miembros o dos anillos condensados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta unos cinco heteroátomos seleccionados típicamente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contiene hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un único heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno por anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o de pirrol. En general el número de átomos de nitrógeno básicos presente en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquiera de los sustituyentes del grupo amino del anillo, 55 será inferior a cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, 60 furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol.

Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen pero no se limitan a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

- 5 a) un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- b) un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- d) un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- 10 e) un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- f) un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- g) un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 15 j) un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- l) un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- m) un anillo de ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
- n) un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.
- 20 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a]imidazol).
- 25 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a grupos benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a] pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, [1,2,4] triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]piridina).
- 30 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.
- 35 Ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, tetrahidrotriazolopirazina (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazina), indolina e indano.
- 40 Un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Cada anillo puede, además, contener hasta aproximadamente cuatro otros heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo de heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo 1, 2 o 3, más habitualmente hasta 2 átomos de nitrógeno, por ejemplo un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos de heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de

indol o de pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquiera de los sustituyentes del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazol, benzotiazolilo y bencisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluye tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo e indolinilo.

Ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros en el anillo y en particular 5 a 6 miembros de anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros de heteroátomos en el anillo (más generalmente 1, 2, 3 o 4 miembros del heteroátomos en el anillo), seleccionados generalmente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterociclilo pueden contener, por ejemplo, fracciones de éter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrofurano y dioxano), fracciones de tioéter cíclico (por ejemplo, como en tetrahidrotiofeno y ditiano), fracciones de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), fracciones de amida cíclica (por ejemplo, como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo, como en imidazolidin-2-ona), fracciones de éster cíclico (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

Los ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterociclilo no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados, tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquil piperazinas.

En un anillo heterociclilo no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo fracciones de amina cíclica (por ejemplo, como en pirrolidina), amidas cíclicas (tales como una pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tales como un 1,1-dióxido de isotiazolidina, 1,1-dióxido de [1,2] tiazinano o 1,1-dióxido de [1,2] tiazepano) y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos particulares de grupos heterociclilo no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina.

Los grupos heterociclilo pueden ser sistemas anulares policíclicos condensados o sistemas anulares unidos por puentes, tales como análogos de oxa y de aza de bicicloalcanos y tricloalcanos (por ejemplo oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos condensados y unidos por puentes, véase Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, cuarta edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

Los grupos heterociclilo pueden estar cada uno sustituidos o no sustituidos por uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterociclilo es monocíclico o bicíclico, típicamente está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.

En una realización R^2 representa un heterociclilo de 5 o 6 miembros sustituido por un halógeno, grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-OR^g$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^g$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcanol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^g)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^g$, $-SO-R^g$, $-SO_2-R^g$, $-COR^g$, $-(CR^gR^h)_s-COOR^k$, $-(CH_2)_s-CONR^gR^h$, $-(CH_2)_s-R^gR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gCOR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gSO_2R^h$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^gR^h$, $-OCONR^gR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gCO_2R^h$, $-O-(CH_2)_s-CR^gR^h-(CH_2)_t-OR^k$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^gR^h$.

En una realización R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$ o un heterociclilo seleccionado de entre tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazoilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_s-NR^gR^h$, alcanol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)_s-COOR^k$, donde R^x es cicloalquilo C_{3-6} o R^x es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, y R^g , R^h y R^k se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o

alquilo C₁₋₆.

- 5 En una realización R² representa -C(=O)-R^x, -O-R^x o un heterociclilo seleccionado de entre tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazoilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de -CH₃, -C(CH₃)₂, -F, -CF₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -alcanol C₄₋₆ o -(CR^gR^h)COOR^k. En una realización R^g, R^h y R^k se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- 10 En una realización R² representa un heterociclilo seleccionado de entre tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazoilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)₅-NR^gR^h, alcanol C₁₋₆ o -(CR^gR^h)COOR^k, por ejemplo -CH₃, -C(CH₃)₂, -F, -CF₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -alcanol C₄ o -C(CH₃)₂COOCH₂CH₃.
- 15 En una realización R^g, R^h y R^k se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ por ejemplo hidrógeno, -CH₃ o -CH₂CH₃.
- 20 En una realización R² representa -C(=O)-R^x, -O-R^x, o un heterociclilo de 5 o 6 miembros seleccionado de entre tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo donde cada heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de -CH₃, -F, -CF₃ o -NH₂.
- 25 En una realización R² representa -C(=O)-R^x o -O-R^x, donde R^x es cicloalquilo C₃₋₆ o R^x es alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, o R² representa un heterociclilo de 5 o 6 miembros seleccionado de entre tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo donde cada heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de -CH₃, -F, -CF₃ o -NH₂.
- 30 En una realización R² representa tiadiazolilo, oxadiazolilo o pirimidinilo. En una realización el tiadiazolilo, oxadiazolilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de -CH₃, -F, CF₃ o -NH₂. En una realización el tiadiazolilo, oxadiazolilo o pirimidinilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de -CH₃, -F, CF₃ o -NH₂.
- 35 En una realización R² representa tiadiazolilo o oxadiazolilo. En una realización el tiadiazolilo o oxadiazolilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de -CH₃, -F, -CF₃ o -NH₂. En una realización el tiadiazolilo o oxadiazolilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de -CH₃, -F, -CF₃ o -NH₂.
- 40 En una realización adicional R² representa oxadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de -CH₃, -F, -CF₃ o -NH₂. En una realización adicional R² representa oxadiazolilo sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de -CH₃, -F, -CF₃ o -NH₂.
- 45 En una realización adicional más R² representa tiadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de alquilo C₁₋₆. En una realización adicional más R² representa tiadiazolilo sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de alquilo C₁₋₆.
- En una realización R² representa tiadiazolilo no sustituido, oxadiazolilo no sustituido, tiadiazolilo sustituido o oxadiazolilo sustituido donde el sustituyente es alquilo C₁₋₂. En una realización adicional alquilo C₁₋₂ es -CH₃.
- En una realización R² representa tiadiazolilo no sustituido o oxadiazolilo no sustituido. En una realización el tiadiazolilo o oxadiazolilo está sustituido por un alquilo C₁₋₂. En una realización adicional alquilo C₁₋₂ es -CH₃.
- 50 En una realización R² representa -C(=O)-R^x o -O-R^x.
- En una realización R² representa -C(=O)-R^x o -O-R^x donde R^x representa cicloalquilo C₃₋₆ o R^x representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR'R".
- 55 En una realización R² representa -C(=O)-R^x o -O-R^x donde R^x es cicloalquilo C₃₋₆ o R^x es alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, o un NR'R" donde R' y R" tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo saturado seleccionado de entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.
- 60 En una realización R² representa -C(=O)-R^x donde R^x es cicloalquilo C₃₋₆. En una realización adicional cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo.

- En una realización R^2 representa $-O-R^x$ donde R^x es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo. En una realización adicional R^x es alquilo C_{2-3} sustituido con hidroxilo.
- 5 En una realización R^x es cicloalquilo C_{3-6} o R^x es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo.
- 10 En una realización R^2 es pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-2-ilo o pirimidin-3-ilo o pirimidin-4-ilo) opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, grupos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o $-(CH_2)_s-NR^gR^h$, por ejemplo $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-N(CH_3)_2$ o $-NH_2$. En una realización R^2 es pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-2-ilo o pirimidin-3-ilo o pirimidin-4-ilo) sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de halógeno, grupos alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o $-(CH_2)_s-NR^gR^h$, por ejemplo $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-N(CH_3)_2$ o $-NH_2$.
- 15 En una realización R^2 es a pirimidinilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$. En una realización R^2 es un pirimidinilo sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.
- 20 En una realización R^2 es pirimidin-2-ilo sustituido o no sustituido por uno o dos de $-F$ o $-NH_2$.
- En una realización R^2 es pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-2-ilo o pirimidin-3-ilo o pirimidin-4-ilo) opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-(CH_2)_s-R^gR^h$, por ejemplo $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$. En una realización R^2 es pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-2-ilo o pirimidin-3-ilo o pirimidin-4-ilo) sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-(CH_2)_s-NR^gR^h$, por ejemplo $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$.
- 25 En una realización R^2 es pirimidin-3-ilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno $-(CH_2)_s-NR^gR^h$, donde s es cero y R^g y R^h son alquilo C_{1-6} . En una realización R^g y R^h son $-CH_3$.
- 30 En una realización R^2 es pirimidin-4-ilo sustituido por uno o dos de $-CH_3$, $-CF_3$ o $-NH_2$.
- En una realización R^2 representa pirimidinilo por ejemplo pirimidin-2-ilo o pirimidin-3-ilo. En una realización el pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-2-ilo) está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de alquilo C_{1-6} , alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$. En una realización el pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-2-ilo) está sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de alquilo C_{1-6} , alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$.
- 35 En una realización R^2 representa pirimidinilo. En una realización el pirimidinilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2COOH$ o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$. En una realización el pirimidinilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.
- 40 En una realización R^2 representa pirimidinilo. En una realización el pirimidinilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2COOH$ o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$, en particular o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$ o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.
- En una realización adicional R^2 es pirimidin-2-ilo sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2COOH$ o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$, en particular uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$ o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.
- 45 En una realización R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.
- En una realización R^2 es piridin-2-ilo sustituido por uno o dos de $-CH_3$ o $-F$.
- 50 En una realización cuando R^2 representa heterociclilo de 5 o 6 miembros es un heterociclilo de 5 o 6 miembros diferente de pirazolilo opcionalmente sustituido.
- En una realización R^2 representa imidazoilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de alquilo C_{1-6} .
- 55 En una realización R^2 representa imidazoilo sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de alquilo C_{1-6} . En una realización adicional R^2 representa imidazoilo sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-CH_3$. En una realización adicional más R^2 representa imidazolilo enlazado a N sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-CH_3$.
- 60 En una realización R_a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-NH$ -alquil C_{1-4} - NH (alquilo C_{1-4}), o $-NH$ -alquil C_{1-4} - N (alquilo C_{1-4})₂ por ejemplo etiloxi ($-O-CH_2-CH_3$), n-propiloxi ($-O-(CH_2)_2-CH_3$), $-CH_2-O-CH_3$, ciclobutoxi, $-NH-(CH_2)_2-CH_3$, $-CH_2-NH(CH_3)$, o $-CH_2-N(CH_3)_2$.

- En otra realización R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , o ciclobutoxi por ejemplo etiloxi (-O-CH₂-CH₃), n-propiloxi (-O-(CH₂)₂-CH₃), -CH₂-O-CH₃, o ciclobutoxi.
- 5 En una realización R^a representa alcoxi C_{2-4} . En una realización adicional el alcoxi C_{2-4} es etiloxi (-O-CH₂-CH₃), n-propiloxi (-O-(CH₂)₂-CH₃) o i-propiloxi (-O-CH(CH₃)₂).
- En una realización R^a representa haloalcoxi C_{2-4} . En una realización adicional el haloalcoxi C_{2-4} es -O-CH₂-CF₃.
- 10 En una realización R^a representa -alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} . En una realización adicional el -alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} es -CH₂-O-CH₃.
- En una realización R^a representa -NH-alquilo C_{1-4} . En una realización adicional el grupo -NH-alquilo C_{1-4} es -NH-CH(CH₃)₂.
- 15 En una realización R^a representa -alquil C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂. En una realización adicional el -alquil C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂ es -CH₂-N(CH₃)₂.
- En una realización R^a representa -alquil C_{1-4} -S(=O)₂-alquilo C_{1-4} . En una realización adicional el -alquil C_{1-4} -S(=O)₂-alquilo C_{1-4} es -CH₂-SO₂-CH₃.
- 20 En una realización R^a representa -S(=O)₂-alquilo C_{1-4} . En una realización adicional el -S(=O)₂-alquilo C_{1-4} es -SO₂-CH₃.
- En una realización R^a representa -alquil C_{1-4} -NH(alquilo C_{1-4}). En una realización adicional el -alquil C_{1-4} -NH(alquilo C_{1-4}) es -CH₂-NHCH₃.
- 25 En una realización R^a representa alcoxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, ciclopropoxi, -NH-alquil C_{1-4} , -N(alquilo C_{1-4})₂, -alquil C_{1-4} -NH(alquilo C_{1-4}), -alquil C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, o -S(=O)₂-alquilo C_{1-4} .
- 30 En una realización R^1 representa -NHCONR⁴R⁵ o -NHCSNR⁴R⁵. En una realización adicional R^4 representa hidrógeno. En una realización adicional más R^5 representa alquil C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquilo C_{1-6} sustituido con un cicloalquilo C_{3-8} o alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos -(CH₂)_s-CN o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más -(CH₂)_s-NR⁹R^h.
- En una realización adicional más el cicloalquilo C_{3-8} es un cicloalquilo C_{3-6} .
- 35 En una realización adicional más R^5 es alquilo C_{1-6} sustituido por -(CH₂)_s-CN, donde s es 0.
- En una realización adicional más R^5 es alquilo C_{1-6} sustituido por -(CH₂)_s-NR⁹R^h, donde s es 0 y R^9 y R^h son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En una realización adicional más R^9 y R^h son ambos hidrógeno. En una realización adicional más R^9 y R^h son ambos alquilo C_{1-4} . En una realización adicional más uno de R^9 y R^h es alquilo C_{1-4} y el otro es hidrógeno.
- 40 En una realización R^1 representa -NHCONR⁴R⁵. En una realización adicional R^4 representa hidrógeno. En una realización adicional más R^5 representa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos R^p . En una realización adicional más, cada grupo R^p es independientemente escogido de halógeno, por ejemplo flúor, y -OR⁹. En una realización adicional más R^9 representa hidrógeno.
- 45 En una realización R^1 representa -NHCONR⁴R⁵. En una realización R^1 representa -NHCONR⁴R⁵ donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa etilo o CH₂CF₃. En una realización alternativa, R^1 representa -NHCONR⁴R⁵ donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa ciclopropilo. En una realización alternativa, R^1 representa -NHCONR⁴R⁵ donde R^4 y R^5 ambos representan hidrógeno.
- 50 En una realización R^1 representa -NH-tiadiazolilo o -NH-oxadiazolilo.
- En una realización R^1 representa -NH-tiadiazolilo o -NH-oxadiazolilo y el tiadiazolilo o oxadiazolilo está sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) alquilo C_{1-6} . En una realización adicional cada alquilo C_{1-6} es un alquilo C_{1-4} .
- 55 En una realización si R^1 es -NHCONR⁴R⁵ donde R^4 y R^5 cada uno representa independientemente hidrógeno o cicloalquilo C_{3-8} y R^a representa alcoxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, ciclopropoxi, -NH-alquilo C_{1-4} , -N(alquilo C_{1-4})₂, -alquil C_{1-4} -NH(alquilo C_{1-4}), -alquil C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, por tanto R^2 es diferente de un heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.
- 60

En una realización si R^1 es $-NHCONR^4R^5$ donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} y R^a representa alcoxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, ciclopropoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, -alquil C_{1-4} - NH (alquilo C_{1-4}), -alquil C_{1-4} - N (alquilo C_{1-4})₂, por tanto el heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en R^2 es diferente de:

- 5 (a) piridazinilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{ee} , o dos o más grupos (por ejemplo 2, 3 o 4) R^{bb} ;
- (b) imidazolilo enlazado a N opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno o los átomos C-2 o C-5 por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{bb} o en el átomo C-4 por un grupo R^{ee} ;
- 10 (c) imidazolilo enlazado a C opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{mm} en uno o ambos de los átomos de nitrógeno u opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{ee} en uno o dos átomos de carbono;
- (d) pirazinilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{bb} ;
- (e) tiofenilo sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{ee} ;
- (f) triazinilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^{bb} ;
- 15 (g) pirazolilo sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{ff} ;
- (h) pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{bb} ;
- (j) pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{gg} o dos o más grupos (por ejemplo 2, 3 o 4) R^{bb} ;
- 20 (k) pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{pp} o dos o más grupos (por ejemplo 2, 3 o 4) R^{bb} ;
- (m) tiadiazolilo sustituido por un grupo R^{hh} ;
- (n) piridin-2-ilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{bb} ;
- (o) piridin-3-ilo sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{jj} ;
- (p) piridin-4-ilo sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{kk} o dos o más grupos (por ejemplo 2, 3 o 4) R^b ;
- 25 (q) oxo-dihidro-piridin-3-ilo sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{jj} ;
- (r) N-metil pirazolilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{qq} ;
- (x) N -piridin 3-ilo no sustituido sobre N, sustituido en uno de los átomos de carbono con un sustituyente del grupo R^{bb} y sustituido en otro átomo de carbono con un sustituyente del grupo R^{aa} ;
- 30 R^{aa} representa halógeno, grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-OR^{xx}$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^{xx}$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcanol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^{xx})_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^{xx}$, $-SOR^{xx}$, $-SO_2-R^{xx}$, $-COR^{xx}$, $-(CR^{xx}R^{yy})_s-COOR^{zz}$, $-(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{ww}R^{zz}$, $-(CH_2)_s-CONR^{xx}R^{yy}$, $-(CH_2)_s-NR^{xx}R^{yy}$, $-(CH_2)_s-NR^{xx}COR^{yy}$, $-(CH_2)_s-NR^{xx}SO_2-R^{yy}$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^{xx}R^{yy}$, $-OCONR^{xx}R^{yy}$, $-(CH_2)_s-NR^{xx}CO_2R^{yy}$, $-O-(CH_2)_n-NR^{xx}R^{yy}$, $-O-(CH_2)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH_2)_t-OR^{zz}$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^{xx}R^{yy}$;
- 35 R^{bb} representa un grupo R^{aa} o un grupo $-Y$ -heterociclilo donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{aa} ;
- Y representa un enlace, $-CO-(CH_2)_s-$, $-(CR^{xx}R^{yy})_s-CO-$, $-COO-$, $-(CH_2)_n-(CR^{xx}R^{yy})_s-$, $-NR^{xx}-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_s-NR^{xx}-$, $-CONR^{xx}-$, $-NR^{xx}CO-$, $-SO_2NR^{xx}-$, $-NR^{xx}SO_2-$, $-NR^{xx}CONR^{yy}-$, $-NR^{xx}CSNR^{yy}-$, $-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_s-O-$, $-S-$, $-SO-$ o $-(CH_2)_s-SO_2-$;
- R^{ee} representa halógeno, grupos alquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-OR^{xx}$, -

- 5 (CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^{xx}, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^{xx})₄, -(CH₂)₅-CN, -S-R^{xx}, -SOR^{xx}, -SO₂-R^{xx}, -COR^{xx}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-COOR^{zz}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{www}R^{zz}, -(CH₂)_s-CONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}COR^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}SO₂-R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^{xx}R^{yy}, -OCONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}CO₂R^{yy}, -O-(CH₂)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH₂)_t-OR^{zz} o -(CH₂)_s-SO₂NR^{xx}R^{yy}, o un grupo -Y-heterociclilo donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{aa};
- 10 R^{ff} representa halógeno, alquilo C₄₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^{xx}, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^{xx}, haloalquilo C₂₋₆, monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₃₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^{xx})₄, -(CH₂)₅-CN, -S-R^{xx}, -SO-R^{xx}, -SO₂-R^{xx}, -COR^{xx}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-COOR^{zz}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{www}R^{zz}, -(CH₂)_s-CONR^{xx}R^{yy}, -CH₂-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)₃₋₄-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_s-N(alquilo C₁₋₆)₂, -(CH₂)_s-NR^{xx}COR^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}SO₂-R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^{xx}R^{yy}, -OCONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}CO₂R^{yy}, -O-(CH₂)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH₂)_t-OR^{zz} - (CH₂)_n-SO₂NR^{xx}R^{yy} o -(CH₂)_s-SO₂NHR^{yy} grupos, o un grupo -Y-heterociclilo donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{aa};
- 15 R^{hh} representa halógeno, grupos alquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₄₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^{xx}, -(CH₂)₂₋₄-O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₂₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^{xx}, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₂₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^{xx})₄, -(CH₂)₅-CN, -S-R^{xx}, -SO-R^{xx}, -SO₂-R^{xx}, -COR^{xx}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-COOR^{zz}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{www}R^{zz}, -(CH₂)_s-CONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}COR^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}SO₂-R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^{xx}R^{yy}, -OCONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}CO₂R^{yy}, -O-(CH₂)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH₂)_t-OR^{zz} o -(CH₂)_s-SO₂NR^{xx}R^{yy}, o un grupo -Y-heterociclilo donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{aa};
- 20 R^{jj} representa cloro, etilo, alquilo C₄₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -O-alquilo C₂, -O-alquilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^{xx}, haloalquilo C₂₋₆, monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₂, alcohol C₄₋₆, =S, nitro, Si(R^{xx})₄, -(CH₂)₅-CN, -S-R^{xx}, -SO-R^{xx}, -SO₂-R^{xx}, -COR^{xx}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-COO-alquilo C₁₋₆, -(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{www}R^{zz}, -(CH₂)_s-CONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_s-NMe(alquilo C₂₋₆), -(CH₂)_s-N(alquilo C₂₋₆)₂, -(CH₂)_n-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}COR^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}SO₂-R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^{xx}R^{yy}, -OCONR^{xx}R^{yy}, -O-(CH₂)_n-NR^{xx}R^{yy}, -O-(CH₂)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH₂)_t-OR^{zz}, -(CH₂)_s-SO₂NR^{xx}R^{yy}, piperazina sustituida por Rⁿⁿ, o un grupo -O-piperidinilo donde dicho grupo piperidinilo está sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{aa};
- 25 R^{kk} representa cloro, grupos alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, alcoxi C₂₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^{xx}, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₂, alcohol C₄₋₆, =S, nitro, Si(R^{xx})₄, -(CH₂)₅-CN, -S-R^{xx}, -SO-R^{xx}, -SO₂-R^{xx}, -COR^{xx}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-COOR^{zz}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{www}R^{zz}, -(CH₂)_s-CONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_s-N(alquilo C₁₋₆)₂, -(CH₂)_s-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}COR^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}SO₂-R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^{xx}R^{yy}, -OCONR^{xx}R^{yy}, -O-(CH₂)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH₂)_t-OR^{zz} o -(CH₂)_s-SO₂NR^{xx}R^{yy};
- 30 R^{mm} representa halógeno, grupos alquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^{xx}, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^{xx}, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^{xx})₄, -(CH₂)₅-CN, -S-R^{xx}, -SOR^{xx}, -SO₂-R^{xx}, -COR^{xx}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-COOR^{zz}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{www}R^{zz}, -(CH₂)_s-CONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}COR^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}SO₂-R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^{xx}R^{yy}, -OCONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}CO₂R^{yy}, -O-(CH₂)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH₂)_t-OR^{zz} o -(CH₂)_s-SO₂NR^{xx}R^{yy}, o un grupo -Y-heterociclilo donde dicho grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{aa};
- 35 Rⁿⁿ representa halógeno, grupos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^{xx}, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^{xx}, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^{xx})₄, -(CH₂)₅-CN, -S-R^{xx}, -SOR^{xx}, -SO₂-R^{xx}, -COR^{xx}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{www}R^{zz}, -(CH₂)_s-CONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}COR^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}SO₂-R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^{xx}R^{yy}, -OCONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}CO₂R^{yy}, -O-(CH₂)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH₂)_t-OR^{zz} o -(CH₂)_s-SO₂NR^{xx}R^{yy};
- 40 R^{pp} representa halógeno, grupos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^{xx}, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^{xx}, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^{xx})₄, -(CH₂)₅-CN, -S-R^{xx}, -SO-R^{xx}, -SO₂-R^{xx}, -COR^{xx}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-COOR^{zz}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{www}R^{zz}, -(CH₂)_s-CONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}COR^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}SO₂-R^{yy}, -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^{xx}R^{yy}, -OCONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}CO₂R^{yy}, -O-(CH₂)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH₂)_t-OR^{zz} o -(CH₂)_s-SO₂NR^{xx}R^{yy}; un grupo -Y-(heterociclilo de cuatro miembros) donde dicho grupo heterociclilo de 4 miembros está sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{aa}; o un grupo -Y-(heterociclilo de 5-10 miembros) donde dicho grupo heterociclilo de 5-10 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{aa};
- 50 R^{qq} representa halógeno, grupos alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, -OR^{xx}, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -O-(CH₂)_n-OR^{xx}, haloalquilo C₂₋₆, monohalometilo, dihalometilo, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₂₋₆, =O, =S, nitro, Si(R^{xx})₄, -(CH₂)₅-CN, -S-R^{xx}, -SO-R^{xx}, -SO₂-R^{xx}, -COR^{xx}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-COOR^{zz}, -(CR^{xx}R^{yy})_s-CONR^{www}R^{zz}, -(CH₂)_s-

CONR^{xx}R^{yy}, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -(CH₂)_n-NR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}COR^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}SO₂-R^{yy}, -(CH₂)_s-NHSO₂-NR^{xx}R^{yy}, -OCONR^{xx}R^{yy}, -(CH₂)_s-NR^{xx}CO₂R^{yy}, -O-(CH₂)_n-NR^{xx}R^{yy}, -O-(CH₂)_s-CR^{xx}R^{yy}-(CH₂)_t-OR^{zz} o -(CH₂)_s-SO₂NR^{xx}R^{yy}, o un grupo -Y-heterociclilo donde dicho grupo heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^{aa};

- 5 R^{ww}, R^{xx}, R^{yy} y R^{zz} representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcohol C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆, -CO-(CH₂)_n-alcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -alquil C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₃₋₈ o cuando está unido a un átomo de nitrógeno, R^{ww}, R^{xx}, R^{yy} y R^{zz} pueden formar un anillo;

n y q representan independientemente un número entero de 1-4;

- 10 s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

En una realización si R¹ es -NHCONR⁴R⁵ donde R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ y R^a representa alquilo C₂₋₄, haloalquilo C₂₋₄, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, ciclobutoxi, ciclopropoxi, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquil C₁₋₄-NH(alquilo C₁₋₄), o -alquil C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, por tanto el heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido en R² es:

- 15 (a) piridinilo opcionalmente sustituido;

(b) imidazolilo enlazado a N opcionalmente sustituido;

(c) imidazolilo enlazado a C opcionalmente sustituido;

(d) pirazinilo opcionalmente sustituido;

(e) tiofenilo sustituido;

- 20 (f) triazinilo opcionalmente sustituido;

(g) pirazolilo sustituido;

(h) pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido;

(j) pirimidin-4-ilo opcionalmente sustituido;

(k) pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido;

- 25 (m) tiadiazolilo sustituido;

(n) piridin-2-ilo opcionalmente sustituido;

(o) piridin-3-ilo sustituido;

(p) piridin-4-ilo sustituido;

(q) oxo-dihidro-piridin-3-ilo sustituido;

- 30 (r) N-metil pirazolilo opcionalmente sustituido;

(x) N-piridin-3-ilo no sustituido, sustituido.

En donde las referencias a "imidazolilo enlazado a N" se refieren a un grupo imidazolilo enlazado al átomo de carbono del sistema de anillo imidazo[1,2-a] piridin-3-ilo por uno de los átomos de nitrógeno del grupo imidazolilo y las referencias a "imidazolilo enlazado a C" se refieren a un grupo imidazolilo enlazado al átomo de carbono del sistema de anillo imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo por uno de los átomos de carbono del grupo imidazolilo. Ejemplos de grupos imidazolilo enlazados a N

35

incluyen imidazol-1-ilo.

En una realización si R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} y R^a representa alcoxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, ciclopropoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo C_{1-4}), o $-alquil\ C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂, por tanto R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.

En una realización R^1 representa $-NHCONH_2$, $-NHCONHCH_2CF_3$, $-NHCONHCH(OH)CF_3$, $-NHCONHCH_2CH_3$ o $NHCONHCH_2CH(CH_3)_2$. En otra realización R^1 representa $-NHCONHCH_2CF_3$, $-NHCONHCH_2CH_3$ o $NHCONHCH_2CH(CH_3)_2$.

En una realización, si R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en la que R^4 representa hidrógeno y R^5 representa haloalquilo C_{1-6} y R^a representa alcoxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, ciclopropoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo C_{1-4}), o $-alquil\ C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂, entonces el heterociclo de 6 miembros opcionalmente sustituido en R^2 es distinto a la piridina-3-ilo no sustituida o a la piridina-4-ilo no sustituida.

En una realización R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CF_3$. En una realización adicional R^a representa alcoxi C_{2-4} , por ejemplo i-propiloxi. En una realización adicional más R^2 representa pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituidos. En una realización adicional más, el pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$. En aún otras realizaciones R^2 representa tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$.

En una realización R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre flúor e hidroxilo, por ejemplo R^5 puede representar $-CHOHCF_3$. En una realización adicional R^a representa alcoxi C_{2-4} , por ejemplo i-propiloxi. En una realización adicional más R^2 representa pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituidos. En aún otras realizaciones, el pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$. En aún otras realizaciones R^2 representa oxadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$. En aún otras realizaciones R^2 representa oxadiazolilo opcionalmente sustituido por uno de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$.

En una realización R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CF_3$. En una realización adicional R^a representa alcoxi C_{2-4} , por ejemplo i-propiloxi. En una realización adicional más, R^2 representa pirimidinilo, estando dicho pirimidinilo opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones, el pirimidinilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2COOH$ o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$. En aún otras realizaciones, el pirimidinilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-N(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.

En una realización R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CF_3$. En una realización adicional R^a representa alcoxi C_{2-4} , por ejemplo i-propiloxi. En una realización adicional más, R^2 representa imidazoilo, estando dicho imidazoilo opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones, el imidazoilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-CH_3$. En una realización adicional más R^2 representa imidazoilo ligado a N sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-CH_3$.

En una realización R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CF_3$. En una realización adicional R^a representa alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-CH_2-O-CH_3$. En aún otra forma de realización R^2 representa pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, cada uno de dichos anillos está opcionalmente sustituido. En una realización adicional más el pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$. En aún otras realizaciones R^2 representa tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$.

En una realización R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CF_3$. En una realización adicional R^a representa ciclobutoxi. En una realización adicional más R^2 representa pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituidos. En aún otra realización, el pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$. En aún otras realizaciones R^2 representa tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$.

En una realización, R^1 representa $NHCONR^4R^5$, en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa haloalquilo C_{1-6} , R^a representa alcoxi C_{2-4} y R^2 representa pirimidinilo, piridinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituidos.

- 5 En una realización R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2CH_3$. En una realización adicional R^a representa alcoxi C_{2-4} , por ejemplo i-propiloxi. En una realización adicional más R^2 representa pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituidos. En realizaciones adicionales R^2 representa tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$.
- 10 En una realización R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2-CH(CH_3)_2$. En una realización adicional R^a representa alcoxi C_{2-4} , por ejemplo i-propiloxi. En una realización adicional más R^2 representa un heterociclilo seleccionado de pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido. En aún otra realización, los grupos pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo están sustituidos por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$. En aún otras realizaciones R^2 representa heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo u oxadiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$.
- 15 En una realización R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 y R^5 representan cada uno hidrógeno. En una realización adicional R^a representa alcoxi C_{2-4} , por ejemplo i-propiloxi. En una realización adicional más R^2 representa oxadiazolilo, estando dicho oxadiazolilo opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones, el oxadiazolilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno, de $-CH_3$.
- 20 En una realización:
- 25 R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
 R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} o ciclobutoxi; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.
- 30 En una realización:
- 35 R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^p ;
 R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} o ciclobutoxi; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.
- 40 En una realización:
- 45 R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
 R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} o ciclobutoxi; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.
- 50 En una realización:
- 55 R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
 R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-alquil\ C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂ o $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo C_{1-4}); y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.
- 60 En una realización:
- R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi; y

R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_5-NR^gR^h$, alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$, por ejemplo, $-CH_3$, $-C(CH_3)_2$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, alcohol C_4 o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.

En una realización:

R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-alquil\ C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂ o $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo C_{1-4}); y

R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_5-NR^gR^h$, alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$, por ejemplo, $-CH_3$, $-C(CH_3)_2$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, alcohol C_4 o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.

En una realización:

R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^p , o haloalquilo C_{1-6} ;

R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-alquilo\ C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂ o $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo C_{1-4}); y

R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_5-NR^gR^h$, alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$, por ejemplo, $-CH_3$, $-C(CH_3)_2$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, alcohol C_4 o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.

En una realización:

R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^p ;

R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-alquil\ C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂ o $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo C_{1-4}); y

R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_5-NR^gR^h$, alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$;

R^p representa halógeno o $-OR^g$;

R^g representa hidrógeno;

R^x es cicloalquilo C_{3-6} o R^x es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, y

R^g , R^h y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En una realización:

R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^p ;

R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-alquil\ C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂ o $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo C_{1-4}); y

R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, alquilo C_{1-6} , alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$;

R^p representa halógeno o $-OR^g$;

R^g representa hidrógeno;

R^x es cicloalquilo C_{3-6} o R^x es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, y

R^g , R^h y R^k se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En una realización:

R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CF_3$;

R^a representa alquilo C_{2-3} , $-CH_2-O-CH_3$, o ciclobutoxi; y

R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.

En una realización:

- 5 R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa $-CHOHCF_3$;
 R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} o ciclobutoxi; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.

10 En una realización:

- R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CF_3$;
 R^a representa alquiloxi C_{2-3} , $-CH_2-O-CH_3$, o ciclobutoxi; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piridinilo o pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.

En una realización:

- 20 R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa hidrógeno, $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CF_3$;
 R^a representa alquiloxi C_{2-3} , $-CH_2-O-CH_3$, o ciclobutoxi; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$

25 En una realización:

- R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CF_3$;
 R^a representa alquiloxi C_{2-3} , $-CH_2-O-CH_3$, o ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{2-4} , $-alquil C_{1-2}-N(alquilo C_{1-2})_2$ o $-alquil C_{1-2}-NH(alquilo C_{1-2})$; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.

En una realización:

- 35 R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CF_3$;
 R^a representa alquiloxi C_{2-3} , $-CH_2-O-CH_3$, o ciclobutoxi; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ o $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2COOH$ o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.

40 En una realización:

- R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CF_3$;
 R^a representa alquiloxi C_{2-3} , $-CH_2-O-CH_3$, o ciclobutoxi; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ o $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$ o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.

En una realización:

- 50 R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa hidrógeno, $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CF_3$;
 R^a representa alquiloxi C_{2-3} , $-CH_2-O-CH_3$, o ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{2-4} , $-alquil C_{1-2}-N(alquilo C_{1-2})_2$ o $-alquil C_{1-2}-NH(alquilo C_{1-2})$; y
 R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ o $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2COOH$ o $-C(CH_3)_2COOCH_2CH_3$.

En una realización:

- 60 R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa hidrógeno, $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CF_3$;
 R^a representa alquiloxi C_{2-3} , $-CH_2-O-CH_3$, o ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{2-4} , $-alquil C_{1-2}-N(alquilo C_{1-2})_2$ o $-alquil C_{1-2}-NH(alquilo C_{1-2})$

C₁₋₂); y

R² representa -C(=O)-R^x, -O-R^x, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de -CH₃, -F, -CF₃, -NH₂ o -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH o -C(CH₃)₂COOCH₂CH₃.

En una realización:

R¹ es -NHCONR⁴R⁵ en donde R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CHOHCF₃, o -CH₂CF₃;

R^a representa alquiloxi C₂₋₃, -CH₂-O-CH₃, o ciclobutoxi, -NH-alquilo C₂₋₄, -alquil C₁₋₂-N(alquilo C₁₋₂)₂ o -alquil C₁₋₂-NH(alquilo C₁₋₂); y

R² representa -C(=O)-R^x, -O-R^x, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de -CH₃, -F, -CF₃, -NH₂-N(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH(CH₃)₂COOH o -CH(CH₃)₂COOCH₂CH₃.

En una realización:

R¹ es -NHCONR⁴R⁵ en donde R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa hidrógeno, -CH₂CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CHOHCF₃, o -CH₂CF₃;

R^a representa alquiloxi C₂₋₃, -CH₂-O-CH₃, o ciclobutoxi, -NH-alquilo C₂₋₄, -alquil C₁₋₂-N(alquilo C₁₋₂)₂ o -alquil C₁₋₂-NH(alquilo C₁₋₂); y

R² representa -C(=O)-R^x, -O-R^x, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de -CH₃, -F, -CF₃, -NH₂-N(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH o -CH(CH₃)₂COOCH₂CH₃.

En una realización:

R¹ es -NHCONR⁴R⁵ en donde R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa -CH₂CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂ o -CH₂CF₃;

R^a representa alquiloxi C₂₋₃, -CH₂-O-CH₃, o ciclobutoxi; y

R² representa:

-C(=O)-R^x o -O-R^x en donde R^x es cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo; o

- un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por uno o dos de -CH₃, -F, -CF₃ o -NH₂.

En una realización:

R¹ es -NHCONR⁴R⁵ en donde R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa -CH₂CF₃;

R^a representa alquiloxi C₃; y

R² representa -C(=O)-R^x en donde R^x es cicloalquilo C₃₋₆, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, o pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con metilo.

En una realización:

R¹ es -NHCONR⁴R⁵ en donde R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa -CH₂CF₃;

R^a representa i-propiloxi; y

R² representa -C(=O)-R^x en donde R^x es ciclopropilo, tiadiazolilo no sustituido, pirimidinilo no sustituido u oxadiazolilo sustituido por metilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos F-1 a F-22. En particular, el compuesto se selecciona de F-2, F-5, F-6 y F-19, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos F-1 a F-22 o F-23 a F-32. En particular, el compuesto se selecciona de F-2, F-5, F-6 y F-19, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de:

1-{3-[7-(4-Amino-5-fluoro-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-5-isopropoxi-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

1-[3-Isopropoxi-5-(7-pirimidin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

1-{3-Isopropoxi-5-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

1-[3-Isopropoxi-5-(7-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-Etoxi-5-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-Metoximetil-5-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-[3-(7-Ciclopropanecarbonil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-isopropoxi-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-Isopropoxi-5-(7-(2-trifluorometil-pirimidin-4-ilo)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-[7-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-5-isopropoxi-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-[7-(2-Hidroxi-etoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-5-isopropoxi-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-Etoxi-5-[7-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-Isopropoxi-5-[7-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-[7-(3-Hidroxi-propoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-5-isopropoxi-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-etil-3-[3-isopropoxi-5-(7-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-urea;
 1-{3-Ciclobutoxi-5-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-Metoximetil-5-[7-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-Ciclobutoxi-5-[7-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-[7-(5-Fluoro-6-metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-5-isopropoxi-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-{3-[7-(6-Amino-2-metil-pirimidin-4-ilo)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-5-isopropoxi-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-[3-Isopropoxi-5-(7-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
 1-Isobutil-3-[3-isopropoxi-5-(7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-urea; y
 1-{3-[7-(6-Dimetilamino-pirimidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-5-isopropoxi-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de:

1-{3-Isopropoxi-5-[7-(4-metilimidazol-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea
 1-{3-[7-(4-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-5-isopropoxi-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea
 1-Etil-3-[3-isopropoxi-5-[7-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-urea
 1-{3-Isopropoxi-5-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea
 1-{3-Isopropoxi-5-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-urea
 1-{3-Isopropoxi-5-[7-(4-isopropil-pirimidin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea
 1-{3-Metilaminometil-5-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea
 1-{3-Dimetilaminometil-5-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea
 {3-Isopropoxi-5-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-urea
 Etil éster del ácido 2-[2-(3-{3-isopropoxi-5-[3-(2,2,2-trifluoroetil)-ureido]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-pirimidin-4-il]-2-metil-propiónico

Los métodos para la preparación de compuestos de Fórmula (I)

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los otros subgrupos y ejemplos de los mismos como se definen aquí.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos de síntesis bien conocidos por la persona capacitada en la materia. En particular, los compuestos de fórmula (I) se preparan fácilmente mediante reacciones químicas de acoplamiento mediado por paladio entre cloro, bromo, yodo, o pseudohalógenos aromáticos, tales como un trifluorometanosulfonato (triflato) o compuestos tosilato, y ácidos borónicos aromáticos o derivados de estannano. En particular, la reacción química de acoplamiento de Suzuki es ampliamente aplicable a la síntesis de estos compuestos. La reacción de Suzuki se puede llevar a cabo en condiciones típicas en presencia de un catalizador de paladio tal como bis (tri-t-butilfosfina)paladio, tetraquis(trifenil-fosfina)paladio o un catalizador cíclico de paladio (por ejemplo, el catalizador cíclico de paladio descrito en Bedford, RB y Cazin, CSJ (2001) Chem. Commun., 1540-1541 y una base (por ejemplo, un carbonato tal como carbonato de potasio) como se discute en más detalle a continuación. La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente polar, por ejemplo, un sistema disolvente acuoso, incluyendo etanol acuoso, o un éter tal como dimetoxietano o dioxano, y la mezcla de reacción se somete típicamente a calentamiento, por ejemplo a una temperatura de 80°C o más, por ejemplo, una temperatura por encima de 100°C.

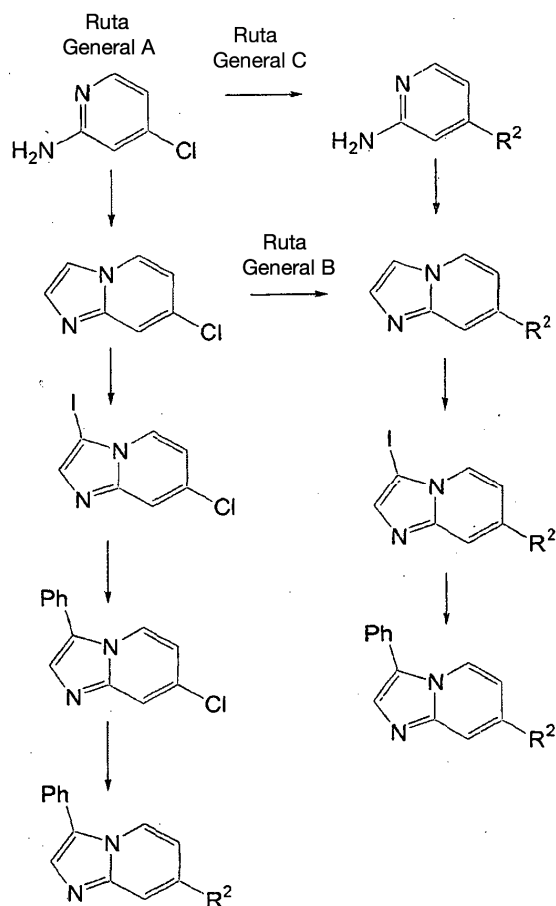
Como se ilustra en el Esquema 1, la parte central de imidazo[1,2-a]piridina se puede sintetizar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles utilizando la Ruta A (para producir un anillo 3,7 disustituido) o la Ruta B.

Se puede volver cíclica la 4-cloro-piridin-2-ilamina o la 4-bromo-piridin-2-ilamina en un disolvente y una base apropiados a reflujo con cloroacetaldehído para obtener el anillo de imidazopiridina. La 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina en un disolvente apropiado puede ser luego yodada por ejemplo utilizando N-yodosuccinimida a temperatura ambiente.

Luego se puede añadir la función apropiada en las posiciones halogenadas, por ejemplo usando una gama de reacciones catalizadas con metal. En particular, los ácidos borónicos con la adición de los grupos funcionales apropiados o sus ésteres

de boronato pueden reaccionar con el haluro de arilo. Esta transformación, comúnmente conocida como la reacción de Suzuki, ha sido revisada por Rossi y colaboradores (2004) *Synthesis*, 15, 2419.

La reacción de Suzuki se lleva a cabo a menudo en mezclas de agua y disolventes orgánicos. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, N-metil pirrolidinona, etanol, metanol y dimetilformamida. La mezcla de reacción típicamente se somete a calentamiento, por ejemplo a una temperatura superior a 100°C. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de potasio. Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(triciclohexilfosfina)paladio (0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II), diclorobis (tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio (II) dinorbornilfosfina y complejo de cloruro de 2-(dimetilamino)ferrocen-1-il-paladio (II) dinorbornilfosfina. En algunos casos se pueden añadir ligandos adicionales para facilitar la reacción de acoplamiento. Ejemplos de ligandos adecuados incluyen tri-*t*-butilfosfina, 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo, trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, triciclohexilfosfina, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*n,n*-dimetilamino)bifenilo, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo, tri(2-furil)fosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo.



Esquema 1

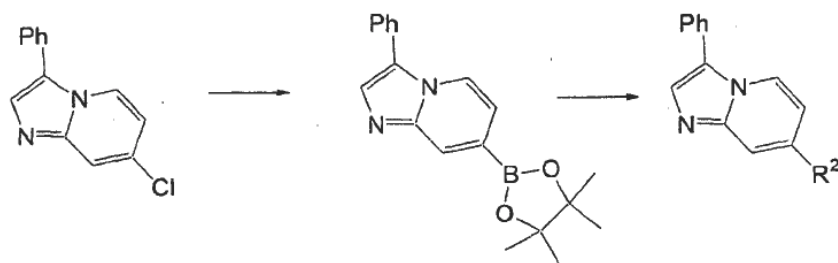
en donde Ph es un fenilo sustituido como se define en la Fórmula I

Otros ejemplos de posibles adiciones de grupos funcionales catalizadas por metales del haluro son reacciones con reactivos de órgano-estaño (la reacción de Stille), con reactivos de Grignard y reacción con nucleófilos de nitrógeno. Una visión general, y más referencias principales de estas transformaciones se presenta en 'Palladium Reagents and Catalysts' [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] y el Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis [Volumen 1, Editado

por Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

Una reacción adicional que se puede utilizar es la reacción de tipo Buchwald-Hartwig (véase Review: Hartwig, JF (1998) Angew. Chem. Int. Ed. 37, 2046-2067), que proporciona un medio para la síntesis catalizada por paladio de aril aminas. Los materiales de partida son haluros de arilo o pseudohaluros (por ejemplo triflatos) y aminas primarias o secundarias, en presencia de una base fuerte tal como terc-butóxido de sodio y un catalizador de paladio tal como tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP).

La secuencia de reacciones descritas en la Ruta A se pueden alternar como se describe en la Ruta B. Alternativamente, la funcionalidad del halógeno en la posición 7 de la imidazo[1,2-a]piridina se puede convertir en un ácido borónico o un éster y se puede utilizar para sintetizar motivos alternativos como se describe en el Esquema 2. Este puede ser utilizado luego directamente en cualquiera de las reacciones catalizadas por metal presentadas en este documento. Por ejemplo, para la conversión de un haluro en un boronato, se hace reaccionar el haluro con un catalizador de paladio y un ligando de fosfina en un disolvente apropiado, por ejemplo dioxano y base, por ejemplo KOAc y el compuesto de boro sustituido apropiado.

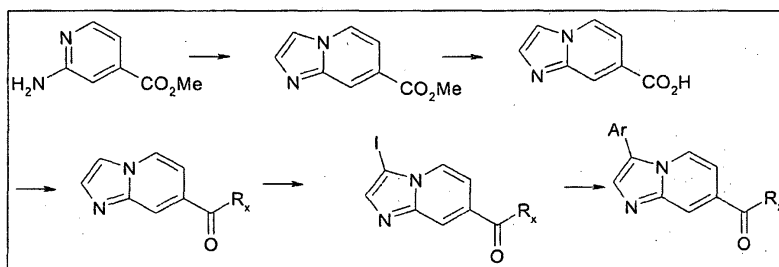


Esquema 2

en donde Ph es un fenilo sustituido como se define en la Fórmula I y R² es un heterociclo aromático.

Alternativamente, como se ilustra en el Esquema 1, la parte central de imidazo[1,2-a]piridina también se puede sintetizar a partir de 4-cloropiridin-2-ilamina usando la Ruta C, en donde se la convierte en una piridin-2-ilamina sustituida en la posición 4 con el grupo R² requerido mediante calentamiento en presencia del heterociclo que contiene el nitrógeno apropiado. Esto se utiliza a continuación en la reacción de ciclación por calentamiento con cloroacetaldehído en un disolvente apropiado y en presencia de base (por ejemplo, hidrocarbonato de sodio) para obtener el anillo de imidazopiridina. El compuesto de 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina en un disolvente apropiado puede ser luego yodado por ejemplo utilizando N-yodosuccinimida a temperatura ambiente.

Para la síntesis del grupo R² de los compuestos de fórmula (I) en donde R² es una cetona, se puede convertir el éster carboxílico en la cetona como se describe en el Esquema 3 a continuación. Las cetonas pueden ser sintetizadas a partir del correspondiente ácido carboxílico a través del ácido N,O-dimetilhidroxámico (amida de Weinreb) o del ácido N-metil-O-t-butil hidroxámico (tipo amida de Weinreb). La formación del derivado hasta la correspondiente amida de Weinreb utiliza clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina como se describe en L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, J. Org. Chem., 2001, 66, 2534-2537. La conversión de la amida de Weinreb aromática estándar en una metil cetona se puede lograr directamente utilizando alquilidientrifetilfosforanos o metilen-trifenillambda⁵-fosfano en un disolvente tal como tetrahidrofurano como se informa en Murphy, JA y colaboradores Org Lett 2005, 7 (7), 1427-1429. Alternativamente esto se puede lograr por etapas mediante la adición de un reactivo de Grignard (Labeeuw, O. y colaboradores. Tetrahedron Letters 2004, 45 (38), 7107 - 7110) y por oxidación del alcohol resultante.



Esquema 3

Alternativamente se pueden preparar cetonas a partir del cloruro usando vinileterina (tipo Stille) que se acopla con un haloaromático o haloheteroaromático. Como ejemplo, la acetil cetona puede ser preparada por calentamiento de tributil-(1-etoxi-vinil)estannano, cloruro de litio y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) en un disolvente tal como acetonitrilo o a través de una reacción tipo Heck reportada en Mo, J. Angew Chem, Int Ed, 2006, 45 (25), 4152.

Los compuestos de cetona también se pueden preparar utilizando reacciones de acoplamiento cruzado, por ejemplo se puede utilizar una reacción mediada por paladio (Tetrahedron Lett., 1997, 38 (11), 1927-1930) o mediada por cobre (Org. Lett., 2003, 5 (8), 1229-1231) con el cloruro de ácido apropiado con el compuesto 7-cloroimidazopiridinilo apropiado.

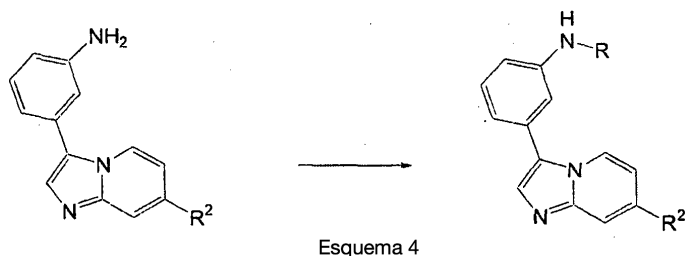
Alternativamente, se puede convertir un compuesto intermedio de aldehído en la cetona deseada.

El aldehído intermedio en THF seco se puede convertir en una cetona usando reactivo de Grignard por ejemplo, bromuro de ciclopropilmagnesio bajo una atmósfera inerte y luego oxidación por ejemplo, el uso de óxido de manganeso hasta la cetona. Por ejemplo, a imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxaldehído en disolvente THF aprótico se le puede añadir bromuro de ciclopropilmagnesio en THF bajo una atmósfera inerte, y el compuesto hidroxilo resultante puede ser luego oxidado hasta la ciclopropil cetona.

Los compuestos donde R^2 es OR^x , se pueden sintetizar a partir de compuestos bromo alcoxi protegidos con imidazo[1,2-a]piridin-7-olusing, por ejemplo, bromo-etoxiTHP en presencia de una base, por ejemplo, K_2CO_3 . Los reactivos se calientan por ejemplo en DMF. El compuesto resultante se puede yodar por ejemplo, usando 1-yodo-2,5-pirrolidinodiona. El acoplamiento de Suzuki y la desprotección da como resultado el compuesto deseado.

Una vez sintetizados, una gama de conversiones de grupos funcionales puede ser empleada en compuestos de imidazopiridina sustituidos con diarilo o alquinilo para producir compuestos adicionales de fórmula (I). Por ejemplo, algunas de las siguientes reacciones puede utilizar por ejemplo hidrogenación usando catalizador de níquel Raney, hidrólisis, desprotección y oxidación.

En particular, para los compuestos de síntesis de fórmula (I), puede hacerse reaccionar el haluro de imidazopiridina con ácido 3-aminobencenoborónico usando un catalizador de metal adecuado, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), para formar el precursor amino para las formaciones de enlaces de urea. Como se indica en el Esquema 4, la función amina introducida se puede utilizar para la síntesis de ureas.



Las ureas se puede preparar usando métodos estándar. Por ejemplo, tales compuestos se pueden preparar por reacción de un compuesto amino con un isocianato adecuadamente sustituido en un disolvente polar tal como DMF. La reacción es convenientemente llevada a cabo a temperatura ambiente.

Alternativamente, se pueden preparar ureas de la fórmula (I) por reacción de una amina con una amina apropiadamente sustituida en presencia de carbonil diimidazol (CDI). La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente polar tal como THF con calentamiento (por ejemplo, usando un calentador de microondas) a una temperatura de hasta aproximadamente 150°C. En lugar de utilizar CDI, el acoplamiento de las dos aminas para formar la urea se puede efectuar usando trifosgeno (carbonato de bis(triclorometilo)) en presencia de una base no interferente tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente o menor. Como una alternativa adicional a CDI, se puede utilizar fosgeno en lugar de trifosgeno.

Un método adicional para la síntesis de la función urea es haciendo reaccionar el compuesto amina con cloroformiato de p-nitrofenol en condiciones bien conocidas para una persona capacitada en la materia. El compuesto carbamato resultante se hace reaccionar entonces con la amina apropiada por ejemplo trifluoroetilamina o ciclopropilamina.

Además, los compuestos de urea se pueden sintetizar mediante el uso del ácido borónico sustituido apropiado en la reacción de Suzuki, por ejemplo, 1-metil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea o pinacol éster del ácido 3-metoxi-5-nitro-fenil borónico. Estos pueden ser sintetizados como se describe en el presente documento.

5 Las ureas también se puede sintetizar a partir del compuesto intermedio de amina usando una gama bien conocida de interconversiones de grupos funcionales como se describe en *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, cuarta edición, John Wiley & Sons, 1992.

10 El material de partida apropiado y los reactivos para estas reacciones se pueden obtener comercialmente o por cualquiera de un gran número de métodos de síntesis estándar bien conocidos por aquellos capacitados en la materia, por ejemplo, véase *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, 1992, y *Organic Syntheses*, Volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995, y véase también los métodos descritos en la sección experimental más adelante. Por ejemplo, se encuentran disponibles comercialmente una gama de materiales de partida de anilina y amino piridina con la adición de grupos funcionales apropiados, y catalizadores metálicos.

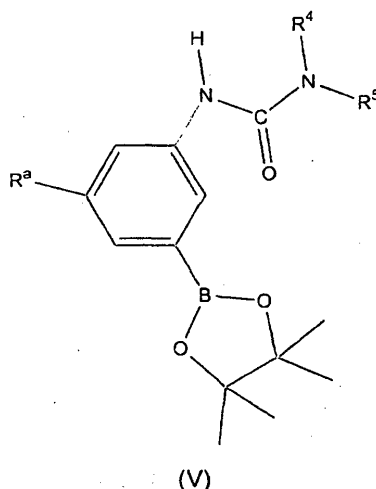
15 En particular, los precursores de haluro o pseudohaluro heterocíclicos están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de un compuesto heterocíclico con la adición de grupos funcionales apropiados. Alternativamente, los anillos de R² se pueden formar en el andamiaje de imidazopiridina usando reacciones de ciclización intramolecular o radical en condiciones estándar. Por ejemplo, se hacen reaccionar el metil éster del ácido imidazo[1,2-a]piridina-7-carboximídico o el éster imidazo[1,2-a]piridina-7-metilo con hidrato de hidracina para generar la hidrazida. Las triazinas pueden entonces ser sintetizadas por reacción de la hidrazida con el aldehído apropiado en presencia o en ausencia de amoníaco (por ejemplo, la hidrazida de ácido carboxílico, aldehído pirúvico y amoníaco para crear metiltriazina o la hidrazida del ácido carboximídico y glicoxal para producir triazina) o con la cetona apropiada (por ejemplo diacetilo para crear dimetiltriazina). Alternativamente, se hace reaccionar la hidrazida del ácido carboxílico con ortoacetato de trietilo para producir metiloxadiazol, o un grupo isotiocianato para producir tiadiazol sustituido (por ejemplo isotiocianatociclopropano a producir ciclopropil-tiadiazol-2-il-amina).

30 Muchos boronatos, por ejemplo ácidos o ésteres borónicos o trifluoroboratos, adecuados para uso en la preparación de compuestos de la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo a través de Boron Molecular Limited de Noble Park, Australia, o de Combi-Blocks Inc. de San Diego, EE.UU.. Cuando el boronato apropiadamente sustituido no está disponible comercialmente, se puede preparar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en el artículo para revisión de Miyaura, N. y Suzuki, A. (1995) *Chem. Rev.*, 95, 2457. Por lo tanto, los boronatos se puede preparar haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de bromo con un alquil litio tal como butil litio y después por reacción con un éster borato por ejemplo, (PrO)₃B. La reacción típicamente se lleva a cabo en un disolvente polar seco, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura reducida (por ejemplo -78°C). Los ésteres boronato (por ejemplo, un pinacolatoboronato) también se pueden preparar a partir de un compuesto de bromo por reacción con un éster diboronato tal como bis(pinacolato)diboro en presencia de una fosfina tal como triciclohexil-fosfina y un reactivo de paladio (0) tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). La formación del éster boronato se lleva a cabo típicamente en un disolvente aprótico polar seco tal como dioxano o DMSO con calentamiento a una temperatura de hasta aproximadamente 100°C, por ejemplo alrededor de 80°C. El derivado resultante del éster boronato, si se desea, puede ser hidrolizado para producir el correspondiente ácido borónico o ser convertido en el trifluoroborato.

45 Los boronatos trisustituidos de fórmula (V) más adelante, pueden ser sintetizados a partir del compuesto 3-urea halogenado sustituido de forma apropiada como se describió anteriormente. En un método, se hace reaccionar el compuesto de haluro con 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio y acetato de potasio en dimetil sulfóxido para formar el compuesto de fórmula (V).

50 El grupo R^a puede ser sintetizado por interconversiones de grupos funcionales conocidos. Por ejemplo, los grupos R^a que contienen aminas pueden ser sintetizados mediante el desenmascaramiento de un dioxolano para revelar el aldehído usando ácido (por ejemplo, HCl) y luego aminación reductora del aldehído usando la amina apropiada (por ejemplo, clorhidrato de dimetilamina) y cianoborohidruro de sodio, o por aminación de un grupo haloalquilo usando la amina apropiada (por ejemplo, metilamina), o mediante el uso de la transposición de Curtius haciendo reaccionar el ácido carboxílico con azida. Se pueden añadir entonces grupos funcionales a la amina usando aminación reductora por ejemplo usando la cetona apropiada y cianoborohidruro de sodio. Se pueden sintetizar compuestos intermedios de fórmula (V) donde R^a es alcoxi mediante el uso de alquilación de un grupo hidroxilo, por ejemplo, utilizando grupos haloalquilo (por ejemplo, yodoetano, bromociclobutano, 2-bromopropano) en presencia de una base (por ejemplo, K₂CO₃).

60 El compuesto 3-urea 5-haluro apropiadamente sustituido puede sintetizarse usando conversiones de amina en urea como se describe aquí. En un método particular, se puede hacer reaccionar el compuesto amina con adición de grupos funcionales apropiados con éster del ácido 4-nitrofenil carbonoclorhídrico, seguido por la adición de N,N-dietiletanamina y 5% de 2,2,2-trifluoroetanamina.



El compuesto 3-amino halogenado apropiadamente sustituido se puede sintetizar por una serie de conversiones de grupos funcionales bien conocidos por una persona capacitada en la materia. Estas transformaciones se pueden realizar en cualquier orden según se requiera con base en la disponibilidad de los materiales de partida requeridos.

Por ejemplo, a partir de 3-bromo-5-nitrofenol usando 2-yodopropano en presencia de base, por ejemplo K_2CO_3 , en un disolvente tal como DMF a temperatura ambiente, se puede sintetizar el compuesto 3-bromo-5-nitro alcoxi. El grupo nitro es entonces reducido hasta la amina usando técnicas bien conocidas, por ejemplo $TiCl_3$ en THF a temperatura ambiente.

Alternativamente, se pueden sintetizar compuestos trisustituídos con adición apropiada de grupos funcionales a partir del ácido 3-bromo-5-hidroxi benzoico usando bromociclobutano y base, por ejemplo, carbonato de potasio en DMF agitando a $60^\circ C$ durante la noche. El ácido carboxílico y el fenol se alquilan en esta reacción y se puede hidrolizar el ácido carboxílico mediante saponificación. Se puede hacer reaccionar luego este ácido con difenilfosforil azida y trietilamina en 2-metil-2-propanol para generar el carbamato que luego puede ser desprotegido con TFA para revelar la amina.

La reducción del grupo nitro de 3-bromo-5-nitro-bencenometanol también se puede realizar usando hidrogenación en presencia de níquel Raney. El alcohol puede ser luego alquilado usando yodometano en presencia de una base tal como hidruro de sodio en THF seco.

Se puede alquilar 2-amino-5-nitro-fenol como se describió anteriormente y luego yodar utilizando monocloruro de yodo. El 2-amino puede ser removido luego y los grupos nitro reducidos como se describió anteriormente.

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que tenga lugar la reacción en un lugar no deseado sobre la molécula. Los ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales, se puede encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; tercera edición; John Wiley and Sons, 1999).

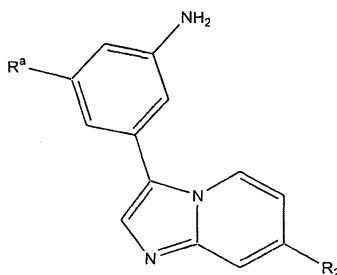
Un grupo hidroxilo puede ser protegido, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencilo, benzhidrido (difenilmetilo), o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsililo o t-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH₃, -OAc). Un grupo aldehído o cetona puede ser protegido, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en donde el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido. Un grupo amino puede ser protegido, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH₃); una benciloxi amida (-NHCOOCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCOOC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxycarbonil amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc), o como una 2-(fenilsulfonil) etiloxi amida (-NH-Psec). Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos N-H heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo) y grupos bencilo tales como un grupo para-metoxibencilo (PMB). Un grupo ácido carboxílico puede ser protegido como un éster por ejemplo, como: un alquil éster C₁₋₇ (por ejemplo, un metil éster; un t-butil éster); un haloalquil éster C₁₋₇ (por ejemplo, un trihaloalquil éster C₁₋₇); un trialkilsilil C₁₋₇ - alquil C₁₋₇ éster; o un aril C₅₋₂₀ - alquil C₁₋₇ éster (por ejemplo, un bencil éster; un nitrobencil éster); o

como una amida, por ejemplo, como una metil amida. Se puede proteger un grupo tiol, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

5 Los compuestos intermedios clave en la preparación de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (XX) a continuación. Los compuestos químicos intermedios novedosos de la fórmula (XX) forman un aspecto adicional de la invención. Los compuestos químicos intermedios novedosos pueden ser protegidos y una forma protegida de los compuestos químicos intermedios novedosos de la fórmula (XX) forman un aspecto adicional de la invención.

10 Un aspecto adicional de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, cuyo proceso comprende:

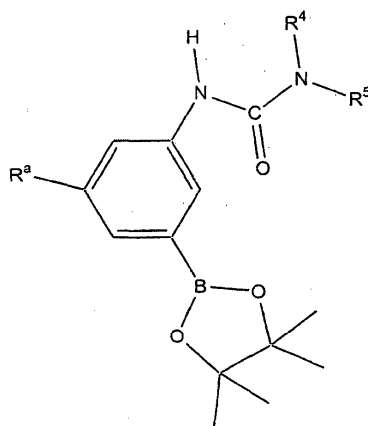
(I) la reacción de un compuesto de la fórmula (XX):



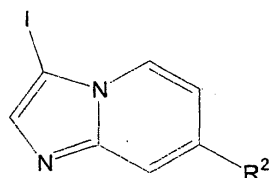
(XX)

15 o una forma protegida del mismo, en donde R^a y R² son como se definieron aquí anteriormente, con un isocianato apropiadamente sustituido o una amina apropiadamente sustituida en presencia de carbonil diimidazol (CDI) y, posteriormente, la remoción de cualquier grupo protector presente; o

20 (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) y (VI):



(V)



(VI)

en donde R^a , R^2 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, usando una reacción de Suzuki;

y opcionalmente después de eso, la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

En una realización, R^4 representa hidrógeno y R^5 representa etilo o CH_2CF_3 . En una realización alternativa, R^4 representa hidrógeno y R^5 representa ciclopropilo. En una realización alternativa, R^4 y R^5 ambos representan hidrógeno.

La presente memoria describe además un nuevo compuesto intermedio como se describe en el presente documento.

Sales, tautómeros, N-óxidos y solvatos de los mismos, farmacéuticamente aceptables.

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) incluyen referencias a todos los otros subgrupos, preferencias y ejemplos de los mismos como se define aquí.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, tautómeros, N-óxidos e isótopos de los mismos, por ejemplo, como se discute a continuación; preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros ópticos o isómeros geométricos o N-óxidos o solvatos de los mismos; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos de los mismos. Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo sales de adición ácida o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas salinas de los compuestos.

Las sales de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción ácida o básica por métodos químicos convencionales, tales como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto 2002. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se utilizan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

Las sales de adición ácida se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste de ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+) - (1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo, naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidrox-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, toluenosulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste de sales formadas a partir de ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico.

Otro grupo de sales de adición ácida incluye sales formadas a partir de ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metanosulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartárico.

Los compuestos de la invención pueden existir como mono o disales, dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

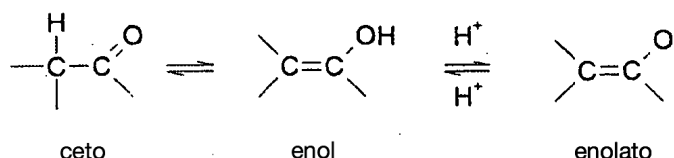
Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-COOH$ puede ser $-COO^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones metálicos alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y

otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (es decir, NH_4^+) y iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+).

- 5 Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.
- 10 Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen una función amina, éstos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente de alquilación de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona capacitada en la materia.
- 15 Las formas de sales de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge y colaboradores (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, páginas 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como formas intermedias que puede ser luego convertidas en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.
- 20 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en este documento a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido.
- 25 Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno pueden ser oxidados para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.
- 30 Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxycarboxílico), véase por ejemplo Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, cuarta edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, se pueden elaborar los N-óxidos por el procedimiento de LW Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509-514) en donde se hace reaccionar el compuesto amina con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.
- 35 Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal como se utiliza aquí, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos se puede aislar el solvato, por ejemplo cuando uno o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto un solvato en fase de solución como aislable. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.
- 40 Los solvatos son bien conocidos en la química farmacéutica. Ellos pueden ser importantes para los procesos de preparación de una sustancia (por ejemplo, en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo, su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia y a menudo se forman como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Una persona capacitada en la materia puede determinar por medio de técnicas estándar y muy utilizadas si se ha formado un hidrato o solvato por las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación usadas para preparar un compuesto dado. Ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X de un cristal único o difracción de polvo por rayos X) y RMN de estado sólido (SS-RMN, también conocida como RMN de rotación al ángulo mágico MAS-RMN). Dichas técnicas hacen parte del conjunto de herramientas analíticas estándar del químico experto como RMN, IR, HPLC y MS.
- 45 Alternativamente, la persona capacitada en la materia puede formar un solvato de manera deliberada usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad de disolvente requerida para el solvato particular. Después de eso, se pueden utilizar los métodos estándar descritos anteriormente, para establecer si se habían formado los solvatos.
- 50 Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas, amorfas o cristalinas y por tanto se pretende que estén incluidas en el alcance de la invención.
- 60 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una cantidad de diferentes formas isoméricas geométricas y tautoméricas y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un

compuesto puede existir en una de varias formas isoméricas geométricas o tautoméricas y sólo se describe o muestra específicamente una, todas las demás, sin embargo, son abarcadas por la fórmula (I).

- 5 Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, formas ceto, enol, y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrados a continuación), imina/enamina, amida/alcohol imino, amidina/enediamina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, y nitro/aci-nitro.



- 10 Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto exija otra cosa.
- 15 Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o como isómeros d y l) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta utilizando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, cuarta edición, John Wiley & Sons, New York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold y Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415.
- 20 Los isómeros ópticos pueden separarse por una cantidad de técnicas, incluyendo cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por la persona capacitada en la materia.
- 25 Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar mediante la formación de sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como (+)-ácido tartárico, (-)-ácido piroglutámico, (-)-ácido di-toluoil-L-tartárico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico, y (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial, y luego disociando las sales para producir el enantiómero individual de la base libre.
- 30 Cuando los compuestos de la fórmula (I) existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable utilizar como agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o sólo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) que tienen uno o más centros quirales, donde al menos 55% (por ejemplo, al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la fórmula (I) está presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, 99% o más (por ejemplo, sustancialmente la totalidad) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) puede estar presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero).
- 35 Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). Del mismo modo, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente, ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .
- 40 Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos contienen isótopos no radiactivos. Tales compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.
- 45 En una realización de la invención, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance ésteres de los compuestos de la fórmula (I) que porten un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen al grupo -C(=O)OR, donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃.
- 50 También son abarcados por la fórmula (I) todas las formas polimórficas de los compuestos, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos.
- 55

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, se escinde el grupo éster ($-C(=O)OR$) para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden ser formados por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) en el compuesto original, con, cuando sea apropiado, la protección previa de cualquiera otros de los grupos reactivos presentes en el compuesto original, seguido de la desprotección si se requiere.

Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen aquellos de la fórmula $-C(=O)OR$ en donde R es:

alquilo C_{1-7} (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); aminoalquilo C_{1-7} (por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y aciloxi-alquilo C_{1-7} (por ejemplo, aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxicarboniloximetilo; 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexil-carboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo; 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo; (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras reacción química adicional, produce el compuesto activo.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto como se define en este documento o una sal, tautómero, N-óxido o solvato del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto como se define en este documento o una sal o solvato del mismo.

Las referencias a compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos como se define en el presente documento incluyen dentro de su alcance las sales o solvatos o tautómeros o N-óxidos de los compuestos.

Proteínas tirosina quinasas (PTK).

Los compuestos de la invención descrita en este documento inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina quinasas, y por lo tanto los compuestos serán útiles en el tratamiento o la profilaxis de estados o condiciones de enfermedad mediados por aquellas tirosina quinasas, en particular, FGFR.

FGFR

La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de los receptores de la proteína tirosina quinasa (PTK), regula una serie diversa de funciones fisiológicas incluyendo la mitogénesis, la cicatrización de heridas, la diferenciación celular y la angiogénesis, y el desarrollo. Tanto el crecimiento de células normales como malignas así como la proliferación se ven afectados por cambios en la concentración local de los FGF, moléculas de señalización extracelulares que actúan como factores autocrinos así como paracrinós. La señalización de FGF autocrino puede ser particularmente importante en la progresión de los cánceres que dependen de hormonas esteroideas hasta un estado independiente de hormonas (Powers, y colaboradores, (2000) Endocr. Relat. Cáncer, 7, 165-197).

Los FGF y sus receptores se expresan a niveles aumentados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, una cantidad de oncogenes son homólogos de genes que codifican a los receptores del factor de crecimiento, y existe un potencial para la activación aberrante de la señalización que depende de FGF en cáncer de páncreas humano (Ozawa, y colaboradores (2001), Teratog. Carcinog. Mutagen., 21, 27-44).

Los dos miembros prototípicos son el factor de crecimiento de fibroblastos ácidos (aFGF o FGF1) y el factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, se han identificado al menos veinte miembros distintos de la familia del FGF. La respuesta celular a los FGF se transmite a través de cuatro tipos de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) de proteína tirosina quinasa transmembrana de alta afinidad numerados de 1 a 4 (FGFR1 a FGFR4). Tras la unión del ligando, los receptores se dimerizan y auto o transfosforilan residuos específicos de tirosina citoplasmática para transmitir una señal intracelular que regula en última instancia los efectores del factor de transcripción nuclear.

La interrupción de la vía del FGFR1 debería afectar la proliferación de células tumorales ya que esta quinasa es activada en muchos tipos de tumores además de la proliferación de células endoteliales. La sobreexpresión y activación de FGFR1 en vasculatura asociada a tumores ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene una alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como los ligandos del factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y diferenciación de los osteoblastos. Se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, que conducen a alteraciones funcionales complejas, inducen osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización de FGFR en la formación de hueso intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por la osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos están asociados con mutaciones puntuales que engendran ganancia de función en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (Lemonnier, y colaboradores (2001), J. Bone Miner. Res., 16, 832-845). Además, la detección de la mutación en pacientes con craneosinostosis sindrómica indica que una cantidad de mutaciones recurrentes de FGFR2 explican las formas graves del síndrome de Pfeiffer (Lajeunie y colaboradores, European Journal of Human Genetics (2006) 14, 289-298). Las mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2.

Varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano, incluyendo los síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, cutis gyrata de Beare-Stevenson, y de Pfeiffer están asociados con la aparición de mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. La mayoría, si no todos los casos del síndrome de Pfeiffer (PS) son también causados por la mutación no heredada del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (Meyers, y colaboradores (1996) Am J. Hum Genet, 58, 491-498; Plomp, y colaboradores (1998) Am J. Med. Genet., 75, 245-251), y se ha demostrado recientemente que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas cardinales que rigen la especificidad del ligando. Es decir, dos formas de empalme de mutantes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de unirse a, y de ser activados por ligandos atípicos del FGF. Esta pérdida de especificidad de ligando conduce a una señalización aberrante y sugiere que los fenotipos severos de estos síndromes de enfermedades son el resultado de la activación ectópica dependiente del ligando del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (Yu, y colaboradores (2000), Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 97, 14536 a 14541).

Las aberraciones genéticas del receptor FGFR3 tirosina quinasa tales como las translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales dan como resultado receptores FGFR3, constitutivamente activos, ectópicamente expresados o desregulados. Tales anomalías están vinculadas a un subconjunto de mielomas múltiples y en carcinomas de vejiga, hepatocelulares, carcinoma de células escamosas orales y cervicales (Powers, CJ (2000), y colaboradores, Endocr Rel Cancer, 7, 165; Qiu, W. y colaboradores (2005), World Journal Gastroenterol, 11 (34)). Por consiguiente, los inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, carcinomas de vejiga y de cuello uterino. FGFR3 es también sobreexpresado en cáncer de vejiga, en particular cáncer de vejiga invasivo. FGFR3 es frecuentemente activado por mutación en carcinoma urotelial (UC) (Journal of Pathology (2007), 213 (1), 91-98). El aumento de expresión se asoció con mutación (85% de los tumores mutantes mostró expresión de alto nivel), pero también 42% de los tumores sin mutación detectable mostró sobreexpresión, incluyendo muchos tumores invasivos del músculo.

Como tal, los compuestos que inhiben al FGFR serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o la inducción de apoptosis en los tumores, en particular mediante la inhibición de la angiogénesis. Por tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. En los tumores particulares con los mutantes de activación del receptor de tirosina quinasas o la sobreexpresión de lo receptor de tirosina quinasas pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de los RTK específicos descritos en este documento también pueden encontrar tratamiento con inhibidores del RTK particularmente beneficiosos.

La sobreexpresión de FGFR4 ha sido relacionada con un mal pronóstico, tanto en los carcinomas de próstata como de tiroides (Ezzat, S., y colaboradores (2002) The Journal of Clinical Investigation, 109, 1; Wang y colaboradores (2004) Clinical Cancer Research, 10). Adicionalmente, un polimorfismo de línea germinal (Gly388Arg) se asocia con una mayor incidencia de los cánceres de pulmón, mama, colon y próstata (Wang y colaboradores (2004) Clinical Cancer Research, 10). Además, una forma truncada de FGFR4 (incluyendo el dominio quinasa) también se ha encontrado que se presenta en 40% de los tumores de la pituitaria, pero no está presente en tejido normal. La sobreexpresión de FGFR4 ha sido observada en los tumores de hígado, colon y pulmón (Desnoyers y colaboradores (2008) Oncogene, 27; Ho y colaboradores (2009) Journal of Hepatology, 50). Estos estudios describen que el direccionamiento ya sea de la actividad quinasa de FGFR4 o su ligando FGF 19 con un antagonista de anticuerpo inhibe la proliferación e induce apoptosis en modelos de línea celular. Ho y colaboradores demostraron que un tercio de los pacientes con un polimorfismo común en el gen de FGFR4 expresó altos niveles de ARNm y estos tumores se asociaron con altos niveles secretados de la alfa-fetoproteína marcadora de carcinoma hepatocelular.

Un estudio reciente ha demostrado una relación entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en carcinomas lobulares clásicos (CLC). Los CLC representan el 10-15% de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de la expresión de p53 y Her2, mientras que retienen la expresión del receptor de estrógeno. Se demostró una amplificación del gen 8p12-

p11.2 en ~ 50% de los casos de CLC y se demostró que esto está vinculado con un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNpi dirigidos contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron líneas de células que albergan esta amplificación que son especialmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización (Reis-Filho y colaboradores (2006) Clin Cancer Res 12 (22): 6652 - 6662).

El rhabdomyosarcoma (RMS), el sarcoma de tejido blando pediátrico más común probablemente resulta de proliferación y diferenciación anormal durante la miogénesis esquelética. FGFR1 se sobreexpresa en tumores primarios de rhabdomyosarcoma y se asocia con la hipometilación de una isla de CpG 5' y expresión anormal de los genes AKT1, NOG, y BMP4 (Genes, Chromosomes y Cancer (2007), 46 (11), 1028-1038).

Las condiciones fibróticas son un problema médico importante que resulta de la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, incluyendo la cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se comprenden completamente, pero se cree que son el resultado de las acciones de diversas citoquinas (incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y la transformación del factor de crecimiento beta. (THFβ) involucrado en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de matriz extracelular (incluyendo colágeno y fibronectina). Esto resulta en la alteración de la estructura del tejido y la función y posterior patología.

Una serie de estudios preclínicos han demostrado la sobreexpresión de factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar (Inoue, y colaboradores (1997 y 2002); Barrios, y colaboradores (1997)). Se ha reportado que TGFβ1 y PDGF están involucrados en el proceso fibrogénico (revisado por Atamas & White, 2003) y un trabajo adicional publicado sugiere que la elevación de los FGF y el consiguiente aumento de la proliferación de fibroblastos, puede ser en respuesta a TGFβ1 elevada (Khalil, y colaboradores, 2005). La relevancia terapéutica potencial de esta vía en condiciones fibróticas es sugerida por el efecto clínico reportado de la pirfenidona (Arata, y colaboradores, 2005) en la fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

La fibrosis pulmonar idiopática (también denominada alveolitis fibrosante criptogénica) es una condición progresiva que involucra cicatrización del pulmón. Poco a poco, los sacos de aire de los pulmones son reemplazados por tejido fibrótico, que se vuelve más grueso, causando una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno en el torrente sanguíneo. Los síntomas de la condición incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y pérdida del apetito que resulta en una rápida pérdida de peso. La condición es muy grave con una mortalidad de aproximadamente el 50% después de 5 años.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)

Las enfermedades proliferativas crónicas suelen ir acompañadas de una profunda angiogénesis, lo que puede contribuir o mantener un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción del tejido a través de la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos. (Folkman (1997), 79, 1-81; Folkman (1995), Nature Medicine, 1, 27-31; Folkman y Shing (1992) J. Biol. Chem., 267, 10931).

La angiogénesis se utiliza generalmente para describir el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos o reemplazo de los mismos, o la neovascularización. Es un proceso normal necesario y fisiológico por el cual se establece la vasculatura en el embrión. La angiogénesis no se produce, en general, en la mayoría de tejidos adultos normales, siendo excepciones los sitios de ovulación, menstruación y cicatrización de heridas. Muchas enfermedades, sin embargo, se caracterizan por una angiogénesis persistente y no regulada. Por ejemplo, en la artritis, nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago (Colville-Nash y Scott (1992), Ann. Rhum. Dis., 51, 919). En la diabetes (y en muchas enfermedades oculares diferentes), nuevos vasos invaden la mácula o la retina u otras estructuras oculares, y pueden causar ceguera (Brooks, y colaboradores (1994) Cell, 79, 1157). El proceso de la aterosclerosis ha sido ligado a la angiogénesis (Kahlon, y colaboradores (1992) Can. J. Cardiol., 8, 60). Se ha encontrado que el crecimiento del tumor y la metástasis dependen de la angiogénesis (Folkman (1992), Cancer Biol, 3, 65; Denekamp, (1993) Br J. Rad, 66, 181; Fidler y Ellis (1994), Cell, 79, 185).

El reconocimiento de la participación de la angiogénesis en las enfermedades graves ha sido acompañado por la investigación para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican generalmente en respuesta a objetivos discretos en la cascada de la angiogénesis, tales como la activación de las células endoteliales mediante una señal angiogénica; la síntesis y liberación de enzimas degradativas; la migración de células endoteliales; la proliferación de células endoteliales; y la formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis se produce en muchas etapas y hay intentos en marcha para descubrir y desarrollar compuestos que actúen para bloquear la angiogénesis en estas diversas etapas.

Hay publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, trabajando a través de diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades como el cáncer y la metástasis (O'Reilly, y colaboradores (1994) *Cell*, 79, 315; Ingber, y colaboradores (1990) *Nature*, 348, 555), enfermedades oculares (Friedlander y colaboradores (1995) *Science*, 270, 1500), artritis (Peacock, y colaboradores (1992), *J. Exp. Med.*, 175, 1135; Peacock y colaboradores (1995), *Cell. Immunol.*, 160, 178) y hemangioma (Taraboletti, y colaboradores (1995) *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 293).

Las tirosina quinasas receptoras (RTK) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembrana consisten característicamente de un dominio de unión al ligando extracelular conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina quinasa intracelular. La unión del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad tirosina quinasa asociada al receptor lo que conduce a la fosforilación de residuos de tirosina tanto en el receptor como en otras proteínas intracelulares, conduciendo a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias distintas de RTK, definidas por homología de secuencia de aminoácidos.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para las células endoteliales *in vitro* y estimula respuestas angiogénicas *in vivo*. VEGF también se ha relacionado con angiogénesis inapropiada (Pinedo, HM, y colaboradores (2000), *The Oncologist*, 5 (90001), 1-2). Los VEGFR(s) son proteínas tirosina quinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas implicadas en la función de las células regulando así el crecimiento celular, la supervivencia y la diferenciación. (Wilks, AF (1990), *Progress in Growth Factor Research*, 2, 97-111; Courtneidge, SA (1993) *Dev. Supp. I*, 57-64; Cooper, J. A. (1994), *Semin. Cell Biol.*, 5 (6), 377-387; Paulson, R.F. (1995), *Semin. Immunol.*, 7 (4), 267-277; Chan, A.C. (1996), *Curr. Opin. Immunol.*, 8 (3), 394-401).

Tres receptores de PTK para VEGF han sido identificados: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están involucrados en la angiogénesis y participan en la transducción de señales (Mustonen, T. (1995), y colaboradores, *J. Cell Biol.*, 129, 895-898).

De particular interés es VEGFR-2, que es un receptor transmembrana de PTK expresado principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es una etapa crítica en la ruta de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva para células tumorales y también puede ser sobreexpresada en respuesta a ciertos estímulos. Uno de estos estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF es sobreexpresada tanto en tejidos tumorales como en tejidos huésped asociados. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 mediante la unión con su sitio de unión de VEGF extracelular. Esto conduce a la dimerización del receptor de los VEGFR y la autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio quinasa opera para transferir un fosfato desde el ATP a los residuos de tirosina, proporcionando así sitios de unión para las proteínas de señalización secuencia abajo de VEGFR-2 lo que conduce en última instancia a la iniciación de la angiogénesis (McMahon, G. (2000), *The Oncologist*, 5 (90001), 3-10).

La inhibición en el sitio de unión del dominio quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de residuos de tirosina y sirve para interrumpir el inicio de la angiogénesis.

La angiogénesis es un proceso fisiológico de la nueva formación de vasos sanguíneos mediada por diversas citoquinas llamados factores angiogénicos. Aunque su papel fisiopatológico potencial en los tumores sólidos ha sido ampliamente estudiado por más de 3 décadas, la mejora de la angiogénesis en la leucemia linfocítica crónica (CLL) y de otros trastornos hematológicos neoplásicos ha sido reconocida más recientemente. Un mayor nivel de angiogénesis ha sido documentado por diversos métodos experimentales tanto en la médula ósea como en los ganglios linfáticos de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la fisiopatología de esta enfermedad aún no se ha aclarado completamente, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos juegan un papel en la progresión de la enfermedad. También se ha demostrado que los marcadores biológicos de la angiogénesis son de relevancia en el pronóstico en la CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser de beneficio para los pacientes con leucemias tales como CLL.

Para que una masa tumoral adquiera un tamaño crítico, debe desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que el manejo de una vasculatura tumoral limitaría la expansión del tumor y podría ser una terapia útil contra el cáncer. Observaciones del crecimiento del tumor han indicado que las pequeñas masas tumorales pueden persistir en un tejido sin ninguna vasculatura específica del tumor. La detención del crecimiento de los tumores no vascularizados ha sido atribuida a los efectos de la hipoxia en el centro del tumor. Más recientemente, se han identificado una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos y han conducido al concepto de "cambio angiogénico", un proceso en el que la interrupción de la relación normal de estímulos angiogénicos e inhibidores en una masa tumoral permite la vascularización autónoma. El interruptor angiogénico parece regirse por las mismas alteraciones genéticas que dirigen la conversión neoplásica: la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Los principales entre estos son el factor de crecimiento endotelial vascular

(VEGF), el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), y la angiogenina. Proteínas tales como la trombospondina (Tsp-1), angiostatina, y de función de endostatina como reguladores negativos de la angiogénesis.

La inhibición de VEGFR2, pero no de VEGFR1 altera marcadamente la conmutación angiogénica, la angiogénesis persistente, y el crecimiento inicial del tumor en un modelo de ratón. En los tumores en etapa tardía, surgió la resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, ya que los tumores volvieron a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF implica reactivación de la angiogénesis del tumor, independiente de VEGF y está asociada con la inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluidos los miembros de la familia de FGF. Estas otras señales proangiogénicas están implicadas funcionalmente en la revascularización y el nuevo crecimiento de los tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo de FGF perjudica la progresión en el aspecto de la inhibición de VEGF. La inhibición de VEGFR2, pero no de VEGFR1 interrumpió marcadamente la conmutación angiogénica, la angiogénesis persistente y el crecimiento inicial del tumor. En los tumores en etapa tardía, surgió la resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2, ya que los tumores volvieron a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF implica reactivación de la angiogénesis del tumor, independiente de VEGF y asociado con la inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluidos los miembros de la familia de FGF. Estas otras señales proangiogénicas están implicadas funcionalmente en la revascularización y el nuevo crecimiento de los tumores en la fase de evasión, ya que el bloqueo de FGF perjudica la progresión en el aspecto de la inhibición de VEGF.

Se ha reportado anteriormente que un adenovirus que atrapa FGF se une y bloquea diversos ligandos de la familia de FGF, incluyendo FGF1, FGF3, FGF7, y FGF10, inhibiendo de ese modo eficazmente la angiogénesis *in vitro* e *in vivo*. De hecho, la adición del tratamiento que atrapa FGF en la fase de regeneración de un modelo de ratón produce una disminución significativa en el crecimiento del tumor en comparación con solo anti-VEGFR2. Esta disminución de la carga tumoral estaba acompañada por una disminución en la angiogénesis que se observó como una disminución de la densidad de vasos dentro del tumor.

Batchelor y colaboradores (Batchelor y colaboradores, 2007, Cancer Cell, 11 (1), 83-95) proporcionan evidencia de la normalización de vasos sanguíneos del glioblastoma en los pacientes tratados con un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor pan-VEGF, AZD2171, en un estudio en fase 2. La justificación para el uso de AZD2171 se basa parcialmente en los resultados que muestran una disminución de la perfusión y de la densidad de vasos en un modelo de cáncer de mama *in vivo* (Miller y colaboradores, 2006, Clin. Cancer Res. 12, 281-288). Además, usando un modelo de glioma ortotópico, se había identificado previamente la ventana óptima de tiempo para suministrar el anticuerpo anti-VEGFR2 para lograr un efecto sinérgico con la radiación. Durante la ventana de la normalización, hubo una mejor oxigenación, aumento de la cobertura de pericitos, y sobreexpresión de la angiopoyetina-1 que conduce a una disminución en la presión intersticial y la permeabilidad dentro del tumor (Winkler y colaboradores, 2004, Cancer Cell 6, 553-563). La ventana de la normalización se puede cuantificar utilizando imágenes de resonancia magnética (MRI) mediante el eco del gradiente de MRI, eco de espín, y realce de contraste para medir el volumen de sangre, el tamaño relativo del vaso, y la permeabilidad vascular.

Los autores mostraron que la progresión en el tratamiento con AZD2171 estaba asociada con un aumento en los CEC, SDF1 y FGF2, mientras que la progresión después de interrupciones de fármacos correlacionados con aumentos en las células progenitoras circulantes (CPC) y los niveles de FGF2 en plasma. El aumento de los niveles en plasma de SDF1 y FGF2 se correlaciona con las mediciones de MRI, demostrado un aumento en la densidad relativa y el tamaño de los vasos. Por lo tanto, la determinación por MRI de la normalización de los vasos en combinación con los biomarcadores en circulación proporciona un medio eficaz para evaluar la respuesta a los agentes antiangiogénicos.

PDGFR

Un tumor maligno es el producto de la proliferación celular incontrolada. El crecimiento celular es controlado por un equilibrio delicado entre factores que inhiben el crecimiento y que promueven el crecimiento. En el tejido normal, la producción y la actividad de estos factores resulta en células diferenciadas que crecen en una forma controlada y regulada que mantiene la integridad normal y el funcionamiento del órgano. La célula maligna ha evadido este control; se altera el equilibrio natural (a través de una variedad de mecanismos) y ocurre un crecimiento de células aberrante, no regulado. Un factor de crecimiento de importancia en el desarrollo de tumores es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que comprende una familia de factores de crecimiento peptídicos que dan la señal a través de los receptores tirosina quinasa (PDGFR) de la superficie de la célula y estimulan diversas funciones celulares incluyendo el crecimiento, la proliferación y la diferenciación. Se ha demostrado la expresión de PDGF en una cantidad de diferentes tumores sólidos incluyendo glioblastomas y carcinomas de próstata. El mesilato de imatinib inhibidor de la tirosina quinasa, que tiene el nombre químico metanosulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-ilpiridinil]amino]fenil]benzamida, bloquea la actividad de la oncoproteína Bcr-Abl y al receptor c-Kit de la tirosina quinasa de la superficie de la célula, y como tal está aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y de tumores del estroma gastrointestinal. El mesilato de imatinib es también un potente inhibidor de PDGFR quinasa y está siendo evaluado actualmente para el tratamiento de la

leucemia mielomonocítica crónica y glioblastoma multiforme, con base en la evidencia en estas enfermedades de mutaciones activadoras en PDGFR. Además, sorafenib (BAY 43-9006), que tiene el nombre químico 4-(4-(3-(4-cloro-3 (trifluorometil)fenil)ureido)fenoxi)-N2-metilpiridin-2-carboxamida, se dirige tanto a la vía de señalización de Raf para inhibir la proliferación celular como a las cascadas de señalización de VEGFR/PDGFR para inhibir la angiogénesis tumoral. Sorafenib está siendo investigado para el tratamiento de varios tipos de cáncer incluyendo el cáncer de hígado y de riñón.

Hay condiciones que dependen de la activación de PDGFR tales como el síndrome hipereosinofílico. La activación de PDGFR también se asocia con otras neoplasias, que incluyen la leucemia mielomonocítica crónica (CMML). En otro trastorno, dermatofibrosarcoma protuberante, un tumor infiltrante de la piel, una translocación recíproca que implica al gen que codifica al ligando de PDGF-B resulta en la secreción constitutiva del ligando quimérico y la activación del receptor. Imatinib que es un inhibidor conocido de PDGFR tiene actividad frente a estas tres enfermedades.

Ventajas de un inhibidor selectivo

El desarrollo de inhibidores de la FGFR quinasa con un perfil de selectividad diferenciada proporciona una nueva oportunidad de utilizar estos agentes dirigidos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad es impulsada por la desregulación de FGFR. Los compuestos que exhiben una acción inhibidora reducida sobre quinasas adicionales, particularmente VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un efecto secundario diferenciado o perfil de toxicidad y, como tal permiten un tratamiento más eficaz de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta están asociados con efectos tóxicos, tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de inhibidores de VEGFR2, este efecto hipertenso es a menudo limitado por la dosis, pueden estar contraindicados en ciertas poblaciones de pacientes y requieren de administración clínica.

Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, tienen un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) que inhibe o modula la actividad y/o al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) que inhibe o modula la actividad, y/o al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) que inhibe o modula la actividad, y que serán útiles en la prevención o el tratamiento de estados o condiciones de enfermedad descritos en el presente documento. Además, los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, serán útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por las quinasas. Las referencias a la prevención o la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad o condición tal como el cáncer incluyen dentro de su alcance aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

Tal como se utiliza aquí, el término "modulación", como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que efectúan un aumento o disminución en la actividad de la proteína quinasa relevante. En este último caso, la modulación puede ser descrita como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede ser mediada por cualquier mecanismo y en cualquier nivel fisiológico, incluyendo, por ejemplo al nivel de la expresión génica (incluyendo, por ejemplo la transcripción, traducción y/o modificación postraduccional), a nivel de expresión de los genes que codifican elementos reguladores que actúan directamente o indirectamente sobre los niveles de actividad de la quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar expresión elevada/suprimida o sobreexpresión o subexpresión de una quinasa, incluyendo la amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y/o aumento o disminución de la expresión por un efecto transcripcional, así como hiperactividad (o hipo)actividad y activación, desactivación de la(s) proteína quinasa(s) (incluyendo la activación, desactivación) por mutación(es). Los términos "modulada(o)", "modulación" y "modular" se deben interpretar en consecuencia.

Tal como se utiliza aquí, el término "mediada", como se utiliza por ejemplo en conjunción con una quinasa como se describe en el presente documento (y aplicado por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, condiciones, terapias, tratamientos o intervenciones) pretende operar en forma limitativa de modo que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término son aquellos en los que la quinasa juega un papel biológico. En los casos en los que se aplica el término a una enfermedad, estado o condición, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o condición (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad quinasa (y en particular los niveles aberrantes de actividad quinasa, por ejemplo sobreexpresión de quinasa) no necesita necesariamente ser la causa proximal de la enfermedad, estado o condición: en vez de eso, se contempla que las enfermedades, estados o condiciones mediados por la quinasa incluyen aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión está sólo parcialmente involucrada. En los casos en que se aplica el término al tratamiento, profilaxis o intervención, el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto, y puede ser necesario y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, profilaxis o el resultado de la intervención. Por lo

tanto, un estado o condición de enfermedad mediada por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier fármaco o tratamiento del cáncer en particular.

5 Así, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

10 Más particularmente, los compuestos de las fórmulas (I) y subgrupos de los mismos son inhibidores de los FGFR. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, y, en particular los FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 y FGFR3.

Los compuestos preferidos son los compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 y FGFR3, y también FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de IC₅₀ de menos de 0,1 µM.

15 Los compuestos de la invención también tienen actividad contra VEGFR.

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra PDGFR quinastas. En particular, los compuestos son inhibidores de PDGFR y, por ejemplo, inhiben PDGFR A y/o PDGFR B.

20 Además, muchos de los compuestos de la invención exhiben selectividad por el FGFR 1, 2, y/o 3 quinasa, y/o FGFR4 en comparación con VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR y tales compuestos representan una realización preferida de la invención. En particular, los compuestos muestran selectividad sobre VEGFR2. Por ejemplo, muchos compuestos de la invención tienen valores de IC₅₀ contra FGFR1, 2 y/o 3 y/o FGFR4 que se encuentran entre un décimo y una centésima parte de IC₅₀ contra VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR B. En particular, los compuestos preferidos de la invención tienen al menos 10 veces mayor actividad contra o la inhibición de FGFR, en particular, FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Más preferiblemente, los compuestos de la invención tienen al menos 100 veces mayor actividad contra o la inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Esto se puede determinar utilizando los métodos descritos en el presente documento.

30 Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de FGFR, VEGFR y/o PDGFR quinastas, los compuestos serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de neoplasias, en particular mediante la inhibición de la angiogénesis. Por tanto, se anticipa que los compuestos sean útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación.

35 En los tumores particulares con mutantes de activación de VEGFR o sobreexpresión de VEGFR y pacientes con elevados niveles de lactato deshidrogenasa en suero pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas descritas en este documento también puede encontrar tratamiento con los compuestos de la invención particularmente beneficiosos. Por ejemplo, la sobreexpresión de VEGFR en células de leucemia aguda donde el progenitor clonal puede expresar VEGFR. Asimismo, los tumores particulares con los mutantes de activación o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención y por lo tanto los pacientes como se discute aquí con tales tumores particulares también pueden encontrar tratamiento con los compuestos de la invención particularmente beneficiosos. Puede ser preferible que el tratamiento esté relacionado con o dirigido a una forma mutada de una de las tirosina quinastas receptoras, tal como se discute aquí. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podrían llevarse a cabo utilizando técnicas conocidas para una persona capacitada en la técnica y como se describe en el presente documento como RT-PCR y FISH.

40 Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino, estómago, cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata, o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfóide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células peludas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo, leucemias, leucemias mieloides agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

- 5 Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. En este sentido, las referencias a mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib o mieloma múltiple refractario. Del mismo modo, las referencias a leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imatinib y leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica es también conocida como leucemia mieloide crónica, leucemia granulocítica crónica o CML. Del mismo modo, la leucemia mielógena aguda, también se conoce como leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o AML.
- 10 Los compuestos de la invención también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación anormal de células ya se premalignas o estables tal como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en la que se produce un exceso de células. Están relacionadas con, y pueden evolucionar en, el síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen la policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.
- 15 Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de esta invención para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende el crecimiento anormal de células, la enfermedad o condición que comprende el crecimiento celular anormal en una realización es un cáncer.
- 20 Además de las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de células asesinas naturales. El término linfoma de células B incluye linfoma difuso de células B grandes.
- 25 Además, los compuestos de la invención se pueden utilizar para cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal. Cáncer gastrointestinal se refiere a condiciones malignas del tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, estómago, hígado, sistema biliar, páncreas, intestinos, y el ano.
- Un ejemplo adicional de un tumor de origen mesenquimal es el sarcoma de Ewing.
- 30 Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, usos o métodos de esta invención para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende el crecimiento anormal de células, la enfermedad o condición que comprende el crecimiento anormal de células en una realización es un cáncer.
- Subconjuntos particulares de cánceres incluyen mieloma múltiple, carcinomas de vejiga, cuello uterino, próstata y tiroides, cánceres de pulmón, mama, y colon.
- 35 Un subconjunto adicional de cánceres incluye el mieloma múltiple, carcinoma de vejiga, hepatocelular, de células escamosas orales y carcinomas de cuello uterino.
- 40 Se prevé además que el compuesto de la invención que tiene FGFR tal como actividad inhibidora de FGFR1, será particularmente útil en el tratamiento o prevención de cáncer de mama en particular carcinomas lobulares clásicos (CLC).
- Ya que los compuestos de la invención tienen actividad de FGFR4 también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o de pituitaria.
- 45 En particular, los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR, son útiles en el tratamiento del mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma de células escamosas orales.
- 50 Otros subconjuntos de cánceres son mieloma múltiple, cáncer endometrial, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas de tiroides.
- 55 En particular, los compuestos de la invención son para el tratamiento de mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con translocación t(4;14) o que sobreexpresan FGFR3), cáncer de próstata (carcinomas de próstata refractarios a hormonas), cáncer endometrial (en particular tumores endometriales con mutaciones de activación en FGFR2) y cáncer de mama (en particular cáncer lobular de mama).
- 60 En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (carcinoma lobular clásico).
- Ya que los compuestos tienen actividad contra FGFR3, serán útiles en el tratamiento de mieloma múltiple y vejiga.
- En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento de mieloma múltiple positivo para la translocación t(4;14).

Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de cáncer endometrial, de ovario, gástrico y colorrectal. FGFR2 también se sobreexpresa en el cáncer epitelial de ovario, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de cáncer de ovario, tal como el cáncer epitelial de ovario.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores pretratados con inhibidor de VEGFR2 o anticuerpo VEGFR2 (por ejemplo, Avastina).

En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de tumores resistentes a VEGFR2. Los inhibidores y anticuerpos de VEGFR2 se utilizan en el tratamiento de carcinomas de células renales y tiroides, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de carcinomas de tiroides resistentes a VEGFR2 y carcinomas de células renales.

Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de uno cualquiera o más de los FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, por ejemplo, uno o más de los FGFR seleccionado entre FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

Ya sea o no un cáncer particular, es uno que es sensible a la inhibición de FGFR, VEGFR o PDGFR, se puede determinar la señalización por medio de un ensayo de crecimiento celular que se expone más adelante o por un método tal como se expone en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

Se prevé además que los compuestos de la invención, y en particular aquellos compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR, VEGFR o PDGFR, serán particularmente útiles en el tratamiento o la prevención de los cánceres de un tipo asociado con o caracterizado por la presencia de niveles elevados de FGFR, VEGFR o PDGFR, por ejemplo los cánceres a los que se hace referencia en este contexto en la sección introductoria de esta solicitud.

Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR se pueden utilizar en combinación con otros agentes anticancerígenos. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor que induce la apoptosis con otro agente que actúa a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Ejemplos de tales combinaciones se exponen más adelante.

También se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de otras condiciones que resultan de trastornos en la proliferación tales como diabetes mellitus no dependiente de insulina o tipo II, enfermedades autoinmunes, trauma de cabeza, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y la enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

Un subgrupo de estados de enfermedad y condiciones donde se prevea que los compuestos de la invención serán útiles consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y cicatrización de heridas.

Se sabe también que FGFR, VEGFR y PDGFR juegan un papel en la apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y por lo tanto los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas al cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad al eczema, asma, EPOC, rinitis, y las enfermedades del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración del cerebelo; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesión isquémica asociada a infartos de miocardio, derrames cerebrales y lesión por reperfusión, arritmias, aterosclerosis, o enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema músculo esquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

Además, las mutaciones de FGFR2 están asociadas con varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano y por lo tanto los compuestos de invención podrían ser útiles en el tratamiento de anomalías en el desarrollo esquelético humano, incluyendo la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP); síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de cutis gyrate de Beare-Stevenson, y síndrome de Pfeiffer.

Se prevé además que el compuesto de la invención que tiene FGFR tales como actividad inhibidora de FGFR2 o FGFR3, será particularmente útil en el tratamiento o la prevención de las enfermedades del esqueleto. Enfermedades esqueléticas particulares son acondroplasia o enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Se prevé además que el compuesto de la invención que tiene FGFR tales como actividad inhibidora de FGFR1, FGFR2 o FGFR3, será particularmente útil en el tratamiento o la prevención de patologías en las que la fibrosis progresiva es un síntoma. Condiciones fibróticas en las que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento incluyen enfermedades que presentan deposición anormal o excesiva de tejido fibroso, por ejemplo, en la cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de heridas. En particular, los compuestos de las invenciones también pueden ser útiles en el tratamiento de fibrosis pulmonar, en particular, en fibrosis pulmonar idiopática.

También se ha sugerido un papel en la sobreexpresión y activación de FGFR y VEGFR en la vasculatura asociada a tumores para los compuestos de la invención en la prevención y la interrupción del inicio de la angiogénesis tumoral. En particular, la compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, metástasis, de leucemia tal como CLL, enfermedades oculares como la degeneración macular relacionada con la edad, en particular, la forma húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías proliferativas isquémicas tales como la retinopatía del prematuro (ROP) y la retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

Puesto que los compuestos de la invención inhiben PDGFR pueden también ser útiles en el tratamiento de una cantidad de tumores y tipos de leucemia incluyendo glioblastomas, tales como glioblastoma multiforme, carcinomas de próstata, tumores de estroma gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica (CMML) así como el síndrome hipereosinofílico, un raro trastorno hematológico proliferativo y dermatofibrosarcoma protuberante, un tumor infiltrante de la piel.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede ser medida utilizando los ensayos expuestos en los ejemplos más adelante y el nivel de actividad exhibida por un compuesto dado puede ser definido en términos del valor de IC_{50} . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC_{50} de menos de 1 μM , más preferiblemente menos de 0,1 μM .

La invención proporciona compuestos que tienen una inhibición o actividad de modulación de FGFR, y que se prevé será útil en la prevención o el tratamiento de estados o condiciones de enfermedad mediados por FGFR quinasas.

En una realización, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para uso en terapia. En una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para su uso en la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por una FGFR quinasa. En una realización el estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa es cáncer.

Así, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer. Por lo tanto, en una realización adicional, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, el compuesto que tiene la fórmula (I) como se define aquí.

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto como se define en el presente documento para la fabricación de una medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad, como se describe en el presente documento.

En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto como se define en el presente documento para la fabricación de una medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

Por consiguiente, la presente memoria describe entre otras cosas:

Un método para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, cuyo método comprende administrar a un sujeto que requiera del mismo un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

En una realización, se proporciona un método para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de la enfermedad como se describe en el presente documento, cuyo método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

En una realización adicional, se proporciona un método para la profilaxis o tratamiento del cáncer, cuyo método comprende administrar a un sujeto que requiera del mismo un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

- Un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, método que comprende administrar a un sujeto que requiera del mismo un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.
- 5 Un método para inhibir una FGFR quinasa, cuyo método comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto inhibidor de quinasa de la fórmula (I) como se define aquí.
- Un método para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) inhibiendo la actividad de una FGFR quinasa usando un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.
- 10 Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como un modulador de un proceso celular (por ejemplo división celular) mediante la inhibición de la actividad de una FGFR quinasa.
- Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para uso como un modulador (por ejemplo, inhibidor) de FGFR.
- 15 El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de FGFR.
- El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) mediante la inhibición de la actividad de una FGFR quinasa.
- 20 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por la sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- 25 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por la sobreexpresión de una FGFR quinasa (Por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- 30 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.
- 35 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cáncer en un paciente que ha sido diagnosticado como formando parte de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.
- 40 Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por la sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.
- Un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o condición caracterizada por la sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.
- 45 Un método para la profilaxis o el tratamiento de (o el alivio o reducción de la incidencia de) cáncer en un paciente que padece o es sospechoso de padecer cáncer; cuyo método comprende (i) someter un paciente a una prueba de diagnóstico para determinar si el paciente posee aberraciones genéticas del gen para FGFR3; y (ii) cuando el paciente posee dicha variante, administrar a partir de entonces al paciente un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí que tiene actividad inhibidora de FGFR3 quinasa.
- 50 Un método para la profilaxis o el tratamiento de (o el alivio o reducción de la incidencia de) un estado de enfermedad o condición que se caracteriza por la sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); cuyo método comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para la detección de un marcador característico de la sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) cuando la prueba de diagnóstico es indicativa de la sobreexpresión de FGFR quinasa, administrar a partir de entonces al paciente un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí que tiene actividad inhibidora de FGFR quinasa.
- 55 En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una enfermedad relacionada con oncológica (por ejemplo, cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una enfermedad no relacionada con
- 60

oncológica (por ejemplo, cualquier enfermedad divulgada aquí excluyendo cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una condición descrita en el presente documento. En una realización, la enfermedad mediada por FGFR quinasas es una condición esquelética descrita aquí. Las anomalías particulares en el desarrollo del esqueleto humano, incluyen la osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), el síndrome de Apert (AP), el síndrome de Crouzon, el síndrome de Jackson-Weiss, el síndrome de cutis gyrate de Beare-Stevenson, el síndrome de Pfeiffer, acondroplasia y enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Quinasas mutadas

Las mutaciones quinasa resistentes a los fármacos pueden presentarse en poblaciones de pacientes tratados con inhibidores de quinasa. Esto ocurre, en parte, en las regiones de la proteína que se unen a o que interactúan con el inhibidor particular usado en la terapia. Tales mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para unirse con e inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o son importantes para soportar la unión de dicho inhibidor con el objetivo. Un inhibidor que se une a una quinasa objetivo sin necesidad de la interacción con el residuo de aminoácido mutado probablemente no se verá afectado por la mutación y seguirá siendo un inhibidor eficaz de la enzima (Carter y colaboradores (2005), PNAS, 102 (31), 11011-110116).

Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación del sitio de empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones de activación de la línea germinal que causan síndromes de craneosinostosis y se observaron en el 13% de tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Adicionalmente, se observaron mutaciones de activación en FGFR3 en 5% de las muestras analizadas de pacientes y la sobreexpresión de los FGFR ha sido correlacionada con un mal pronóstico en este grupo de pacientes (Jang y colaboradores (2001) Cancer Research 61, 3541-3543).

Existen mutaciones que se han observado en PDGFR en pacientes tratados con imatinib, en particular la mutación T674I. La importancia clínica de estas mutaciones puede crecer considerablemente, ya que hasta la fecha parece representar el principal mecanismo de resistencia a los inhibidores src/ABL en los pacientes.

Además, existen translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que han sido observadas en FGFR que dar lugar a ganancia de función, estados biológicos sobreexpresados o constitutivamente activos.

Los compuestos de la invención encontrarían por lo tanto una aplicación particular en relación con los cánceres que expresan un objetivo molecular mutado tal como FGFR o PDGFR incluyendo PDGFR-beta y PDGFR-alfa, en particular, la mutación T674I de PDGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría llevarse a cabo utilizando técnicas conocidas para una persona capacitada en la materia y como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión a ATP de FGFR resultaría en resistencia al inhibidor. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a mutaciones previamente reportadas que se encuentran en Abl (T315) y EGFR (T766) que se ha demostrado que confieren resistencia a inhibidores selectivos. Los datos del ensayo para FGFR1 V561 M mostraron que esta mutación confirió resistencia a un inhibidor de tirosina quinasa en comparación con aquella del tipo silvestre.

Ventajas de las composiciones de la invención

Los compuestos de la fórmula (I) tienen una cantidad de ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) tienen ADMET y propiedades fisicoquímicas ventajosas sobre los compuestos de la técnica anterior.

Además, los compuestos pueden haber mejorado la selectividad en particular con respecto a VEGFR2 y Flt3. Los compuestos también pueden haber reducido el enlace a tubulina.

Formulaciones farmacéuticas

Si bien es posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica composición (por ejemplo una formulación) que comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más portadores, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, reguladores, estabilizantes, conservantes, lubricantes, u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por aquellos capacitados en la materia y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se definió anteriormente, y métodos de preparar una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más portadores, excipientes, reguladores, adyuvantes, estabilizadores, u otros materiales farmacéuticamente aceptables, como se describe aquí.

5

El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí se refiere a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, adecuada con una relación riesgo/beneficio razonable. Cada portador, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

10

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU.

15

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos como se define aquí en la forma de composiciones farmacéuticas.

20

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal, o transdérmica. Cuando las composiciones están destinadas para administración parenteral, se pueden formular para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para suministro directo en un órgano o tejido objetivo mediante inyección, infusión u otro medio de suministro. El suministro puede ser mediante inyección de bolo, infusión a corto plazo o infusión a largo plazo y puede ser a través de suministro pasivo o mediante la utilización de una bomba de infusión adecuada.

25

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, codisolventes, mezclas de disolventes orgánicos, agentes complejantes de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para la formación y estabilización de formulaciones para emulsión), componentes de liposomas para la formación de liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de liofilización y combinaciones de agentes para, entre otras cosas, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y volver la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (R.G. Strickly (2004), Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21 (2), páginas 201-230).

30

35

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas compuestas de membranas bicapa lipídica externa y un núcleo acuoso interno y con un diámetro total de <100 µm. Dependiendo del nivel de hidrofobicidad, los fármacos moderadamente hidrófobos pueden solubilizarse mediante liposomas si el medicamento se encapsula o se intercala dentro del liposoma. Los fármacos hidrófobos también pueden solubilizarse mediante liposomas si la molécula del fármaco se convierte en una parte integral de la membrana de bicapa lipídica, y en este caso, el fármaco hidrófobo se disuelve en la porción lipídica de la bicapa lipídica.

40

Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso.

45

La formulación farmacéutica se puede preparar mediante liofilización de un compuesto de fórmula (I), o subgrupos del mismo. La liofilización se refiere al procedimiento de secado por congelación de una composición. El secado por congelación y la liofilización se utiliza aquí por lo tanto como sinónimos.

50

Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

55

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes.

60

Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico con fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser realizada mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración i.v., por ejemplo mediante inyección o infusión. Para administración intravenosa, la solución puede ser dosificada como tal, o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como de solución salina al 0,9% o dextrosa al 5%), antes de la administración.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración subcutánea (s.c.).

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen tabletas, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches y parches bucales.

De este modo, las composiciones de tabletas pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado de la misma, tal como metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener ingredientes estándar tales como agentes aglutinantes y de granulación tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros entrecruzados hinchables tales como carboximetilcelulosa entrecruzada), agentes lubricantes (por ejemplo estearatos), conservantes (por ejemplo parabenos), antioxidantes (por ejemplo BHT), agentes reguladores (por ejemplo reguladores de fosfato o de citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato / bicarbonato. Dichos excipientes son bien conocidos y no necesitan ser discutidos en detalle aquí.

Las formulaciones en cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o de gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida, o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal o sintética o equivalentes de las mismas derivados de plantas.

Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo, tabletas, cápsulas, etc.) pueden estar recubiertas o no, pero típicamente tienen un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento de película protectora (por ejemplo, una cera o barniz) o un recubrimiento para control de la liberación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero de tipo Eudragit^{MR}) se puede diseñar para liberar el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el recubrimiento se puede seleccionar con el fin de que se degrade bajo ciertas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando así selectivamente el compuesto en el estómago o en el íleon o el duodeno.

En lugar de, o además de, un recubrimiento, se puede presentar el fármaco en una matriz sólida que comprende un agente de control de liberación, por ejemplo un agente retardante de liberación que puede ser adaptado para liberar selectivamente el compuesto en condiciones de diferente acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de matriz o el recubrimiento retardante de la liberación pueden tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) que se erosiona sustancialmente continuamente a medida que la forma de dosificación pasa por el tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional, el compuesto activo puede ser formulado en un sistema de suministro que proporciona un control osmótico de la liberación del compuesto. La liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o de liberación sostenida se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos capacitados en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 95%, preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede ser, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, tabletas o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse combinando el ingrediente activo con portadores sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes adecuados, en tabletas, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible incorporarlos en portadores plásticos que permiten que los ingredientes activos se difundan o sean liberados en cantidades medidas.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas homogéneas extremadamente finas de dos o más sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas dispersos a nivel molecular), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidos para su uso en la tecnología farmacéutica (véase (Chiou y Riegelman (1971), J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300) y son útiles en el aumento de las velocidades de disolución y el aumento de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.

Esta invención también proporciona formas de dosificación sólidas que comprenden la solución sólida descrita anteriormente. Las formas de dosificación sólida incluyen tabletas, cápsulas y tabletas masticables. Excipientes conocidos pueden mezclarse con la solución sólida para proporcionar la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un disgregante y un lubricante, o (b) un disgregante, un lubricante y un surfactante. Una tableta puede contener la solución sólida mezclada con al menos un disgregante, un lubricante, un surfactante, y un deslizante. La tableta masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente de relleno, un lubricante, y si se desea, un agente edulcorante adicional (tal como un edulcorante artificial), y sabores adecuados.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "presentaciones para el paciente" que contienen un curso completo del tratamiento en un solo empaque, por lo general una presentación en forma de blíster. Las presentaciones para el paciente tienen una ventaja sobre las recetas tradicionales, donde un farmaceuta divide el suministro de una composición farmacéutica para un paciente a partir de un suministro a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en la presentación para el paciente, normalmente ausente en las recetas de los pacientes. La inclusión de un prospecto en el empaque ha demostrado que mejora el cumplimiento por parte del paciente con las instrucciones del médico.

Las composiciones para uso tópico incluyen pomadas, cremas, atomizadores, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo insertos intraoculares). Tales composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

Ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que se pueden formar, por ejemplo, a partir de un material moldeable o ceroso conformado que contiene el compuesto activo.

Las composiciones para administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o líquidas o aerosoles en polvo, y se pueden administrar en forma estándar utilizando dispositivos inhaladores de polvos o dispositivos de dispensación en aerosol. Tales dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte tal como lactosa.

Los compuestos de la fórmula (I) generalmente se presentan en forma de dosificación unitaria y, como tal, típicamente contendrán compuesto suficiente para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener desde 1 nanogramo hasta 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo desde 1 nanogramo hasta 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de este rango, cantidades intermedias particulares de compuesto son 0,1 miligramos hasta 2 gramos de ingrediente activo (más habitualmente de 10 miligramos hasta 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos hasta 500 miligramos), o 1 microgramo hasta 20 miligramos (por ejemplo 1 microgramo hasta 10 miligramos, por ejemplo 0,1 miligramos hasta 2 miligramos de ingrediente activo).

Para las composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener de 1 miligramo hasta 2 gramos, más típicamente 10 miligramos hasta 1 gramo, por ejemplo 50 miligramos hasta 1 gramo, por ejemplo, 100 miligramos hasta 1 gramo, de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente que requiera del mismo (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

La persona capacitada en la materia tendrá la experiencia necesaria para seleccionar las cantidades apropiadas de ingredientes para su uso en las formulaciones. Por ejemplo, las tabletas y las cápsulas contienen típicamente 0-20% de disgregantes, 0-5% de lubricantes, 0-5% de auxiliares de flujo y/o 0-100% de rellenos / o agentes de relleno (dependiendo de la dosis del fármaco). También pueden contener 0-10% de aglutinantes poliméricos, 0-5% de antioxidantes, 0-5% de pigmentos. Las tabletas de liberación lenta contendrían además 0-100% de polímeros (dependiendo de la dosis). Las capas de película de la tableta o cápsula típicamente contienen 0-10% de polímeros, 0-3% de pigmentos, y/o 0-2% de plastificantes.

Las formulaciones parenterales contienen típicamente 0-20% de reguladores, 0-50% de codisolventes, y/o 0-100% de agua para inyección (WFI) (dependiendo de la dosis y si están liofilizadas). Las formulaciones para depósitos intramusculares pueden contener también 0-100% de aceites.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

(i) Formulación de una tableta

- 5 Una composición de una tableta que contiene un compuesto de la fórmula (I) se prepara mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y comprimiendo para formar una tableta de manera conocida.

(ii) Formulación de una cápsula

- 10 Una formulación de una cápsula se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de la fórmula (I) con 100 mg de lactosa y llenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opacas estándar.

(iii) Formulación inyectable I

- 15 Una composición parenteral para administración por inyección se pueden preparar disolviendo un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene un 10% de propilenglicol para obtener una concentración de compuesto activo de 1,5% en peso. La solución se esteriliza luego por filtración, se envasa en una ampolla y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

- 20 Una composición parenteral para inyección se prepara disolviendo en agua un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg / ml) y manitol (50 mg / ml), se filtra la solución en forma estéril y se envasa en viales o ampollas de 1 ml que pueden ser sellados.

v) Formulación inyectable III

- 25 Una formulación para administración por vía i.v. mediante inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua a razón de 20 mg/ml. Luego se sella el vial y se esteriliza en autoclave.

vi) Formulación inyectable IV

- 30 Una formulación para la administración por vía i.v. mediante inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene un regulador (por ejemplo, 0,2 M de acetato de pH 4,6) a razón de 20 mg/ml. A continuación, se sella el vial y se esterilizada en autoclave.

(vii) Formulación de inyección subcutánea

- 35 Una composición para administración subcutánea se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la fórmula (I) con aceite de maíz de calidad farmacéutica para obtener una concentración de 5 mg/ml. La composición se esteriliza y se envasa en un recipiente adecuado.

viii) Formulación liofilizada

- 40 Se colocan cantidades alícuotas del compuesto formulado de fórmula (I) en viales de 50 ml y se liofilizaron. Durante la liofilización, se congelan las composiciones utilizando un protocolo de congelación de una sola etapa a (-45°C). Se eleva la temperatura a -10°C durante el recocido, luego se baja hasta congelación a -45°C, seguido de secado primario a +25°C durante aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con el aumento de etapas si la temperatura está a 50°C. La presión durante el secado primario y secundario se fija en 80 mitor.

Métodos de tratamiento

- 45 Se prevé que los compuestos de la fórmula (I) y los subgrupos de los mismos tal como se define en el presente documento serán útiles en la profilaxis o el tratamiento de una variedad de estados o condiciones de enfermedad mediados por FGFR. Ejemplos de tales estados y condiciones de enfermedad se exponen más arriba.

Los compuestos se administran generalmente a un sujeto que requiera de tal administración, por ejemplo un paciente humano o animal, preferiblemente un ser humano. Los compuestos típicamente se administrarán en cantidades que son terapéuticamente o profilácticamente útiles y que generalmente no son tóxicas.

Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo en el caso de enfermedades que amenazan la vida), los beneficios de la administración de un compuesto de la fórmula (I) puede pesar más que las desventajas de cualquier efecto tóxico o efectos secundarios, en cuyo caso se puede considerar deseable administrar los compuestos en cantidades que están asociadas con un grado de toxicidad.

5 Los compuestos pueden administrarse durante un prolongado para mantener los efectos terapéuticos beneficiosos o se pueden administrar por un período corto únicamente. Alternativamente, pueden ser administrados en una forma discontinua o continua.

10 Una dosis diaria típica del compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente de 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más generalmente 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, 10 nanogramos a 10 miligramos, y más típicamente 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal aunque se pueden administrar dosis más altas o más bajas según se requiera. El
15 compuesto de la fórmula (I) se puede administrar sobre una base diaria o sobre una base de repetición cada 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 10 o 14, o 21, o 28 días, por ejemplo.

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral en un rango de dosis, por ejemplo de 1 a 1500 mg, 2 a 800 mg, o 5 a 500 mg, por ejemplo, 2 a 200 mg o de 10 a 1000 mg, incluyendo los ejemplos particulares de dosis, 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto se puede administrar una vez o más de una vez cada día. El compuesto se puede administrar en forma continua (por ejemplo tomado todos los días sin interrupción durante la duración del régimen de tratamiento). Alternativamente, el compuesto se puede administrar de forma intermitente, es decir, tomado de forma continua durante un período determinado, tal como una semana, a continuación, suspendido por un período tal como una semana y luego
25 tomado de forma continua durante otro período tal como una semana etcétera a lo largo de la duración del régimen de tratamiento. Los ejemplos de regímenes de tratamiento que implican la administración intermitente incluyen regímenes en donde la administración se hace en ciclos de una semana sí, una semana de descanso; o dos semanas sí, una semana de descanso; o tres semanas sí, una semana de descanso; o dos semanas sí, dos semanas de descanso; o cuatro semanas sí, dos semanas de descanso; o una semana sí, tres semanas de descanso - durante uno o más ciclos, por ejemplo, 2, 3, 4,
30 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más ciclos.

En un horario de dosis en particular, a un paciente se le administrará una infusión de un compuesto de la fórmula (I) por períodos de una hora diaria hasta por diez días, en particular, hasta cinco días durante una semana, y se repite el tratamiento en un intervalo deseado tal como dos a cuatro semanas, en particular, cada tres semanas.

35 Más concretamente, se le puede administrar a un paciente una inyección de un compuesto de la fórmula (I) por períodos de una hora al día durante 5 días y se repite el tratamiento cada tres semanas. En otro programa de dosificación particular, se le administra a un paciente una infusión durante 30 minutos a 1 hora seguido de infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo de 1 a 5 horas, por ejemplo 3 horas.

40 En un esquema de dosificación particular adicional, se le administra a un paciente una infusión continua durante un período de 12 horas a 5 días, y en particular una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

En última instancia, sin embargo, la cantidad de compuesto administrada y el tipo de composición utilizada será acorde con la naturaleza de la enfermedad o condición fisiológica que está siendo tratada y será a discreción del médico.

45 Los compuestos como se define aquí se pueden administrar como un sólo agente terapéutico o se pueden administrar en terapia de combinación con uno o más de otros compuestos para el tratamiento de un estado de enfermedad particular, por ejemplo una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se ha definido anteriormente aquí. Ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar juntos (ya sea simultáneamente o en diferentes intervalos de tiempo)
50 con los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

Inhibidores de la topoisomerasa I
Antimetabolitos
Agentes dirigidos a la tubulina
55 Enlazador de ADN e inhibidores de topoisomerasa II
Agentes alquilantes
Anticuerpos monoclonales
Antihormonas
Inhibidores de la transducción de señales
60 Inhibidores del proteasoma
ADN metil transferasas

Citoquinas y retinoides
Terapias dirigidas a la cromatina
Radioterapia, y,

- 5 Otros agentes terapéuticos o profilácticos; por ejemplo agentes que reducen o alivian algunos de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia. Los ejemplos particulares de tales agentes incluyen agentes antieméticos y agentes que previenen o disminuyen la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia y previenen las complicaciones que se derivan de niveles reducidos de glóbulos rojos o glóbulos blancos, por ejemplo eritropoyetina (EPO), factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). También se
- 10 incluyen los agentes que inhiben la reabsorción de la médula tales como agentes de bisfosfonato por ejemplo zoledronato, pamidronato e ibandronato, agentes que suprimen las respuestas inflamatorias (tales como dexametasona, prednisona y prednisolona) y los agentes utilizados para reducir los niveles en sangre de la hormona del crecimiento e IGF-I en pacientes con acromegalia, tales como formas sintéticas de la hormona cerebral somatostatina, que incluye acetato de octreótido, que es un octapéptido de acción prolongada con propiedades farmacológicas que imitan los de la hormona somatostatina natural. También se incluyen agentes tales como leucovorina, que se utiliza como un antídoto para los fármacos que disminuyen los niveles de ácido fólico, o ácido folínico en sí mismo y agentes tales como el acetato de megestrol que pueden ser utilizados para la tratamiento de efectos secundarios incluyendo edema y episodios tromboembólicos.
- 15 Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención se puede administrar en programas de dosis que varían individualmente y por diferentes vías.
- 20 Cuando se administra el compuesto de la fórmula (I) en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más de otros agentes terapéuticos (preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno), los compuestos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, pueden administrarse en intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo durante un período de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o incluso períodos de tiempo más separados según sea necesario), estando el régimen preciso de dosificación en consonancia con las propiedades de el(los) agente(s) terapéutico(s).
- 25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica; cirugía y dietas controladas.
- 30 Para el uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más de otros agentes terapéuticos pueden ser, por ejemplo, formulados juntos en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular por separado y se presentan conjuntamente en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.
- 35 Una persona capacitada en la técnica sabría a través de su conocimiento general común, los regímenes de dosificación terapias combinadas para uso.
- 40 Métodos de diagnóstico
- 45 Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I), un paciente puede ser examinado para determinar si una enfermedad o condición de la que el paciente está o puede estar sufriendo es una que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR, VEGFR y/o PDGFR.
- 50 Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede ser analizada para determinar si una condición o enfermedad, tal como el cáncer, que el paciente está o puede estar sufriendo es uno que se caracteriza por una anomalía genética o expresión anormal de la proteína que conduce a la sobreexpresión de los niveles o actividad de FGFR, VEGFR y/o PDGFR o a la sensibilización de una vía para la actividad normal de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, o a la sobreexpresión de estas vías de señalización del factor de crecimiento tales como los niveles de ligando del factor de crecimiento o la sobreexpresión de una vía bioquímica secuencia abajo de la activación de FGFR, VEGFR y/o PDGFR.
- 55 Ejemplos de tales anomalías que resultan en la activación o sensibilización de la señal de FGFR, VEGFR y/o PDGFR incluyen la pérdida o la inhibición de las vías de apoptosis, sobreexpresión de los receptores o ligandos, o presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo, variantes de PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o sobreexpresión, en particular, la sobre expresión de FGFR1, o mutantes de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser particularmente sensible a los inhibidores de FGFR.
- 60 Por ejemplo, mutaciones puntuales que engendran ganancia de función en FGFR2 han sido identificadas en una cantidad de condiciones (Lemmonier, y colaboradores (2001), J. Bone Miner. Res., 16, 832-845). En particular, las mutaciones de

activación en FGFR2 han sido identificadas en 10% de los tumores endometriales (Pollock y colaboradores, Oncogene, 2007, 26, 7158-7162).

Además, se han identificado aberraciones genéticas del receptor tirosina quinasa FGFR3 tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que resultan en receptores FGFR3 ectópicamente expresados o desregulados, constitutivamente activos, y están vinculados a un subconjunto de mielomas múltiples, carcinomas de vejiga y de cuello uterino (Powers, C.J., y colaboradores (2000), Endocr. Rel. Cancer, 7, 165). Una mutación particular T674I del receptor PDGF ha sido identificada en pacientes tratados con imatinib.

Además, se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en ~ 50% de los casos de cáncer de mama lobular (CLC) y se demostró que está vinculada con un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNpi dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron líneas de células que albergan esta amplificación que es especialmente sensible a la inhibición de esta vía de señalización (Reis-Filho y colaboradores (2006), Cancer Res Clin. 12 (22), 6652-6662).

Alternativamente, una muestra biológica tomada de un paciente puede ser analizada por la pérdida de un regulador negativo o supresor de FGFR, VEGFR o PDGFR. En el presente contexto, el término "pérdida" abarca la supresión de un gen que codifica al regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen, o la inactivación del producto transcrito (por ejemplo por mutación puntual) o el secuestro por otro producto génico.

El término sobreexpresión incluye elevada expresión o la sobreexpresión, incluyendo la amplificación de genes (es decir, múltiples copias de genes) y aumento de la expresión por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. Por lo tanto, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de sobreexpresión de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. El término diagnóstico incluye detección. Por marcador incluimos marcadores genéticos incluyendo, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de sobreexpresión de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado de la enzima (por ejemplo, fosforilada o no) y niveles de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente.

Las pruebas de diagnóstico y de detección suelen realizarse en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia del tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de las células tumorales quitadas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, fluido pleural, fluido peritoneal, frotis bucales, biopsias u orina.

Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y sobreexpresión de las proteínas son conocidos por una persona capacitada en la técnica. Los métodos de detección podrían incluir, pero no están limitados a, métodos estándar, tales como reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación *in situ*, tal como hibridación *in situ* fluorescente (FISH). La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR, VEGFR y/o PDGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. Los tumores pueden preferentemente ser detectados por la presencia de una variante de FGFR, VEGFR y/o PDGFR antes del tratamiento. El proceso de detección involucraría típicamente secuenciación directa, análisis de microarreglos de oligonucleótidos, o un anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría llevarse a cabo utilizando técnicas conocidas para una persona capacitada en la técnica y como se describe en el presente documento tales como RT-PCR y FISH.

Además, las formas mutantes de, por ejemplo FGFR o VEGFR2, pueden ser identificadas por secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias de tumores utilizando PCR y los métodos para secuenciar los productos de PCR directamente como se describió aquí anteriormente. La persona capacitada en la técnica reconocerá que todas esas técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas antes mencionadas podrían ser aplicables en el presente caso.

En la detección por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm seguido por amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación, son conocidas por una persona capacitada en la técnica. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y la PCR se llevan a cabo por métodos estándar, como se describe por ejemplo en Ausubel, F.M. y colaboradores, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. y colaboradores, Eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook y colaboradores, (2001), 3ª edición, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit comercialmente disponible para RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o metodología como se expone en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659, 5.272.057, 5.882.864, y 6.218.529.

Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* para evaluar la expresión de ARNm sería de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) (véase Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

En general, la hibridación *in situ* comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico objetivo, y para reducir el enlazamiento no específico; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura biológica o tejido; (4) lavados después de la hibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico no enlazados en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en dichas aplicaciones son típicamente marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o reporteros fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos hasta aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el(los) ácido(s) nucleico(s) objetivo en condiciones rigurosas. Los métodos estándar para la realización de FISH se describen en Ausubel, F.M. y colaboradores, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc. y Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview por John M.S. Bartlett en Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; Marzo de 2004, páginas 077-088; Serie: Methods in Molecular Medicine.

Los métodos para perfiles de expresión génica son descritos por (Deprimo y colaboradores (2003), BMC Cancer, 3:3). Brevemente, el protocolo es el siguiente: Se sintetiza ADNc bicatenario a partir de ARN total usando un oligómero (dT)24 para el cebado de la síntesis de la primera cadena de ADNc, seguido de la síntesis de la segunda cadena de ADNc con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc bicatenario se utiliza como una plantilla para la transcripción *in vitro* del ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. Se fragmenta químicamente el ARNc de acuerdo con protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EE.UU.), y luego se hibridaron durante la noche en Matrices de Genoma Humano.

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm se puede ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia tipo Western, electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida-SDS, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. La persona experta reconocerá que todas estas técnicas bien conocidas para la detección de sobreexpresión de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, o la detección de variantes o mutantes de FGFR, VEGFR y/o PDGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR se pueden medir usando ensayos enzimáticos estándar, por ejemplo, los ensayos descritos en el presente documento. La activación o sobreexpresión también puede ser detectada en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Mediante la medición de la actividad tirosina quinasa con un ensayo tal como aquel de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés se inmunoprecipitaría a partir del lisado de la muestra y su actividad medida.

Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR incluyendo las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de los microvasos. Esto se puede medir por ejemplo utilizando métodos descritos por Orre y Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101-8). Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso de VEGFR estos incluyen CD31, CD34 y CD105 (Mineo y colaboradores (2004) J Clin. Pathol 57(6), 591-7).

Por lo tanto todas estas técnicas también podrían utilizarse para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene una FGFR mutada. La mutación de G697C en FGFR3 se observa en el 62% de carcinomas de células escamosas orales y provoca la activación constitutiva de la actividad quinasa. La mutaciones de activación de FGFR3 también han sido identificadas en los casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones eran de 6 clases con distintos grados de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha encontrado un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 que está asociado con un aumento de la incidencia y agresividad del cáncer de próstata, de colon, de pulmón y de mama.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado o condición de enfermedad en un paciente que ha sido detectado y se ha determinado que sufre de, o está en riesgo de padecer, una enfermedad o condición que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR.

En mutaciones particulares se detecta un paciente que incluye mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q en FGFR3 y el polimorfismo Gly388Arg en FGFR4.

En otro aspecto de las invenciones se incluye un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una variante del gen para FGFR (por ejemplo la mutación G697C en FGFR3 y el polimorfismo Gly388Arg en FGFR4).

5 La determinación por MRI de normalización de vasos (por ejemplo, usando eco de gradiente por MRI, eco de espín, y realce de contraste para medir el volumen de sangre, tamaño relativo del vaso, y permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (células progenitoras circulantes (CPC), CEC, SDF1, y FGF2) también pueden ser utilizados para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.

10 Rutas generales de síntesis

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero son sólo ejemplos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

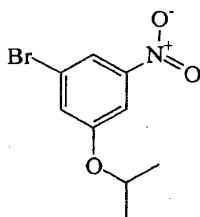
15 Parte experimental

En lo sucesivo, "DCM" se define como diclorometano, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "Et₂O" se define como éter dietílico, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "AcOEt" se define como acetato de etilo, "EtOH" se define como etanol, "MeOH" se define como metanol, "TFA" se define como ácido trifluoroacético, "THF" se define como tetrahidrofurano y "DIPE" se define como diisopropil éter.

A. Preparación de los compuestos intermedios

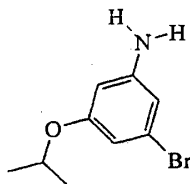
Ejemplo A1

25 A1.a) Preparación del compuesto intermedio



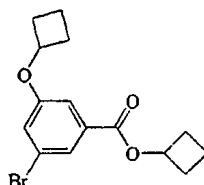
30 Se agitó una solución de 3-bromo-5-nitrofenol (16 g, 73,39 mmol), 2-yodopropano (14,68 ml, 146,79 mmol) y K₂CO₃ (20,29 g, 146,79 mmol) en DMF (80 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua y AcOEt. Se lavó la capa orgánica con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para producir 18,3 g (95,9%) del compuesto intermedio mostrado.

35 A1.b) Preparación del compuesto intermedio



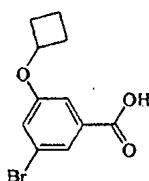
40 Se añadió TiCl₃ (474,53 ml, 553,66 mmol) gota a gota a una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A1.a (16 g, 61,52 mmol) en THF (240 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron agua y AcOEt. Se añadió K₂CO₃ en polvo hasta pH básico. Se filtró la mezcla sobre Celite. Se lavó el filtro de Celite con AcOEt. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó, obteniéndose 14 g (98,9%) del compuesto intermedio mostrado.

45 A1.c) Preparación del compuesto intermedio



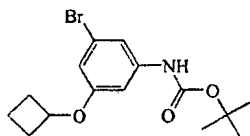
Se agitó una mezcla de ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico (5 g, 23 mmol), bromociclobutano (6,5 ml, 69 mmol) y carbonato de potasio (12,7 g, 92 mmol) en DMF (50 ml) a 60°C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo dos veces la mezcla con éter dietílico. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron, obteniéndose 3,9 g del compuesto intermedio mostrado.

A1.d) Preparación del compuesto intermedio



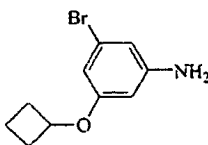
Se agitó el compuesto intermedio del ejemplo A1.c (3,9 g, 12 mmol) en hidróxido de sodio (12 ml, 36 mmol) y etanol (10 ml) a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el etanol. Se recogió el residuo en agua y se lavó con EtOAc. Se tornó ácida la capa acuosa con ácido clorhídrico 3 N y se extrajo dos veces con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó, obteniéndose 3,09 g del compuesto intermedio mostrado.

A1.e) Preparación del compuesto intermedio



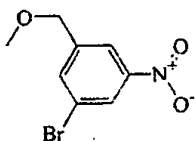
Se añadió difenilfosforil azida (2,6 ml, 12 mmol) a una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A1.d (3,1 g, 11,4 mmol) y trietilamina (1,75 ml, 12,5 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo en éter dietílico, se lavó sucesivamente con NaOH 3 N (dos veces) y agua. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (3,8 g) por fase normal (SiOH esférica, 10 μm , 60 g, PharmPrep, MERCK). Fase móvil (90% de heptano, 10% acetato de etilo). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 2,18 g del compuesto intermedio mostrado.

A1.f) Preparación del compuesto intermedio



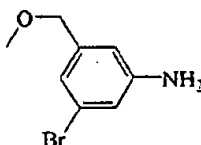
Se agitaron el compuesto intermedio del ejemplo A1.e (2,18 g, 6,37 mmol) y TFA (3,9 ml, 51 mmol) en DCM (30 l L) a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se añadieron AcOEt y solución de NaOH 3 N y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se decantó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó, produciendo 1,5 g del compuesto intermedio mostrado.

A1.g) Preparación del compuesto intermedio



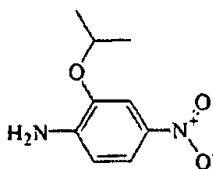
Se suspendió hidruro de sodio (128,085 mmol) en THF (seco, 220 ml). Se añadió una solución de 3-bromo-5-nitro-benzenometanol (32,021 mmol) en THF (seco) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla durante 15 min a 0°C. Se añadió gota a gota yodometano (76,851 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla sobre hielo y se extrajo con AcOEt. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por HPLC sobre 200 g de gel de sílice de 15-40 µm (eluyente: DCM 100%). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad, obteniéndose 4,23 g (54%) del compuesto intermedio mostrado.

A1.h) Preparación del compuesto intermedio



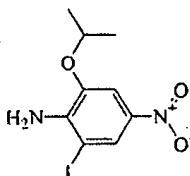
Se hidrogenó el compuesto intermedio del ejemplo A1.g (0,0165 mol) en metanol (40 ml) y THF (40 ml) con níquel Raney (0,00682 mol) como catalizador a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una presión de 1,5 bar de H₂. Se filtró la mezcla sobre Celite. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo (3,55 g) se purificó por HPLC sobre 90 g de gel de sílice de 15-40 µm (eluyente: DCM/CH₃OH: 100/0 a 97/3). Se evaporaron las fracciones puras hasta sequedad, obteniéndose 0,78 g (22%) de compuesto intermedio muestra.

A1.i) Preparación del compuesto intermedio



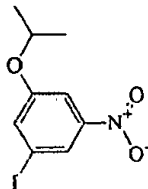
Se agitó a reflujo fenol 2-amino-5-nitro- (5 g, 32,4 mmol), 2-bromopropano (3 ml, 32,44 mmol) y carbonato de potasio (9 g, 64,9 mmol) en acetona (250 ml) durante 8 horas. Se añadió 2-bromopropano (1,5 ml, 16,2 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 24 horas. Se añadió 2-bromopropano (1,5 ml, 16,2 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla sobre Celite. Se lavó el filtro de Celite con acetona. Se evaporó el filtrado. Se recogió el residuo en éter de petróleo. Se decantó el sobrenadante y se recogió el residuo oleoso en DCM y se evaporó el disolvente, obteniéndose 5,9 g del compuesto intermedio mostrado.

A1.j) Preparación del compuesto intermedio



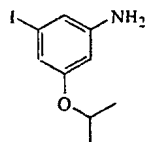
Se añadió monoclورو de yodo (150,352 mmol) en porciones a una solución agitada del compuesto intermedio del ejemplo A1.i. (30,07 mmol) en THF a temperatura ambiente. Se agitó a reflujo la mezcla de reacción durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua, hielo y Na₂S₂O₃ en polvo. Se evaporó el disolvente. Se extrajo la capa acuosa dos veces con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se recogió el residuo en DIPE, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (15 g) por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (15-40 µm, 200 g, a partir de DCM/ciclohexano: 50/50 hasta DCM/ciclohexano: 70/30) Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, produciendo 10 g del compuesto intermedio mostrado.

A1.k) Preparación del compuesto intermedio



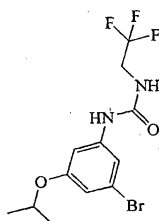
- 5 Se agitaron el compuesto intermedio del ejemplo A1.j (10 g, 31 mmol), ácido sulfúrico (2 ml) en etanol (80 ml) 30 minutos a reflujo. Se añadió nitrito de sodio (5,4 g, 77,6 mmol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción 2 horas a reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Luego se evaporó el etanol, y se añadieron agua y AcOEt. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (15-40 μm , 90 g, a partir de DCM/ciclohexano: 30/70 hasta DCM/ciclohexano: 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron a sequedad, produciendo 3,22 g del compuesto intermedio mostrado.

A1.l) Preparación del compuesto intermedio



- 15 Se añadió cloruro de titanio (III) (78 mL, 90,854 mmol) gota a gota a una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A1.k (3,1 g, 10,095 mmol) en THF (40 ml) a 10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se extrajo la reacción mezcla dos veces con DCM. Se decantó la capa orgánica, se lavó con salmuera y después con una solución al 10% de carbonato de potasio, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad, produciendo 2,3 g (82%) del compuesto intermedio mostrado.

A1.m) Preparación del compuesto intermedio

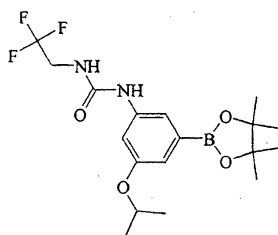


- 25 Se calentó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo A1.b (16 g, 69,53 mmol) y ácido 4-nitrofenil carbonoclorhídrico, éster (15,42 g, 76,49 mmol) en THF (400 ml) a 60°C durante 1 hora, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota N-dietiletanamina (9,68 m, 69,53 mmol), luego 5% de 2,2,2-trifluoroetanamina (6,11 ml, 76,49 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 60°C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el THF. Se vertió la mezcla en hielo/agua y se añadió AcOEt. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con solución acuosa de K_2CO_3 al 10%, solución acuosa de HCl 3 N y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo en éter dietílico, se filtró y se secó para producir 11,6 g de la fracción 1.

- 35 Se evaporó el filtrado y se recogió en Et_2O . Se separó el precipitado por filtración y se secó para producir 5,5 g de la fracción 2.

- 40 Se combinaron la fracción 1 y la fracción 2 para producir 17,1 g (69,2%) del compuesto intermedio mostrado.

A1.n) Preparación del compuesto intermedio

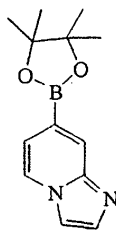


Se agitó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo A1.m (6,5 g, 18,30 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, (6,3 g, 24,7 mmol) y acetato de potasio (5,39 g, 54,91 mmol) en sulfóxido de dimetilo (100 ml) y se desgasificó con N₂ durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (401,75 mg, 0,55 mmol). Se calentó la mezcla a 100°C durante 6 horas. Se añadió más 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (900 mg, 3,55 mmoles) y se agitó la mezcla a 100°C durante otras 4 horas.

Se vertió la mezcla en agua, se añadió AcOEt y se filtró la mezcla a través de una capa de Celite. Se separó la capa orgánica, se lavó la capa orgánica con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto crudo se recogió en DIPE, se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se filtró el precipitado, se lavó con DIPE y se evaporó el filtrado para producir 5,6 g (76,0%) del compuesto intermedio mostrado.

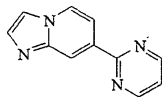
Ejemplo A2-1

A2-1.a) Preparación del compuesto intermedio



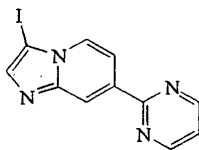
Se calentaron 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (10 g; 65,54 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (19,93 g; 78,65 mmol), K₂CO₃ (13,59 g; 98,31 mmol), triciclohexilfosfina (1,84 g; 6,55 mmol), acetato de paladio (47% de Pd) (0,74 g; 3,28 mmol) en 2-metoxietiléter (100 ml) y agua (0,13 ml) a 100°C durante 15 horas bajo atmósfera de N₂. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla a 5°C, se filtró, se lavó la torta con 2x10 ml de agua y se vertió en 50 ml de agua y luego se filtró y se lavó el insoluble con 2x20 ml de agua, se secó para producir 11,25 g (70,3%) del compuesto intermedio mostrado.

A2-1.b) Preparación del compuesto intermedio



Se desgasificó una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A2-1.a (11,2 g; 0,4588 mmol) y 2-bromo-pirimidina (10,95 g; 68,8 mmol) en dioxano (440 ml) bajo atmósfera de N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron Na₂CO₃ (229,5 ml; 458,83 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (3,36 g; 4,59 mmol) y se calentó la solución a 100°C durante la noche. La solución se vertió en agua enfriada, se filtró sobre Celite, se extrajo el producto con DCM, se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo por fase normal (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK). La fase móvil (0,5% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% MeOH) para producir 8,6 g (95,5%) del compuesto intermedio mostrado.

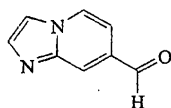
A2-1.c) Preparación del compuesto intermedio



5 Se añadió 1-yodo-2,5-pirrolidinodiona (3,94 g, 17,49 mmol) en una porción a una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A2-1.b (2,86 g, 14,58 mmol) en acetonitrilo (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 noche. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con CH₃CN y se secó, produciendo 4,49 g (95,6%) del compuesto intermedio mostrado.

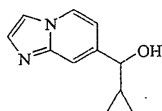
Ejemplo A2-2

10 A2-2a) Preparación del compuesto intermedio



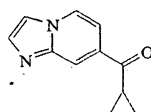
15 A una suspensión de imidazo [1,2-a]piridina-7-metanol (409,815 mmol) en DCM (2 L) se le añadió óxido de manganeso (819,631 mmol) con agitación vigorosa. Después de 2 horas se añadieron 2 eq más de óxido de manganeso (71,3 g) y se dejó la reacción durante la noche. Se añadió 1 eq más de óxido de manganeso (36 g) y se dejó la reacción durante 4 horas. Se detuvo la reacción. Se filtró la mezcla de reacción sobre dicálita y se evaporó el filtrado a presión reducida a 40°C y se secó al vacío a 50°C durante la noche, obteniéndose 45 g del compuesto intermedio mostrado.

20 A2-2.b) Preparación del compuesto intermedio



25 A una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A2-2a (27,369 mmol) en THF seco (120 ml) se le añadió a 0°C bromuro de ciclopropilmagnesio en THF 0,5 M (41,053 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción a 0°C durante 2 horas. Después, se concentró la mezcla de reacción a sequedad. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (80 ml) y una solución acuosa de cloruro de amonio (40 ml). Se realizó una extracción con salmuera (40 ml). Se extrajo de nuevo la capa acuosa con AcOEt (80 ml). Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad, produciendo 5,5 g del producto intermedio mostrado utilizado en crudo en la siguiente etapa.

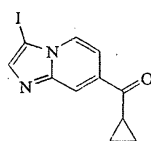
30 A2-2.c) Preparación del compuesto intermedio



35 A una suspensión del compuesto intermedio del ejemplo A2-2.b (27,36 mmol) en DCM (132 ml) se le añadió óxido de manganeso (54,721 mmol) con agitación vigorosa. Después de 2 horas, 4 horas y 6 horas, se añadieron 2 eq de óxido de manganeso (3 x 4,8 g) y se dejó la reacción durante la noche. Se añadieron 2 eq más de óxido de manganeso (4,8 g) y se dejó la reacción durante 4 horas. Se detuvo la reacción. Se filtró la mezcla de reacción sobre dicálita y se evaporó el filtrado bajo presión reducida a 40°C y se secó al vacío a 50°C, produciendo 3,7g del compuesto intermedio mostrado.

40 El producto se usó como tal en la siguiente reacción.

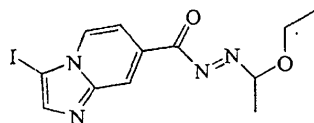
A2-2.d) Preparación del compuesto intermedio



A una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo A2-2.c (23,057 mmol) en DMF (25 ml), se le añadieron 0,6 eq (3,1 g) de N-yodosuccinimida y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 0,7 eq (3,6 g) de N-yodosuccinimida y se dejó la reacción 1 hora. Se detuvo la reacción. Se dejó caer lentamente la solución en 200 ml de agua destilada y 20 ml de una solución al 20% de bisulfito de sodio. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se filtró la suspensión, se lavó con éter dietílico y se secó el sólido resultante al vacío a 50°C, produciendo 3,14 g del compuesto intermedio mostrado.

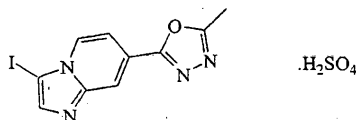
Ejemplo A3

A3.a) Preparación del compuesto intermedio



Se calentaron a reflujo 3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico, hidrazida (13,27 g, 43,93 mmol) y H_2SO_4 (0,4 ml) en 1,1,1-trietoxietano (195 ml) (80°C) durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó el precipitado por filtración, se lavó con EtOH y se secó (vacío, 60°C, 4 h) para producir 14,66 g del compuesto intermedio mostrado.

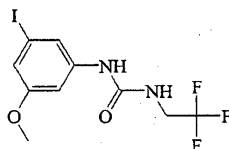
A3.b) Preparación del compuesto intermedio



Se calentaron a reflujo el compuesto intermedio del ejemplo A3.a (14,66 g, 39,391 mmol) y H_2SO_4 (430 μl) en EtOH (142 ml) (80°C) durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con éter dietílico para producir 10,63 g (64%) del compuesto intermedio mostrado..

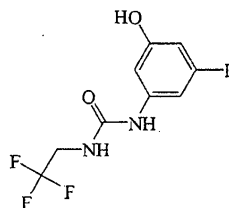
Ejemplo A4

A4.a) Preparación del compuesto intermedio



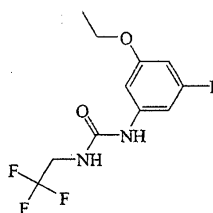
Se calentó una mezcla de 3-yodo-5-metoxibencenammina (10 g, 40,15 mmol) y ácido 4-nitrofenilo carbonoclorhídrico, éster (8,093 g, 40,152 mmol) en THF (200 ml) a 60°C durante 1 hora, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (6,636 ml, 40,15 mmol), luego 2,2,2-trifluoroetanamina (3,53 ml, 44,17 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla en agua con hielo y se añadió AcOEt. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con solución acuosa de K_2CO_3 al 10%, solución acuosa de HCl 3 N y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente para producir 15 g (99,9%) del compuesto intermedio mostrado.

A4.b) Preparación del compuesto intermedio



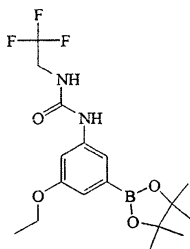
Se agitó el compuesto intermedio del ejemplo A4.a (3 g, 8 mmol) en ácido metanosulfónico (15 ml) a 160°C durante 25 minutos. Se vertió la mezcla en agua con hielo y se extrajo dos veces con AcOEt. Se extrajo la capa acuosa nuevamente con AcOEt. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo por fase normal (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK). Fase móvil (60% de heptano, 40% de AcOEt) para producir 1,5 g (25%) del compuesto intermedio del ejemplo A4.a y 0,45 g (7,8%) del compuesto intermedio mostrado.

A4.c) Preparación del compuesto intermedio



Se agitó una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A4.b (683 mg, 1,90 mmol), yodoetano (167 µl, 2,09 mmol) y K₂CO₃ (288,4 mg, 2,09 mmol) en DMF (14 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt. Se lavó la capa orgánica con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo con pentano y se retiró el sobrenadante (pentano). Se añadió CH₂Cl₂ en el residuo. Se evaporó el disolvente para producir 736 mg (99,9%) del compuesto intermedio mostrado.

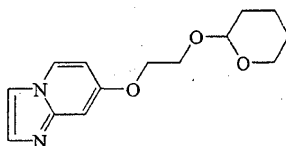
A4.d) Preparación del compuesto intermedio



Se agitaron y desgasificaron el compuesto intermedio del ejemplo A4.c (736 mg, 1,90 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (530 mg, 2,09 mmol) y acetato de potasio (558 mg, 5,69 mol) en sulfóxido de dimetilo (4,2 ml) con N₂ durante 15 minutos. Se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (42 mg, 0,057 mmol). Se agitó la mezcla a 100°C durante 3 horas. Se vertió la mezcla en agua y se filtró sobre una almohadilla de Celite. Se lavó la almohadilla de Celite con agua y después se extrajo con Et₂O. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se recogió el residuo con pentano y se retiró el sobrenadante (pentano). Se añadió CH₂Cl₂ en el residuo. Se evaporó el disolvente para producir 686 mg (93,19%) del compuesto intermedio mostrado.

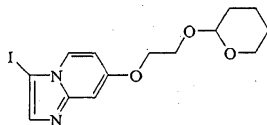
Ejemplo A5

A5.a) Preparación del compuesto intermedio



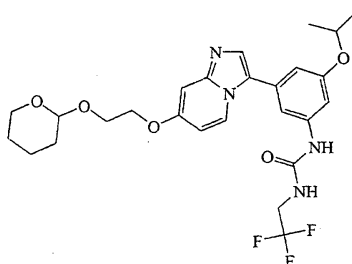
Se calentaron imidazo[1,2-a]piridin-7-ol (3 g, 0,023 mol), 2-(2-bromo-etoxi)tetrahidro-2H-pirano (3,6 mL, 0,023 mol) y K₂CO₃ (6,32 g, 0,05 mol) en DMF (100 ml) durante 3 horas. Se enfrió la solución y se evaporó a sequedad. Se recogió el residuo con DCM + MeOH, se filtró la solución a través de una capa de Celite y se evaporó el filtrado a sequedad. Se purificó el residuo por fase normal en E 5424 (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK). Fase móvil (0,3% de NH₄OH, 97% de DCM, 3% de MeOH), obteniéndose 1,49 g (24,8%) del compuesto intermedio mostrado.

A5.b) Preparación del compuesto intermedio



- 5 Se agitaron el compuesto intermedio del ejemplo A5.a (1,49 g, 5,68 mmol) y 1-yodo-2,5-pirrolidinodiona (1,53 g, 6,82 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora en acetonitrilo (50 ml). Se recogió el residuo con DCM, se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó, produciendo 2,04 g (92,5%) del compuesto intermedio mostrado.

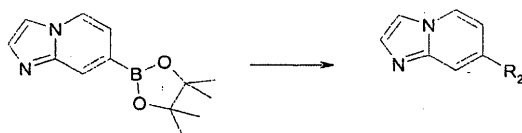
10 A5.c) Preparación del compuesto intermedio



- 15 Se añadió fosfato de potasio (0,51 g, 2,40 mmol) al compuesto intermedio del ejemplo A1.n (0,58 g, 1,44 mmol) y al compuesto intermedio del ejemplo A5.b (0,47 g, 1,20 mmol) en dioxano (16 ml) y agua (1 ml) bajo un flujo de N_2 y se desgasificó durante 30 minutos. Después de la adición de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (44 mg, 0,06 mmol), se calentó la reacción a 80°C durante 3 horas. Se vertió la mezcla en hielo y se extrajo con AcOEt . Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por fase normal sobre E5525 (sílice de estabilidad de 5 μm , 150 x 30,0 mm). Fase móvil (gradiente de 0,2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH hasta 1% de NH_4OH , 90% de DCM, 10% de MeOH), obteniéndose 207 mg (32%) del compuesto intermedio mostrado.
- 20

Ejemplo A6

A6.a) Acoplamiento de Suzuki



- 30 A una solución del compuesto en una mezcla de tolueno (3,6 ml), n-butanol (3,6 ml), agua (0,9 ml), carbonato de cesio (424 mg, 1,3 mmol), se le añadió el compuesto halogenado apropiado (250 mg, 1,08 mmol). Se desoxigenó la mezcla de reacción y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (70 mg, 60 μmol). Se desgasificó y calentó de nuevo la mezcla de reacción a 80°C durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla, se repartió entre EtOAc y H_2O , se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se removió el disolvente al vacío. Se purificó el producto crudo por HPLC preparativa para producir 20 mg del producto.

35 A6.b) yodación

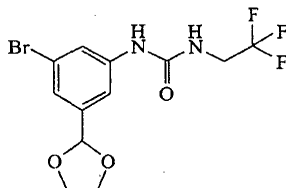


- 40 A una solución de imidazo[1,2-a] piridina sustituida en posición 7, preparada como se describió anteriormente (1,0 equiv) en DMF (280 ml) se le añadió N-yodosuccinimida (1,05 equiv) y se agitó la mezcla resultante durante la noche a RT. Se diluyó la suspensión marrón poco densa con agua (840 ml), salmuera (280 ml) y se extrajo con EtOAc (560 ml). Se extrajo la capa acuosa adicionalmente con EtOAc (3 x 280 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 280 ml), tiosulfato

de sodio al 10% p/v (280 ml), salmuera (280 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo marrón. El residuo se trituroó con éter (200 ml), se filtró y se lavó el sólido con éter (2 x 50 ml) y se secó sobre el filtro para producir producto yodado.

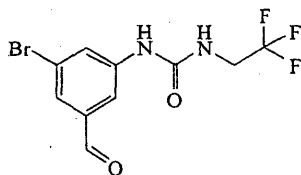
5 Ejemplo A7

A7.a) Preparación del compuesto intermedio



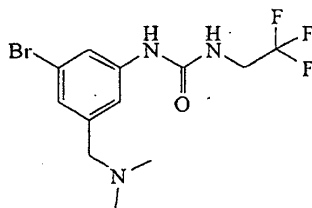
Se calentó una solución de 2-(3-amino-5-bromofenil)-1,3-dioxolano (CAS: 936844-19-8) (5,2 g, 21,3 mmol) y 4-nitrofenil cloroformato (4,3 g, 21,3 mmol) en THF (140 ml) a 60°C durante 1 hora. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron N,N-diisopropilamina (3,5 ml, 21,3 mmol) seguido por 2,2,2-trifluoroetilamina (1,87 ml, 23,4 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con solución acuosa de K_2CO_3 al 10%, HCl acuoso 3 N y agua. Después, se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 8,7 g (cuantitativo) del compuesto intermedio mostrado.

A7.b) Preparación del compuesto intermedio



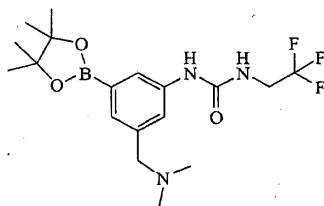
Se diluyó el compuesto intermedio del ejemplo A7.a (7,2 g, 19,5 mmol) en una mezcla de THF (40 ml) y HCl 3 N (20 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se neutralizó la mezcla de reacción cuidadosamente con K_2CO_3 . Se extrajo la capa acuosa con DCM. Se lavó la capa orgánica con solución de NaCl acuosa saturada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 6,7 g (cuantitativo) del compuesto intermedio mostrado.

A7.c) Preparación del compuesto intermedio



Se diluyeron el compuesto intermedio del ejemplo A7.b (6 g, 18,45 mmol), clorhidrato de dimetilamina (3,33 g, 73,82 mmol) y trietilamina (10,3 ml, 73,83 mmol) en etanol (30 ml). Se agitó la solución resultante a 50°C durante 2 horas, luego se enfrió a 0°C. Se añadió cianoborohidruro de sodio (2,32 g, 36,91 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante la noche permitiendo que la temperatura suba a temperatura ambiente. Se neutralizó luego la mezcla de reacción con agua. Se concentró el etanol y se extrajo la capa acuosa con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo (8,7 g) que se purificó por fase normal (SiOH irregular, 15-40 μm , 300 g, MERCK). Fase móvil (0,1% de NH_4OH , 92% de DCM, 8% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 2,6 g (39%) del compuesto intermedio mostrado.

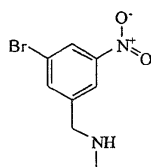
A7.d) Preparación del compuesto intermedio



Se diluyeron el compuesto intermedio del ejemplo A7.c (2,5 g, 7,06 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,97 g, 7,7 mmol) y acetato de potasio (2,08 g, 21,17 mmol) en etilenglicol dimetiléter (10 ml). Se agitó la mezcla resultante y se desgasificó con N₂ durante 15 minutos. Luego, se añadió 1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (155 mg, 0,21 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vertió sobre agua con hielo. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo (3,6 g) que se precipitó con pentano para proporcionar después de filtración 3,1 g (99%) del compuesto intermedio mostrado.

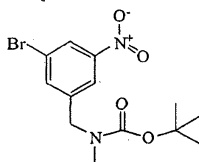
Ejemplo A8

A8.a) Preparación del compuesto intermedio



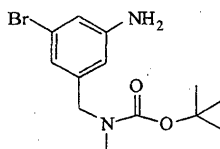
Se diluyeron 1-bromo-3-(bromometil)-5-nitrobenzoceno (5 g, 16,9 mmol) y metilamina 2 M en THF (33,9 ml, 67,8 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró para producir 4,6 g (cuantitativo) del compuesto intermedio mostrado.

A8.b) Preparación del compuesto intermedio



Se diluyeron el compuesto intermedio del ejemplo A8.a (4,6 g, 18,77 mmol) y di-terc-butyl-dicarbonato (4,09 g, 18,77 mmol) en DCM (15 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación, se hidrolizó con agua. Se extrajo la capa acuosa con DCM. Se secó la capa orgánica con MgSO₄, se filtró y concentró produciendo 6,6 g (cuantitativo) del compuesto intermedio mostrado.

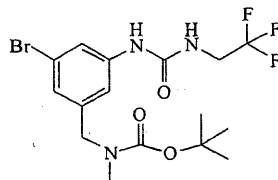
A8.c) Preparación del compuesto intermedio



Se añadieron hierro (10,67 g, 191,2 mmol) y sulfato de hierro (II) pentahidratado (11,62 g, 76,48 mmol) a una solución del compuesto intermedio del ejemplo A8.b (6,6 g, 19,12 mmol) previamente solubilizado en una mezcla de dioxano (66 ml) y agua (13 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado y se repartió el residuo resultante entre DCM y salmuera. Se separó la capa orgánica, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir un residuo (7 g). Se purificó el residuo por fase normal (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK). Fase móvil (gradiente de

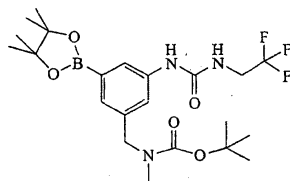
0% de NH_4OH , 99% de DCM, 1% de MeOH hasta 0,1% de NH_4OH , 97% de DCM, 3% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 3,96 g (65%) del compuesto intermedio mostrado.

A8.d) Preparación del compuesto intermedio



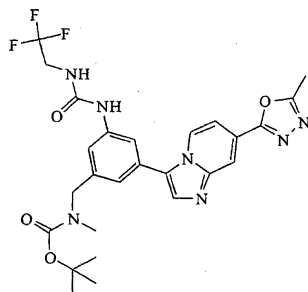
Se calentó una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A8.c (3,69 g, 11,24 mmol) y cloroformato de 4-nitrofenilo (2,49 g, 12,36 mmol) en THF (60 ml) a 60°C durante 1 hora. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota trietilamina (1,56 ml, 11,24 mmol) seguido por 2,2,2-trifluoroetilamina (0,99 ml, 12,36 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró el disolvente y se vertió la mezcla sobre hielo-agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con solución acuosa de K_2CO_3 al 10%, HCl acuoso 3 N y agua. Después, se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo (5,6 g) que se purificó por fase normal (SiOH irregular, 15-40 μm , 300 g). Fase móvil (gradiente de 80% de heptano, 20% de AcOEt a 60% de heptano, 40% de AcOEt). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 2,95 g (59%) del compuesto intermedio mostrado.

A8.e) Preparación del compuesto intermedio



Se diluyeron el compuesto intermedio del ejemplo A8.d (2,7 g, 6,13 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (4,67 g, 18,4 mmol), acetato de potasio (2,65 g, 26,98 mmol) y triciclohexilfosfina (860 mg, 3,06 mmol) en dioxano (50 ml). Se agitó la mezcla resultante y se desgasificó con N_2 durante 15 minutos. Luego, se añadió tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0) (842,4 mg, 0,92 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió agua. A continuación, se concentró el dioxano y se añadió DCM. Se filtró la mezcla resultante sobre una almohadilla de Celite. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (dos veces), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró produciendo el compuesto intermedio mostrado que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

A8.f) Preparación del compuesto intermedio



Se diluyeron el compuesto intermedio del ejemplo A3.b como base libre (600 mg, 1,84 mmol), el compuesto intermedio del ejemplo A8.e (986,3 mg, 2,02 mmol) y fosfato de potasio (859 mg, 4,05 mmol) en dioxano (6,6 ml) y agua (1,7 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. Luego, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (134,6 mg, 0,184 mmol) y se agitó la mezcla a 65°C durante 5 horas. Se enfrió la

5

A9.a) Preparación de la mezcla de intermedios



15

20



30

por este procedimiento.



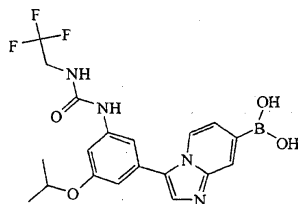
40

45



100°C durante otra hora. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo-agua. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt. Se filtró la capa orgánica a través de una almohadilla de Celite, después se lavó dos veces con solución acuosa saturada de NaCl y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un residuo (2,55 g) que se purificó por fase normal (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil (0,5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 545 mg (30%) del compuesto intermedio mostrado (PF = 231°C, Köfler).

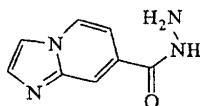
A10.b) Preparación del compuesto intermedio



Se diluyeron el compuesto intermedio del ejemplo A10.a (4,81 g, 11,27 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (9,16 g, 36,062 mmol), acetato de potasio (4,86 g, 49,58 mmol) y triciclohexilfosfina (1,52 g, 5,41 mmol) en dioxano (64 ml). Se agitó la mezcla resultante y se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Luego, se añadió tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,55 g, 1,69 mmol) y se sometió la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se añadieron agua y AcOEt y se filtró la mezcla resultante sobre una almohadilla de Celite. Se extrajo la capa acuosa dos veces con AcOEt. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se solubilizó el residuo crudo a 60°C en tolueno (80 ml). Después se añadió pentano (200 ml) gota a gota y se dejó agitando la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. La filtración del precipitado produjo 4,34 g (88%) del compuesto intermedio mostrado.

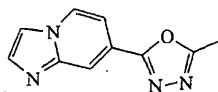
Ejemplo A11

A11.a) Preparación del compuesto intermedio



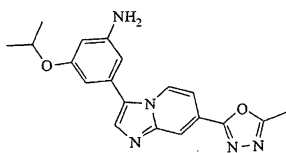
Se añadió monohidrato de hidracina (10 ml, 636 mmol) a imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de metilo (CAS: 86718-01-6) (11,2 g, 63,57 mmol) en solución en MeOH (300 ml). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas, a continuación, se añadió monohidrato de hidracina adicional (10 ml, 636 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró el precipitado, se lavó con EtOH y se secó obteniéndose 13 g (cuantitativo) del compuesto intermedio se muestra.

A11.b) Preparación del compuesto intermedio



Se diluyeron el compuesto intermedio del ejemplo A11.a (7,2 g, 40,86 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0,23 ml) en ortoacetato de trietilo (202,3 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado y se solubilizó con DCM. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, filtró y se concentró para producir 7,2 g (88%) del compuesto intermedio mostrado.

A11.c) Preparación del compuesto intermedio



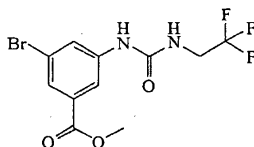
5 Se solubilizaron el compuesto intermedio del ejemplo A11.b (2 g, 8,19 mmol), el compuesto intermedio de ejemplo A1.b (1,89 g, 8,19 mmol), trifenilfosfina (429,7 mg, 1,64 mmol), carbonato de cesio (10,67 g, 19,38 mmol) y acetato de paladio (II) (184 mg, 0,819 mmol) en DMSO seco (18,7 ml). Se desgasificó la mezcla 5 veces usando un ciclo de vacío/nitrógeno. Luego, se calentó a 100°C durante 2 horas.

El procedimiento anterior se repitió otra vez en la misma cantidad de compuesto intermedio del ejemplo A11.b

10 Se enfriaron ambas mezclas de reacción a temperatura ambiente, se mezcló y se vertió sobre hielo-agua. Se añadió AcOEt y se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un residuo (9 g) que se purificó por fase normal (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil (0,5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 5,55 g de un compuesto intermedio que se recogió con acetonitrilo. Se filtró el precipitado produciendo 1,85 g (25%, 80% de pureza con base en ¹H RMN) del compuesto intermedio mostrado.

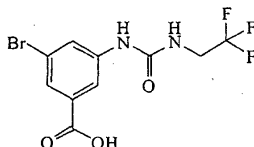
Ejemplo A12

20 A12.a) Preparación del compuesto intermedio



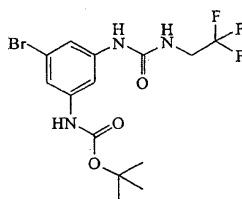
25 Se calentó una solución de metil-3-amino-5-bromobenzoato (CAS: 706791-83-5) (10,9 g, 47,4 mmol) y clorofornato de 4-nitrofenilo (9,55 g, 47,4 mmol) en THF (300 ml) a 60°C durante 1 hora. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota N,N-diisopropilamina (7,83 ml, 47,4 mmol), seguido de 2,2,2-trifluoroetilamina (4,16 ml, 47,4 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con solución acuosa al 10% de K₂CO₃, HCl acuoso 3 N y agua. Después, se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir 17 g (cuantitativo) del compuesto intermedio mostrado.

30 A12.b) Preparación del compuesto intermedio



35 Se agitó una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A12.a (5,6 g, 15,77 mmol) en hidróxido de sodio 3 N (15,8 ml, 47,3 mmol) y EtOH (35 ml) a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua seguido por HCl 3 N hasta alcanzar un pH ácido. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó para producir 5,07 g (94%) del compuesto intermedio mostrado.

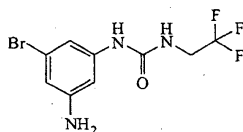
40 A12.c) Preparación del compuesto intermedio



A temperatura ambiente, se añadió difenilfosforil azida (3,36 ml, 15,6 mmol) a una solución del compuesto intermedio del ejemplo A12.b (5,07 g, 14,86 mmol) y trietilamina (2,48 ml, 17,83 mmol) en 2-metil-2-propanol (90 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 24 horas y, a continuación, se enfrió a 0°C.

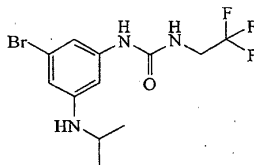
Se evaporó 2-metil-2-propanol y se añadió AcOEt. Se lavó la capa orgánica dos veces con una solución fría de NaOH 2 N, a continuación, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró obteniéndose 6,4 g (cuantitativo) del compuesto intermedio mostrado.

A12.d) Preparación del compuesto intermedio



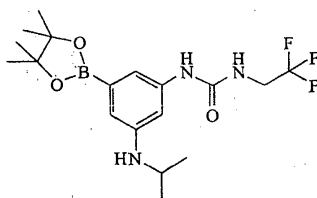
Se agitó una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A12.c (6,4 g, 15,5 mmol) y ácido trifluoroacético (9,57 ml, 124,21 mmol) en DCM (70 ml) a temperatura ambiente durante 48 horas. Se removieron los disolventes al vacío. Se añadieron AcOEt y solución acuosa al 10% de K₂CO₃ al residuo crudo y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un residuo (12,6 g) que se purificó por fase normal (SiOH irregular, 15-40 µm, 200 g). Fase móvil (gradiente de 0,1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0,1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 3,8 g (78%) del compuesto intermedio mostrado.

A12.e) Preparación del compuesto intermedio



Se añadió cianoborohidruro de sodio (4,47 g, 71,13 mmol) a una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A12.d (3,7 g, 11,9 mmol), acetona (17,43 ml, 237,11 mmol) y ácido acético (2,71 ml, 47,4 mmol) en acetonitrilo (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. A continuación, se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la capa acuosa dos veces con AcOEt. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo crudo (6,6 g) por fase normal (SiOH irregular, 15-40 µm, 90 g). Fase móvil (gradiente de 0% de NH₄OH, 100% de DCM, 0% de MeOH a 0,1% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 2,4 g (57%) del compuesto intermedio mostrado.

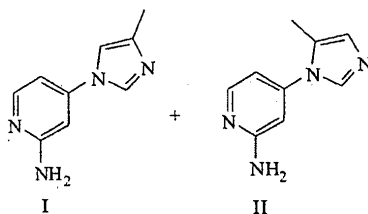
A12.f) Preparación del compuesto intermedio



Se diluyeron el compuesto intermedio del ejemplo A12.e (1 g, 2,8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,4 g, 5,6 mmol) y acetato de potasio (831 mg, 8,5 mmol) en etilenglicol dimetil éter (7 ml). Se agitó la mezcla resultante y se desgasificó con N₂ durante 15 minutos. Luego, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (62 mg, 0,08 mmol) y se agitó la mezcla a 100°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vertió sobre agua con hielo. Se extrajo la capa acuosa dos veces con AcOEt. Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un residuo (2 g) que se cristalizó con una mezcla de acetonitrilo/DIPE produciendo después de la filtración 0,726 g (64%) del compuesto intermedio mostrado.

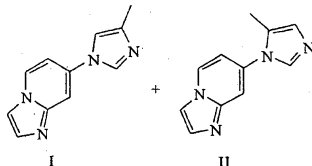
Ejemplo A13

A13.a) Preparación de una mezcla de compuestos intermedios



Se calentó una mezcla de 2-amino-4-cloropiridina (CAS: 19798-80-2) (2 g, 15,5 mmol) y 4-metilimidazol (CAS: 822-36-6) (2,56 g, 31,11 mmol) durante 30 minutos a 190°C en un dispositivo microondas Biotage. Luego, se enfrió la mezcla reacción, se repartió entre agua y DCM. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa dos veces con DCM. Se mezclaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron produciendo 1,75 g (65%) de la mezcla de compuestos intermedios mostrados (I/II: 8/2 con base en la ¹H RMN).

A13.b) Preparación de una mezcla de compuestos intermedios

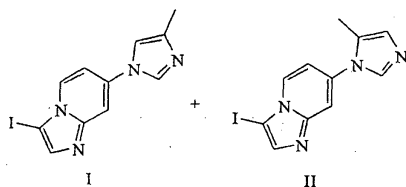


Se calentó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo 13.a (1,75 g, 10,05 mmol) y de hidrogenocarbonato de sodio (1,69 g, 20,09 mmol) en etanol (14 ml) a 60°C. Luego, se añadió gota a gota cloroacetaldehído, solución al 50% en peso en agua (1,94 ml, 15,07 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 1 hora. Luego, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se vertió el residuo sobre una mezcla de agua y HCl 3 N y se extrajo la capa acuosa con AcOEt. Se basificó la capa acuosa con K₂CO₃ y se extrajo de nuevo con AcOEt. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

Se repitió el procedimiento experimental anterior una vez en 3,04 g del compuesto intermedio del Ejemplo 13.a

Se mezcló el material crudo de cada reacción. Se purificó el residuo (3,39 g) por fase normal (SiOH irregular, 20-45 µm, 90 g). Fase móvil (gradiente de 0,1% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0,1% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,87 g (57%) de la mezcla de compuestos intermedios mostrados (I/II: 8/2 con base en la ¹H RMN).

A13.c) Preparación de una mezcla de compuestos intermedios

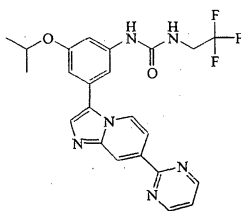


A temperatura ambiente, se añadió N-yodosuccinimida (681 mg, 3,03 mmol) a una solución de la mezcla de compuestos intermedios del ejemplo A13.b (500 mg, 2,52 mmol) en DMF (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Luego, se vertió sobre hielo-agua y se agitó durante 30 minutos. Se filtró el precipitado, se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar 790 mg (96%) de la mezcla de productos intermedios mostrados.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

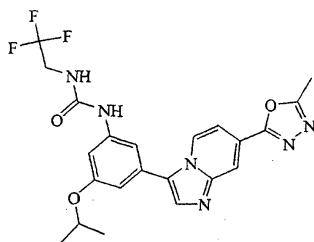
Preparación del compuesto



Se agitó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo A2-1.c (2,05 g, 6,364 mmol), el compuesto intermedio A1.n (3,84 g, 9,547 mmol), fosfato de potasio (2,97 g, 14,002 mmol) en dioxano (32 ml) y agua (16 ml) a temperatura ambiente bajo un flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (465 mg, 0,636 mmol) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 3,30 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. Se añadió CH₂Cl₂. Se filtró la mezcla sobre Celite. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por fase normal (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil (gradiente de 0,2% de NH₄OH, 93% de DCM, 7% de MeOH a 0,5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recogió el residuo en acetona, se filtró el residuo y se secó (vacío, 40°C, 5 h) para producir 3,55 g (29,6%) del compuesto mostrado.

Ejemplo B2a

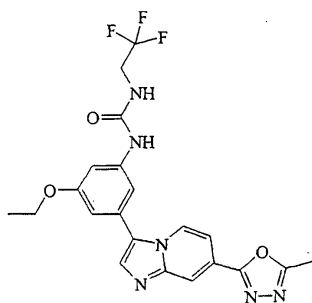
Preparación del compuesto



Se desgasificó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo-A3.b base libre (9,7 g, 29,74 mmol), el compuesto intermedio A1.n (13,16 g, 32,72 mmol) y fosfato de potasio (13,89 g, 65,44 mmol) en dioxano (200 ml) y agua (96 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (2,18 g, 2.98 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 3,30 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt y se inactivó con agua fría. Se filtró la suspensión sobre una almohadilla de Celite. Se decantó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó el residuo por HPLC y fase normal (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil (0,5% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó a sequedad para producir 8,2 g (58%) del compuesto mostrado.

Ejemplo B2b

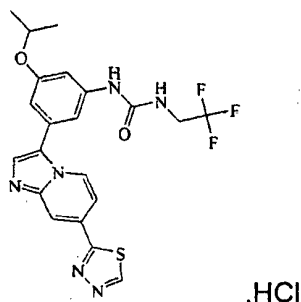
B2b.1) Preparación del compuesto



Se desgasificó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo A4.d (345 mg, 0,889 mmol) y el compuesto intermedio del Ejemplo A3.b (435 mg, 1,333 mmol) en Na₂CO₃ 2 M (3 ml) y 1,2-dimetoxietano (9 ml) burbujeando nitrógeno a través suyo durante 20 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (51,4 mg, 0,0444 mmol) y se calentó la mezcla a 80°C durante

1 noche. Se añadieron AcOEt y agua. Se filtró la mezcla sobre Celite. Se extrajo la capa acuosa con AcOEt. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por fase normal (SiOH irregular, 15-40 μ m, 300 g, MERCK). Fase móvil (gradiente de 0,2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH a 0,9% de NH_4OH , 91% de DCM, 9% de MeOH), para producir 80 mg (19,6%) del compuesto mostrado.

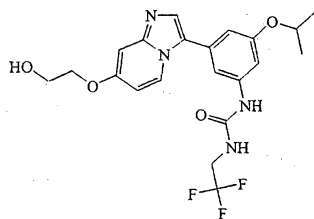
B2b.2) Preparación del compuesto



A una solución de 1-[3-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetilo)-urea (265 mg, 0,66 mmol, 1,1 equiv) y 3-yodo-7-[1,3,4]tiadiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridina (preparado de acuerdo al Ejemplo A6; 197 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv) en DME (1,2-dimetoxietano) (3 ml) y Na_2CO_3 2 M (3 ml) se le añadió tetrakis(trifenil)fosfina paladio (0) (30 mg, 5% en moles) bajo una atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se removieron los disolventes y se repartió la mezcla cruda entre AcOEt y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el material crudo por HPLC preparatoria. Se preparó la sal por disolución en MeOH y DCM y se añadió HCl saturado en AcOEt. Se removieron los disolventes para producir 127 mg del compuesto mostrado.

Ejemplo B3

Preparación del compuesto

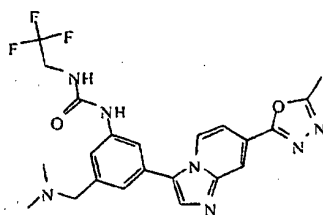


Se añadió TFA (0,5 ml) gota a gota a una solución del compuesto intermedio del ejemplo A5.c (0,207 g, 0,39 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla 24 horas. Se añadieron DCM y K_2CO_3 al 10% a la solución. Se extrajo la capa orgánica, se lavó varias veces con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad. Se cristalizó el residuo a partir de acetonitrilo y Et_2O , produciendo 98 mg (56%) del compuesto mostrado.

Tabla F enlista los compuestos que se prepararon de acuerdo con los protocolos de reacción de uno de los ejemplos anteriores usando materiales de partida alternativos, según sea conveniente.

Ejemplo B4

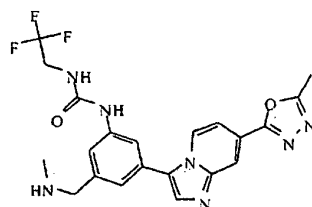
Preparación del compuesto



Se agitó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo A3.b como base libre (0,96 g, 2,94 mmol), el compuesto intermedio de ejemplo A7.d (1,3 g, 3,24 mmol), fosfato de potasio (1,37 g, 6,48 mmol) en dioxano (28 ml) y agua (7 ml) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) (215,5 mg, 0,295 mmol) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se calentó la mezcla de reacción a 65°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite que se enjuagó con DCM. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo (1,25 g) por fase normal (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK). Fase móvil (0,5% de NH₄OH, 93% de DCM, 7% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para proporcionar un compuesto intermedio que se cristalizó en acetonitrilo. Se filtró el precipitado, produciendo 307 mg (22%) del compuesto mostrado (PF = 208°C, DSC). F-24

Ejemplo B5

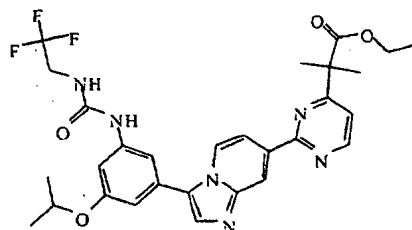
Preparación del compuesto



A temperatura ambiente, se añadió ácido trifluoroacético (1,015 ml, 13,18 mmol) a una solución del compuesto intermedio del ejemplo A8.f (300 mg, 0,536 mmoles) en DCM (4 ml). Se agitó la solución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la capa acuosa con DCM. Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo crudo por fase normal (SiOH irregular, 15-40 µm, 300 g, MERCK). Fase móvil (gradiente de 1% de NH₄OH, 87% de DCM, 13% de MeOH al 1% de NH₄OH, 85% de DCM, 15% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 98 mg (40%) del compuesto mostrado (PF = 186°C, DSC). F-25

Ejemplo B6

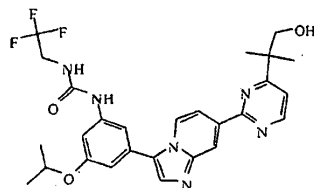
Preparación del compuesto



Se desgasificó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo A9.b (655 mg 2,86 mmol), del compuesto intermedio del ejemplo A10.b (1,5 g, 3,44 mmol), fosfato de potasio (1,21 g, 5,73 mmol) en dioxano (66 ml) y agua (15 ml) 3 veces usando el ciclo vacío/nitrógeno. A continuación, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) (104,8 mg, 0,143 mmol) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla de nuevo 3 veces usando el ciclo de vacío/nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con solución acuosa de NaHCO₃ al 10% y solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo (1,6 g) por fase normal (SiOH irregular, 20-45 µm, 450 g, MATREX). Fase móvil (0,5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente obteniéndose 700 mg (42%) del compuesto mostrado. F-26.

Ejemplo B7

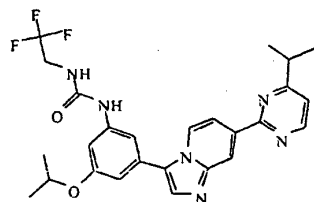
Preparación del compuesto



Se añadió gota a gota una solución del compuesto del Ejemplo B6 (F-26) (150 mg, 0,257 mmol) en THF (4 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (29,2 mg, 0,77 mmol) en THF (6 ml) enfriada previamente a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas dejando que la temperatura alcance la temperatura ambiente. A continuación, se hidrolizó sucesivamente con agua (29 µl), NaOH 3 N (58 µl) y agua (29 µl). Se repartió la mezcla entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo (170 mg) por fase normal (sílice Sunfire 5 µm, 150x30,0 mm). Fase móvil (gradiente de 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 1,3% de NH₄OH, 87% de DCM, 13% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 22 mg (15%) del compuesto mostrado. F-27

Ejemplo B8

Preparación del compuesto

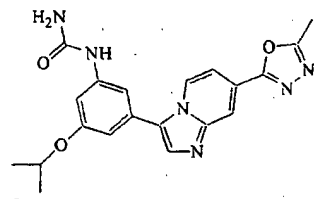


Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo B6 (F-26) (440 mg, 0,753 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (158 mg, 3,76 mmol) en dioxano (23,8 ml) y agua (2,7 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se añadió monohidrato de hidróxido litio adicional (158 mg, 3,76 mmol) y se agitó la mezcla durante 72 horas a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 3 N y se evaporó el disolvente, obteniéndose 700 mg de un compuesto que se utilizó en la siguiente etapa.

A una solución de este compuesto (350 mg, 0,377 mmol) y trietilamina (63 µl, 0,453 mmol) en 2-metil-2-propanol (7 ml), se le añadió difenilfosforil azida (85 µl, 0,396 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 24 horas. Luego, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se evaporó el disolvente 2-metil-2-propanol al vacío. Se diluyó el residuo con Et₂O. Se lavó la capa orgánica sucesivamente con NaOH 3 N (dos veces) y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo (760 mg) por fase normal (SiOH irregular, 15-40 µm, 30 g). Fase móvil (gradiente de 0% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0,5% de NH₄OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente produciendo 159 mg de una fracción impura. Se purificó luego esta fracción nuevamente por fase normal (sílice Sunfire, 5 µm, 150x30,0 mm). Fase móvil (gradiente de 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0,9% de NH₄OH, 91% de DCM, 9% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente produciendo 72 mg (37%) del compuesto mostrado (PF = 159°C, DSC). F-29

Ejemplo B9a

Preparación del compuesto



A temperatura ambiente, a una solución del compuesto intermedio del Ejemplo A11.c (1,45 g, 2,9 mmol, pureza del 70%) en THF (25 ml) se le añadió 4-nitrofenil clorofornato (0,65 g, 3,19 mmol). Se calentó luego una mezcla de reacción a 60°C

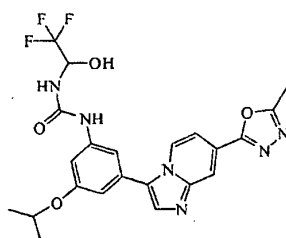
durante 5 horas. Luego, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió amoníaco (0,5 N en dioxano) (58,1 ml, 29,05 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche.

Se repitió el procedimiento experimental anterior otra vez en la misma cantidad del producto intermedio del ejemplo A11.c. A continuación, se combinaron las mezclas de reacción se mezclaron para la elaboración.

Se repartió la mezcla resultante entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por fase normal (SiOH irregular, 15-40 μm , 300 g, MERCK). Fase móvil (gradiente de 0% de NH_4OH , 96% de DCM, 4% de MeOH a 0,5% de NH_4OH , 94% de DCM, 6% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente obteniéndose 1,4 g (61%) del compuesto mostrado. F-31

Ejemplo B9b

Preparación del compuesto



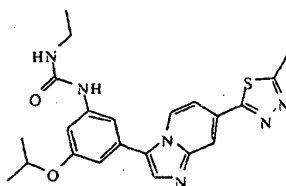
A temperatura ambiente, a una solución del compuesto del ejemplo B9.a (F-31) (0,325 g, 0,828 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió etil hemiacetal trifluoroacetaldehído (CAS: 433-27-2) (0,9 ml, 6,93 mmol), hidrato de trifluoroacetaldehído (75% en agua) (0,97 ml) y tamices moleculares 3Å (0,97 g). Después, se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 3 horas en un dispositivo microondas Biotage.

Se repitió el procedimiento experimental anterior cuatro veces en las mismas cantidades. Luego, se combinaron las mezclas de reacción para la elaboración.

Se filtró la mezcla resultante y se concentró. Se purificó el residuo (5,8 g) por fase normal (SiOH irregular, 15-40 μm , 300 g, MERCK). Fase móvil (0,5% de NH_4OH , 92% de DCM, 8% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente produciendo una fracción intermedia (2 g) que se cristalizó con acetonitrilo para producir 764 mg (47%) del compuesto mostrado (PF = 186°C, DSC). F-32

Ejemplo B10

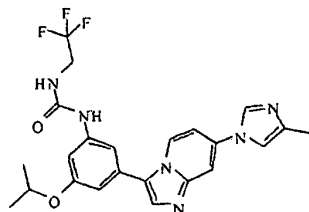
Preparación del compuesto



Se desgasificó una mezcla de 1-[3-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-etilurea (preparada de acuerdo con el compuesto intermedio del ejemplo A1.n; 500 mg, 1,43 mmol), 3-yodo-7-[5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il]imidazo [1,2-a]piridina (preparada de acuerdo con el Ejemplo A6; 442 mg, 1,29 mmol) y fosfato de potasio en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente con nitrógeno. Luego, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenodicloro paladio (II) (117 mg, 0,144 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se repartió entre agua y AcOEt. A continuación, se filtró a través una almohadilla de Celite. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró. Se purificó el material crudo (0,7 g) por fase normal (sílice Sunfire, 5 μm , 150x30,0 mm). Fase móvil (gradiente de 0,2% de NH_4OH , 98% de DCM, 2% de MeOH a 0,8% de NH_4OH , 92% de DCM, 8% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente produciendo 84 mg de una fracción intermedia que se cristalizó con Et_2O para producir después de filtración 54 mg (8%) del compuesto mostrado (PF = 206°C, DSC). F-23

Ejemplo B11

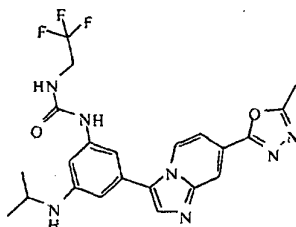
Preparación del compuesto



Se agitó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo A13.c (350 mg, 1,08 mmol), el compuesto intermedio del ejemplo A1.n (478 mg, 1,18 mmol), fosfato de potasio (504 mg, 2,37 mmol) en dioxano (6,8 ml) y agua (3,3 ml) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenodichloro paladio (II) (79 mg, 0,108 mmol) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 3,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua. Después, se añadió AcOEt y se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el (503 mg) por fase normal (sílice de estabilidad, 5 µm, 150x30,0 mm). Fase móvil (gradiente de 0,4% de NH₄OH, 96% de DCM, 4% de MeOH a 1,4% de NH₄OH, 86% de DCM, 14% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para producir una fracción intermedia (200 mg), que no era lo suficientemente pura (incluso después de la recrystalización). Por lo tanto, se purificó esta fracción de nuevo por cromatografía de fluido supercrítico no quiral (CYANO, 6 µm, 150x21, 2mm). Fase móvil (0,3% de isopropilamina, 88% de CO₂, 12% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para proporcionar 101 mg (19%) del compuesto mostrado (PF = 243°C, DSC). F-28

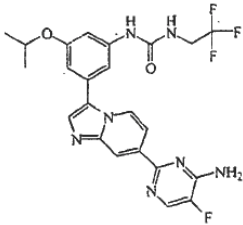
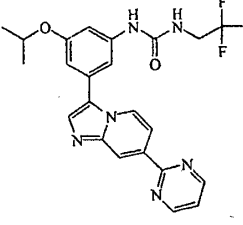
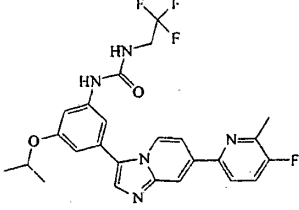
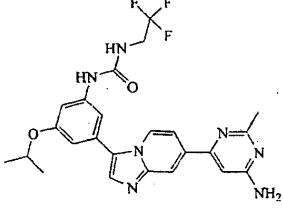
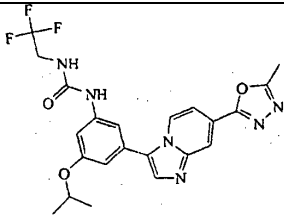
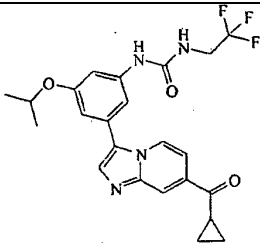
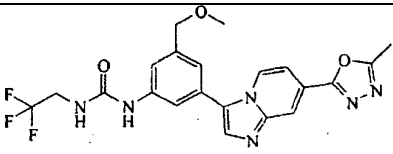
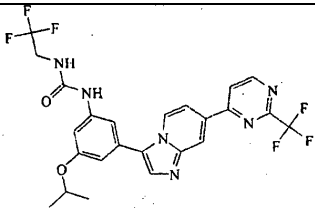
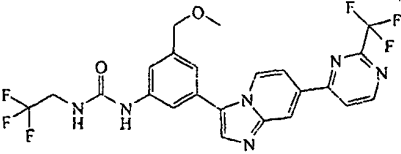
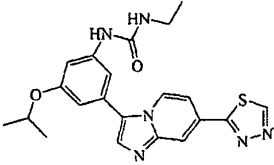
Ejemplo B12

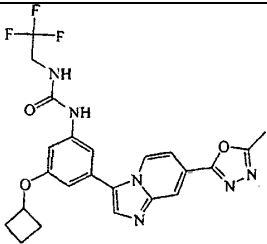
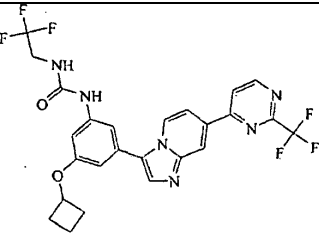
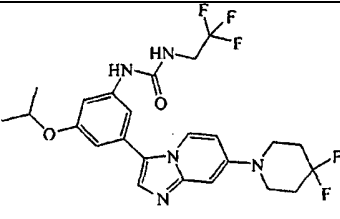
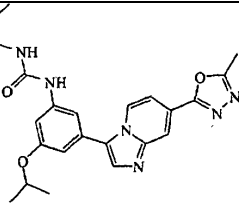
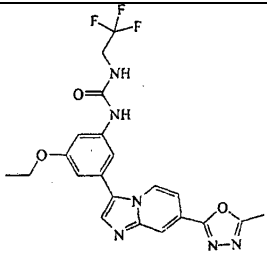
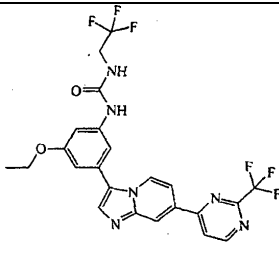
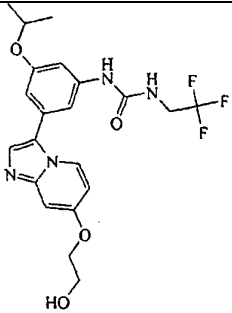
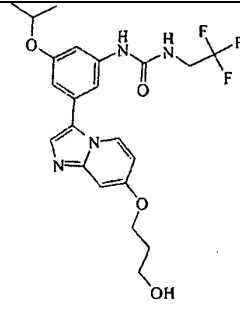
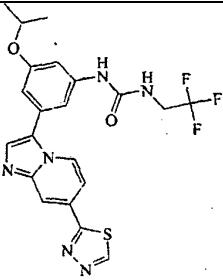
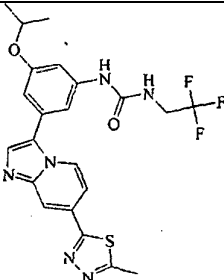
Preparación del compuesto

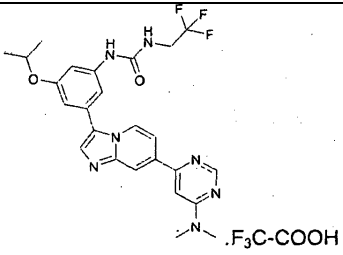
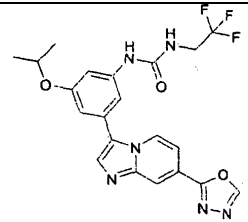
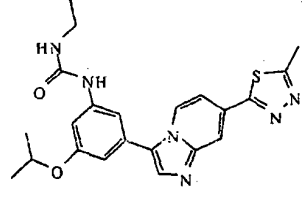
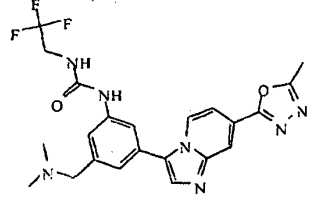
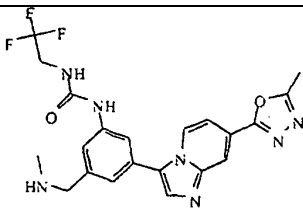
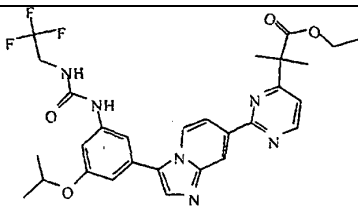
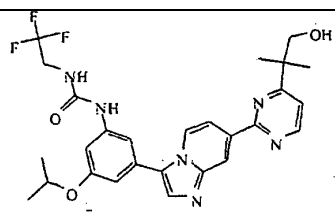
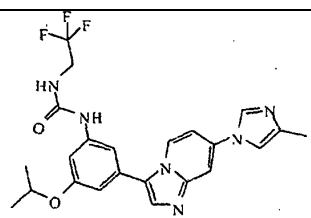
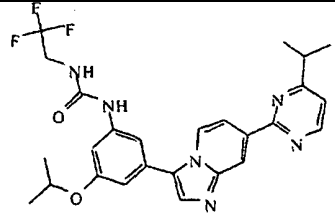
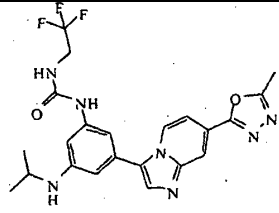


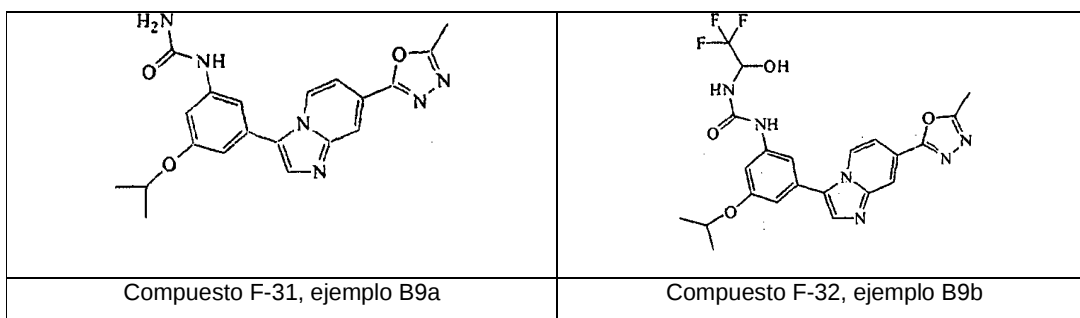
Se agitó una mezcla del compuesto intermedio del Ejemplo A3.b (487 mg, 1,5 mmol), el compuesto intermedio del ejemplo A12.f (600 mg, 1,5 mmol), fosfato de potasio (636 mg, 3 mmol) en dioxano (36 ml) y agua (18 ml) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Después de 10 minutos, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) (122 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo-agua. Después, se añadió AcOEt y se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo (940 mg) por fase normal (SiOH esférico, 10 µm, 60 g, PharmPrep, MERCK). Fase móvil (0,6% de NH₄OH, 94% de DCM, 6% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para proporcionar una fracción intermedia (404 mg) que no era lo suficientemente pura. Por lo tanto, se purificó esta fracción de nuevo por fase inversa (X-Puente-C18, 5 µm, 30 * 150 mm). Fase móvil (gradiente de 50% de NH₄HCO₃ (0,5%), 50% de MeOH a 0% de NH₄HCO₃ (0,5%), 100% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente para proporcionar una fracción intermedia (404 mg) que se cristalizó con acetonitrilo para producir, después de la filtración, 251 mg (35%) del compuesto mostrado (PF = 178°C, DSC). F-30

Tabla F

	
Compuesto F-1, ejemplo B-1	Compuesto F-2, ejemplo B-1, p.f. = 219,08°C
	
Compuesto F-3, ejemplo B-1	Compuesto F-4, ejemplo B-1
	
Compuesto F-5, ejemplo B2a, p.f. 223,73 °C	Compuesto F-6, ejemplo B2a, p.f. 190,61 °C
	
Compuesto F-7, ejemplo B2a, p.f. 232 °C	Compuesto F-8, ejemplo B2a, p.f. 211,08 °C
	
Compuesto F-9, ejemplo B2a	Compuesto F-10, ejemplo B2a, p.f. 120,98 °C

	
Compuesto F-11, ejemplo B2a, p.f. 217,32 °C	Compuesto F-12, ejemplo B2a, p.f. 216,89 °C
	
Compuesto F-13, ejemplo B2a, p.f. 218,75 °C	Compuesto F-14, ejemplo B2a
	
Compuesto F-15, ejemplo B2b.1, p.f. 234,76 °C	Compuesto F-16, ejemplo B2b.1, p.f. 241,43 °C
	
Compuesto F-17, ejemplo B3, p.f. 185,42 °C	Compuesto F-18, ejemplo B3, p.f. 186,92 °C
 .HCl	 .HCl
Compuesto F-19, ejemplo B2b.2	Compuesto F-20, ejemplo B2b.2

 Compuesto F-21, ejemplo B2b.2	 Compuesto F-22, ejemplo B2b.2
 Compuesto F-23, ejemplo B10	 Compuesto F-24, ejemplo B4
 Compuesto F-25, ejemplo B5	 Compuesto F-26, ejemplo B6
 Compuesto F-27, ejemplo B7	 Compuesto F-28, ejemplo B11
 Compuesto F-29, ejemplo B8	 Compuesto F-30, ejemplo B12



Parte analítica

LCMS

Procedimiento general de LCMS

La medición de LC se realizó usando un sistema UPLC (Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento) Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un muestreador automático, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna como especificada en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. Se lleva el flujo de la columna a un detector MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de cuadrupolo triple de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

LCMS - Procedimiento

Además del procedimiento general: Se llevó a cabo la UPLC en fase reversa en un Waters Acquity BEH (híbrido puenteado de etilsiloxano/sílice) columna C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM / 5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para correr una condición de gradiente de 90% de A y 10% de B (mantenido durante 0,5 minutos) hasta 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, mantenido durante 2 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenido durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. Los voltajes de cono fueron 20, 30, 45, 60 V para el modo de ionización positivo. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo de 100 a 1000 en 0,2 segundos utilizando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Tabla 2: Datos analíticos - Tiempo de retención (R_t en minutos) y pico (MH)⁺

Compuesto No.	R_t	$[M+H]^+$
F-1	3,44	504
F-3	4,03	501
F-4	3,19	500
F-9	3,62	525
F-14	3,42	449
F-24	2,45	474
F-25	2,25	460
F-27	3,61	543
F-29	4,19	513
F-32	3,15	491
F-23	3,13	437
F-28	3,27	473
F-30	3,18	474

Sistema analítico de LC-MS y descripción del método

Los ejemplos siguientes se caracterizaron por cromatografía líquida y espectrometría de masas utilizando los sistemas y las condiciones de funcionamiento que se exponen a continuación. Cuando están presentes átomos con diferentes isótopos y

una sola masa citada, la masa citada para el compuesto es la masa de un solo isótopo (es decir ³⁵Cl; ⁷⁹Br etc.). Se utilizaron varios sistemas, como se describe a continuación, y éstos estaban equipados con, y se programaron para funcionar bajo condiciones de funcionamiento muy similares. Las condiciones de operación utilizadas también se describen a continuación.

5 Sistema de LC-MS Agilent 1200SL-6140 - RAPID:

Sistema HPLC: Agilent 1200 serie SL
 Detector de espectrometría de masas: Agilent 6140 solo cuadrupolo
 Segundo Detector: Agilent 1200 MWD SL

10

BASIC-RR01

Eluyente A: 95:5 NH₄HCO₃ 10 mM + NH₄OH:CH₃CN (pH = 9,2)
 Eluyente B: CH₃CN
 15 Gradiente: 5-95% de eluyente B durante 1,1 minutos
 Flujo: 0,9 ml/min
 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18; 1,7 µ; 2,1x50 mm
 Columna T: 50°C

20

Condiciones de operación de MS de Agilent:

Voltaje capilar: 3000 V en ES pos (2700 V en ES Neg)
 Fragmentador/Ganancia: 190 en ES pos (160 en ES neg)
 25 Ganancia: 1
 Flujo del gas de secado: 12,0 L/min
 Temperatura del gas: 345°C
 Presión del nebulizador: 4,14 bar (60 psig)
 Intervalo de barrido: 125-800 amu
 30 Modo de ionización: Conmutación positivo-negativo de electroaspersión

F-19	MS: [M+H] ⁺ 477
F-20	MS: [M+H] ⁺ 491
F-22	MS: [M+H] ⁺ 461
F-21	MS: [M+H] ⁺ 514

Sistema de LC-MS de purificación dirigida a la masa

35

La LC-MS preparativa es un método estándar y efectivo usado para la purificación de pequeñas moléculas orgánicas tales como los compuestos descritos en el presente documento. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) puede variarse para proporcionar una mejor separación de los materiales crudos y una mejor detección de las muestras por MS. La optimización del método de LC preparativa de gradiente implicará diferentes columnas, eluyentes y modificadores volátiles, y gradientes. Existen métodos bien conocidos en la técnica para la optimización de los métodos de LC-MS preparativa y luego su utilización para purificar compuestos. Tal métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6 (2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5 (3); 322-9.

40

45

A continuación se describe uno de tales sistemas para la purificación de compuestos a través de LC-MS preparativa, aunque un experto en la materia se dará cuenta que se podrían utilizar sistemas y métodos alternativos a los descritos. En particular, los métodos basados en LC preparativa de fase normal pueden ser utilizados en lugar de los métodos en fase inversa descritos aquí. La mayoría de los sistemas de LC-MS preparativa utilizan LC de fase inversa y modificadores de ácidos volátiles, ya que el enfoque es muy efectivo para la purificación de moléculas pequeñas y porque los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masas de electroaspersión de iones positivos. Alternativamente se podrían emplear otras soluciones cromatográficas, por ejemplo, LC de fase normal, alternativamente una fase móvil regulada, modificadores básicos etc., como se expone en los métodos analíticos descritos anteriormente, para purificar el compuestos.

50

Descripción del sistema de LC-MS preparativa:

55

Sistema FractionLynx de Waters:

• Hardware:

- 2767 Automuestreador de doble bucle/colector de fracciones
2525 Bomba preparativa
CFO (organizador de fluidos en la columna) para selección de la columna
5 RMA (administrador de reactivos de Waters) como bomba de compensación
Espectrómetro de masas Waters ZQ
Detector de arreglo de fotodiodos Waters 2996
Espectrómetro de masas Waters ZQ
- 10 • Software:

Masslynx 4.1
- 15 • Condiciones de operación del MS de Waters:

Voltaje capilar: 3,5 kV (3,2 kV en ES negativo)
Voltaje de cono: 25 V
Temperatura de la fuente: 120°C
Multiplicador: 500 V
20 Intervalo de barrido: 125-800 amu
Modo de ionización: Electroaspersión positiva o Electroaspersión negativa
- Sistema preparativo LC-MS Agilent 1100:
- 25 • Hardware:

Automuestreador: serie 1100 "prepALS"
Bomba: serie 1100 "PrepPump" para gradiente de flujo preparativo y serie 1100
"QuatPump" para el modificador de bombeo en flujo preparativo
30 Detector de UV: 1100 serie "MWD" Detector de múltiples longitudes de onda
MS detector: serie 1100 "LC-MSD VL"
Colector de fracciones: 2 x "Prep-FC"
Bomba de preparación: "Waters RMA"
Divisor activo Agilent
- 35 • Software:

Chemstation: Chem32
- 40 • Condiciones de operación del MS de Agilent:

Voltaje capilar: 400 V (3500 V en ES negativo)
Fragmentador/ganancia: 150/1
45 Flujo de gas de secado: 13,0 L/min
Temperatura del gas: 350°C
Presión del nebulizador: 3,45 bar (50 psig)
Intervalo de barrido: 125-800 amu
Modo de ionización: Electroaspersión positiva o Electroaspersión negativa
- 50 • Columnas:

1. Cromatografía a pH bajo:

Phenomenex Sinergia MAX-RP, 10 µ, 100 x 21,2 mm
55 (se usó alternativamente Thermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar, 5 µ, 100 x 21,2 mm para los compuestos más polares)
2. Cromatografía a pH alto:
- 60 Waters XBridge C18 5 µ 100 x 19 mm
(se usó alternativamente Phenomenex Gemini, 5 µ, 100 x 21,2 mm)

• Eluyentes:

1. Cromatografía F.A. a pH bajo:

Disolvente A: H₂O + 0,1% de ácido fórmico, pH~2.3
 Disolvente B: CH₃CN + 0.1% de ácido fórmico
 Disolvente C: CH₃OH + 0,1% de ácido fórmico

2. Cromatografía TFA a pH bajo:

Disolvente A: H₂O + 0,1% de TFA, pH~1.5
 Disolvente B: CH₃CN + 0,1% de TFA
 Disolvente C: CH₃OH + 0,1 de TFA

3. Cromatografía a pH alto:

Disolvente A: H₂O + NH₄HCO₃ 10 mM + NH₄OH, pH = 9,2
 Disolvente B: CH₃CN
 Disolvente B: CH₃OH

4. Disolvente de compensación:

MeOH + 0,2% de ácido fórmico (para todo tipo de cromatografía)

• Métodos:

De acuerdo con las trazas analíticas se escogió el tipo de cromatografía preparativa más apropiada. Una rutina típica fue correr una LC-MS analítica usando el tipo de cromatografía (pH bajo o alto) más adecuado para la estructura del compuesto. Una vez que la traza analítica mostró una buena cromatografía, se escogió un método preparativo adecuado del mismo tipo. Las condiciones de funcionamiento típicas tanto para métodos de cromatografía de pH alto y bajo fueron:

Caudal: 24 ml / min

Gradiente: En general todos los gradientes tuvieron una etapa inicial de 0,4 min con 95% de A + 5% de B (o C). Luego, de acuerdo con las trazas analíticas, se escogió un gradiente de 3,6 min con el fin de lograr una buena separación (por ejemplo, de 5% a 50% de B para compuestos de retención temprana; de 35% a 80% de B para los compuestos de retención medio, etc.)

Lavado: la etapa de lavado de 1,2 minutos se realizó al final del gradiente

Reequilibrio: se corrió una etapa de reequilibrio de 2,1 minutos para preparar el sistema para la próxima corrida

Caudal de compensación: 1 ml / min

• Solvente:

Todos los compuestos se disolvieron habitualmente en 100% de MeOH o 100% de DMSO

A partir de la información proporcionada alguien experto en la técnica podría purificar los compuestos descritos en el presente documento por LC-MS preparativa.

Datos de RMN

Compuesto F-19

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9.81 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.52 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.94 (1H, dd), 7.33 (1 H, s), 7.26 (1 H, t), 7.00 (1 H, t), 6.87 (1H, s), 4.72-4.60 (1H, m), 3.99-3.90 (2H, m), 1.32 (6H, d).

compuesto F-20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9.35 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.34 (1H, s), 7.27 (1 H, t), 7.07 (1H, t), 6.87 (1H, s), 4.72-4.59 (1 H, m), 3.99-3.90 (2H, m), 2.87 (3H, s), 1.32 (6H, d).

compuesto F-21

¹H RMN (DMSO-d₆) 9.04 (1H, br s), 8.78 (1H, d), 8.67 (1H, 2), 8.65 (1H, s), 8.20 (1H, br s), 8.02 (1 H, d), 7.44 (1 H, s), 7.36 (1 H, s), 7.18 (1 H, m), 6.94 (1 H, d), 6.86 (1 H, m), 4.66 (1H, m), 3.94 (2H, m), 3.23 (6H, s), 1.32 (6H, d)

compuesto F-22

¹H RMN (DMSO-d₆) 9.43 (1H, s), 9.32 (1H, br s), 8.74 (1H, d), 8.27 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.55 (1 H, dd), 7.30-7.25 (3H, m), 6.80 (1H, s), 4.66 (1 H, m), 3.92 (2H, m), 1.31 (6H, d)

compuesto F-26

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 - 9.01 (2H, m), 8.69 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.57 (1H, s), 7.83 - 7.96 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.22 (2H, m), 6.86 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.81 (1H, s), 4.66 (1H, q, J = 6.1 Hz), 4.14 (2H, qt, J = 7.1 Hz), 3.86 - 4.00 (2H, m), 1.61 (6H, s), 1.31 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Compuesto F-27

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.69 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.62 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.89 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.24 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.89 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.81 (1 H, s), 4.78 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 4.67 (1H, qt, J = 6.1 Hz), 3.87 - 4.00 (2H, m), 3.66 (2H, d, J = 6.1 Hz), 1.34 (6H, s), 1.31 (6H, d, J = 6.1 Hz).

Compuesto F-31

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 - 8.76 (2H, m), 8.17 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 1.5, 7.6 Hz), 7.22 (1H, s), 7.19 (1H, s), 6.75 (1H, s), 5.95 (2H, s), 4.64 (1 H, qt, J = 6.1 Hz), 2.62 (3H, s), 1.25 - 1.34 (6H, d, J = 6.1 Hz).

Ensayos biológicos

Ensayos de actividad inhibidora de FGFR3, VEGFR2 y PDGFR quinasa *in vitro*

Las enzimas (de Upstate), preparadas a una concentración final de 2x, se incubaron con los compuestos de ensayo, el sustrato Flt3 biotinilado (biotina-VASSDNEYFYVDF) (Cell Signalling Technology Inc.) y ATP en el regulador de ensayo apropiado (Tabla 1). Se dejó proceder la reacción durante 3 horas (FGFR3), 1 hora (VEGFR2, PDGFR-beta) a temperatura ambiente en un agitador de placas a 700 rpm antes de ser detenida con EDTA 35 mM, pH 8 (FGFR3, VEGFR2) o EDTA 55 mM, pH 8 (PDGFR-beta). Se añadió luego mezcla de detección de 5x (HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,1% de BSA, Eu-anti-PY 11,34 nM (PY20) (Perkin-Elmer) SA-XL665 74 nM (Cisbio) para FGFR3, HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,1% de BSA, Eu-anti-PY 11,34 nM (PY20), SA-XL665 187,5 nM para VEGFR2 y HEPES 50 mM, pH 7,5, 0,1% de BSA, Eu-anti-PY 11,34 nM (PT66) (Perkin-Elmer), SA-XL665 375 nM (Cisbio) para PDGFR-beta), a cada pozo y se selló la placa y se incubó a temperatura ambiente durante una hora en un agitador de placas a 700 rpm. Se leyó luego la placa en un lector de placas Packard Fusion o un Pherastar BMG ambos en el modo TRF.

Tabla 1: Condiciones de ensayo finales para FGFR3, VEGFR2 y ensayos PDGFR-beta

Enzima	Regulador de ensayo 1x	Concentración del sustrato Flt3	Concentración de ATP
FGFR3	A	0,125 μM	8 μM
VEGFR2	B	0,5 μM	0.5 μM
PDGFR-beta	C	1 μM	70 μM

Los reguladores del ensayo de quinasa fueron:

A: HEPES 50 mM, pH 7,5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, 0,01% de Triton X-100

B: HEPES 50 mM, pH 7,5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, 0,01% de Triton X-100, ortovanadato de sodio 0,1 mM

C: HEPES 20 mM, pH 7,5, MnCl₂ 10 mM, 0,01% de Triton X-100, DTT 1 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM

Los datos de FGFR3 y VEGFR2 para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A.

Ensayos de actividad inhibidora quinasa de FGFR1, FGFR2, FGFR4, VEGFR1 y VEGFR3 *in vitro*

La actividad inhibidora frente a FGFR1, FGFR2, FGFR4, VEGFR1 y VEGFR3 se puede determinar en Upstate Discovery Ltd. Las enzimas se preparan a una concentración final 10x en regulador de enzima (MOPS 20 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM,

0,1% de B-mercaptoetanol, 0,01% de Brij-35, 5% de glicerol, 1 mg/ml de BSA). Se incuban luego las enzimas en regulador de ensayo con diversos sustratos y ^{33}P -ATP (~ 500 cpm/pmol) como se describe en la tabla.

5 La reacción se inicia mediante la adición de Mg/ATP. Se deja que la reacción proceda durante 40 minutos a temperatura ambiente antes de ser detenida con 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se transfieren diez μl de la mezcla de reacción ya sea a un FiltermatA o un Filtermat P30 y se lavó tres veces en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de ser secado para el recuento de centelleo.

10 Los compuestos se ensayaron a las concentraciones de los reactivos de ensayo como se detalla a continuación por duplicado contra todas las quinasas y se calcula el porcentaje de actividad comparado con el control. Cuando la inhibición es alta se puede determinar un IC_{50} .

Enzima	Regulador de ensayo	Sustrato	Concentración de ATP (μM)
FGFR1	A	KKKSPGEYVNIEFG 250 μM	200 μM
FGFR2	B	0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1	90 μM
FGFR4	C	0,1 mg/ml de poli(Glu, Tyr) 4:1	155 μM
VEGFR1	A	KKKSPGEYVNIEFG 250 μM	200 μM
VEGFR3	A	GGEETEEYFELVKKKK 500 μM	200 μM
Regulador A de la enzima: MOPS 8 mM, pH 7,0, EDTA 0,2 mM, acetato de Mg 10 mM □			
Regulador B de la enzima: MOPS 8 mM, pH 7,0, EDTA 0,2 mM, MnCl_2 2,5 mM, acetato de Mg 10 mM			
Regulador C de la enzima: MOPS 8 mM, pH 7,0, EDTA 0,2 mM, MnCl_2 10 mM, acetato de Mg 10 mM			

Método ELISA pERK con base en células

15 Se sembraron células de mieloma múltiple LP-1 o JIM-1 en placas de 96 pozos a razón de 1×10^6 células/ml en 200 μl por pozo en medio libre de suero. Se sembraron células HUVEC a razón de $2,5 \times 10^5$ células/ml y se dejaron recuperar durante 24 horas antes de la transferencia a un medio libre de suero. Se incubaron las células durante 16 horas a 37°C antes de la adición de un compuesto de ensayo durante 30 minutos. Se administraron los compuestos de prueba a una concentración final de DMSO de 0,1%. Después de esta incubación durante 30 minutos se añadió una mezcla de FGF-1/heparina (FGF-1 a una concentración final de 100 ng/ml y heparina a razón de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) o VEGF¹⁶⁵ (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) a cada uno de los pozos durante 5 minutos adicionales. Se retiró el medio y se añadieron 50 μl de regulador de lisis para ERK ELISA (R and D Systems DuoSet ELISA para pERK y, ERK total # DYK-1940E, DYK-1018E). Se prepararon placas y estándares de ELISA de acuerdo con los protocolos DuoSet estándar y las cantidades relativas de pERK hasta un ERK total en cada muestra calculado de acuerdo con la curva estándar.

En particular, los compuestos de la invención se ensayaron contra la línea celular LP-1 (DSMZ No.: ACC 41) derivada de mieloma múltiple humano.

30 Ensayos de selectividad basados en células HUVEC

35 Se sembraron las células HUVEC en placas de 6 pozos a razón de 1×10^6 células/pozo y se dejaron recuperar durante 24 h. Se transfieren a un medio libre de suero durante 16 horas antes del tratamiento con compuesto de prueba durante 30 minutos en 0,1% final de DMSO. Después de incubación del compuesto se añaden FGF-1 (100 ng/ml) y heparina (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) o VEGF¹⁶⁵ (100 ng/ml) durante 5 minutos. Se remueve el medio, se lavan las células con PBS enfriado con hielo y se lisan en 100 μl de regulador de lisis TG (Tris 20 mM, NaCl 130 mM, 1% de Triton-X-100, 10% de glicerol, inhibidores de proteasa y fosfatasa, pH 7,5). Se elaboran las muestras que contienen cantidades equivalentes de proteína con regulador de muestra LDS y se corren en SDS PAGE seguido de transferencia tipo Western para una cantidad de objetivos de rutas de VEGFR y FGFR secuencia abajo incluyendo fosfo-FGFR3, fosfo-VEGFR2 y fosfo-ERK1/2. La transferencia tipo Western puede ser luego analizada mediante inspección visual o densitometría.

Ensayos de proliferación con células Ba/F3-TEL-FGFR3 & Ba/F3 (tipo silvestre)

45 Se sembraron en placa las células Ba/F3-TEL-FGFR3 establemente transfectadas en placas de cultivo de tejidos negras de 96 pozos con fondo transparentes en medio RPMI que contenía 10% de FBS y 0,25 mg/ml de G418 con una densidad de 5×10^3 células/pozo (200 μl por pozo). Las células originales Ba/F3 de tipo silvestre (DSMZ No.: ACC 300) se sembraron en placas de cultivo de tejido negras de 96 pozos con fondos transparentes en medio RPMI que contenía 10% de FBS y 2 ng/ml de IL-3 de ratón (R & D Systems) hasta una densidad de $2,5 \times 10^3$ células/pozo (200 μl por pozo). Se colocaron las placas en una incubadora durante la noche antes de la adición de los compuestos al siguiente día. Las diluciones de los compuestos se hicieron en DMSO a partir de 10 mM y se diluyeron en los pozos para producir una concentración final de DMSO de 0,1% en el ensayo. Se dejaron los compuestos en las células durante 72 horas antes de remover las placas de la incubadora y se añadieron 20 μl de Alamar Blue^{MR} (Biosource) a cada pozo. Se colocaron las placas en la incubadora

durante 4-6 horas antes de la lectura de las placas a 535 nm (excitación) / 590 nm (emisión) en un lector de placas Fusion (Packard). Cuando la inhibición es alta, se puede determinar una IC₅₀.

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A.

Tabla A

Compuesto No.	IC50 de FGFR3 (μM) o % I	IC50 de VEGFR2 (μM) o % I	Proliferación de BaF3 de tipo silvestre (μM)	Proliferación de BaF3-TEL-FGFR3 (μM)
F-1	0,00720	1,35	42,0% a 10,0μM	0,12
F-2	0,0144	1,14	33,0% a 10,0μM	0,17
F-5	0,0154	0,635	59,0% a 10,0μM	0,22
F-19	0,00247	0,092	0,000% a 1,00μM	0,042
F-15	0,0250	0,340	23,0% a 10,0μM	0,37
F-7	0,0180	0,170	0,000% a 10,0μM	0,35
F-6	0,00120	0,0740	5,6	0,031
F-8	0,0340	1,20	2	0,17
F-13	0,0610	55,0% a 3 μM	3,2	0,82
F-17	0,0170	0,510	0,000% a 10,0μM	0,5
F-16	0,0270	0,400	32,0% a 10,0μM	0,47
F-20	0,000960	0,0290	0,000% a 3,00μM	0,009
F-18	0,0200	0,670	54,0% a 10,0μM	0,44
F-10	0,0130	0,360	34,0% a 10,0μM	0,23
F-11	0,0460	59,0% a 1 μM	14,0% a 10,0μM	0,52
F-9	0,00930	0,0570	17,0% a 3,00μM	0,24
F-12	60,0% a 0,3 μM	2,20		
F-3	0,00870	0,480	8	0,33
F-4	45,0% a 0,003	0,100	5,00% a 10,0μM	50,0% a 0,100μM
F-22	0,041	1,1	19,0% a 10,0μM	1,3
F-14	0,20	2,6	-	-
F-21	0,012	0,79	2,3	0,24
F-24	-	2,8	-	-
F-25	0,46	1,7	-	-
F-27	0,042	1,2	50% a 3,00 μM	1,58
F-29	0,092	53% a 10 μM	3,98	3,16
F-32	-	1,2	-	-
F-23	0,004	0,087	5% a 10,00 μM	0,05
F-28	0,0016	0,077	73% a 10,00 μM	0,1
F-30	0,17	5,8	-	-

Modelos *in vivo* de hipertensión

Existen una cantidad de modelos animales para medir los efectos hipertensivos potenciales de inhibidores de molécula pequeña. Se pueden clasificar en dos tipos principales; mediciones indirectas y directas. El método indirecto más común es la técnica de esfigmomanómetro. Tales métodos tienen la ventaja de ser no invasivos y por lo tanto se pueden aplicar a un grupo más grande de animales de experimentación, aunque el proceso sólo permite el muestreo intermitente de la presión arterial y requiere contener al animal de alguna manera. La aplicación de la restricción puede estresar al animal y los medios que cambian la presión arterial que pueden atribuirse a un efecto farmacéutico específico pueden ser difíciles de captar.

Las metodologías directas incluyen aquellas que hacen uso de la tecnología de telemetría de radio o a través de catéteres permanentes conectados a transductores montados externamente. Estos métodos requieren un alto nivel de conocimientos técnicos para la cirugía inicial involucrada en la implantación y los costes involucrados son altos. Sin embargo, una ventaja clave es que permiten un monitoreo continuo de la presión arterial sin restricciones durante el período de tiempo del experimento. Estos métodos son revisados en Kurz y colaboradores (2005), Hypertension. 45, 299-310.

Actividad de hERG

La actividad del compuesto de fórmula (I) contra el canal iónico de K⁺ de hERG se puede determinar usando el ensayo descrito en el artículo de M.H. Bridgland-Taylor y colaboradores, *Journal of Pharmacological y Toxicological Methods*, 54 (2006), 189-199. Este ensayo de detección de hERG IonWorks^{MR} HT se realiza comercialmente a través de Upstate (Millipore) usando la línea celular hERG-CHO PreciSION^{MR}.

Determinación de la potencia contra el citocromo P450

La potencia del compuesto de fórmula (I) contra las enzimas del citocromo P450 (CYP450) 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 y 2D6 se pueden determinar utilizando los kits de detección de CYP450 Pan Vera Vivid disponibles a través de Invitrogen (Paisley, RU). Los CYP450 se suministran en forma de baculosomas que contienen el CYP450 y NADPH reductasa y los sustratos utilizados son los sustratos Vivid fluorescentes. Las mezclas de reacción finales son las siguientes:

1A2

Fosfato de potasio 100 mM, pH 8, 1% de acetonitrilo, sustrato azul intenso 1A2 2 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 4 nM 1A2, glucosa-6-fosfato 2,66 mM, 0,32 U / ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

2C9

Fosfato de potasio 50 mM, pH 8, 1% de acetonitrilo, sustrato verde intenso 2 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 8 nM 2C9, glucosa-6-fosfato 2,66 mM, 0,32 U / ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

2C19

Fosfato de potasio 50 mM, pH 8, 1% de acetonitrilo, sustrato azul intenso 8 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 4 nM 2C19, glucosa-6-fosfato 2,66 mM, 0,32 U / ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

3A4

Fosfato de potasio 100 mM, pH 8, 1% de acetonitrilo, sustrato azul intenso 3A4 10 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 2,5 nM 3A4, glucosa-6-fosfato 2,66 mM, 0,32 U / ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

2D6

Fosfato de potasio 100 mM, pH 8, 1% de acetonitrilo, sustrato azul intenso 5 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 16 nM 2D6, glucosa-6-fosfato 2,66 mM, 0,32 U / ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

La fluorescencia se monitorea durante 20 minutos a intervalos de 30 segundos en un lector de placas de fluorescencia Molecular Devices Gemini. Las longitudes de onda de excitación y emisión son 390 nm y 460 nm para 1A2, 2C19 y 3A4, 390 nm y 485 nm para 2D6 y 485 nm y 530 nm para 2C9. Las velocidades iniciales se determinaron a partir de curvas de progreso.

El compuesto de ensayo se elabora en metanol o acetonitrilo y se prueba contra las CYP450 a una concentración de 10 µM.

Ensayo de Ba/F3-Flt3

Ba/F3, una línea de células pro-B dependiente de interleuquina-3 de murino es cada vez más popular como un sistema modelo para evaluar tanto la potencia como la señalización secuencia abajo de oncogenes de quinasa, y la capacidad de los inhibidores de quinasa de molécula pequeña para bloquear la actividad quinasa. Facilitado por sus propiedades de crecimiento, las células Ba/F3 han sido adaptadas recientemente para formatos de ensayo de alto rendimiento para la caracterización de compuestos. Además, varios enfoques publicados muestran que es prometedor en la predicción de resistencia a inhibidores de quinasa de molécula pequeña provocada por mutaciones puntuales que interfieren con la unión del inhibidor (células Ba/F3 y su uso en el descubrimiento de fármacos de quinasa; Markus Warmuth, Sungjoon Kim, Xiang-ju Gu, Gang Xia y Francisco Adria'n; *Curr. Opin. Oncol* 19: 55-60).

Procedimiento:

Se sembraron en placa células Ba/F3-Flt3 (cultivadas en RPMI-1640 libre de rojo fenol, 10% de FCS y 50 µg/ml de gentamicina a 37°C y 5% de CO₂) con una densidad de 10.000 células en un volumen total de 180 µl de medio en una placa negra de 96 pozos estéril tratada con TC (Corning). Después de 24 horas, se añadieron fármacos en diferentes diluciones hasta un volumen final de 200 µl y una concentración final de DMSO de 0,2% antes de la incubación a 37°C, y 5% de CO₂.

Después de 24 h, se añadieron a cada pozo 40 µl de solución Alamar azul (Aldrich) y se incubaron adicionalmente las células durante 4 horas a 37°C. Se midió la fluorescencia (excitación 544, emisión 590 nm) utilizando un lector de fluorescencia (Labsystems) y se calcularon los IC₅₀.

En la condición que contiene IL3, se añadieron 10 ng/ml de IL3 de murino (PeproTech) durante la incubación del compuesto.

Los datos para el ensayo de Ba/F3-Flt3 para los compuestos de la invención se proporcionan en la Tabla B.

5 Ensayo celular EB1

10 El ensayo Eb1 Comet se basa en la detección de la proteína Eb1 en el extremo positivo de los microtúbulos de polimerización (Mimori-Kiyosue, 2000) mediante inmunofluorescencia indirecta. La interrupción de la dinámica de los microtúbulos a través de la despolimerización o estabilización resulta en una deslocalización de Eb1 de los extremos de los microtúbulos en crecimiento y esto se visualiza por la desaparición de Eb1 que contiene focos citoplasmáticos.

15 Brevemente, las células PC3 de cáncer de próstata humanas obtenidas de la American Type Culture Collection se cultivaron en placas de 96 pozos (Greiner, cat. No. 655090) en medio F12 de HAM según lo recomendado por el proveedor (ATCC). Se trataron las células durante 1 hora a 37°C con compuestos disueltos en DMSO (concentración final de DMSO 0,6%). Se removió luego el medio de cultivo mediante aspiración y se fijaron las células mediante la adición de metanol frío (-20°C). Después de unos 15 minutos de incubación a -20°C, se lavaron las células dos veces con DPBS (Gibco) que contiene 0,5% de Triton X-100. Se añadió anticuerpo Eb1 de ratón (BD Transduction Laboratories, cat. No. 610534) a las células (dilución 1/250 en DPBS que contenía 1% de BSA) y se incubaron durante la noche a temperatura ambiente. Se removió luego el anticuerpo y se lavaron las células dos veces con DPBS, 0,5% de Triton X-100. Luego, se añadió anticuerpo antirratón de cabra conjugado con tinte fluorescente Alexa 488 (Molecular Probes) a una dilución 1/500 en DPBS, 1% de BSA y se incubó durante 1 hora a 37°C. Se lavaron las células dos veces con DPBS, 0,5% de Triton X-100 y luego DPBS que contenía 0,5% de Triton X-100 y se añadió 1/5000 de Hoechst 33342 (Molecular Probes). Se llevó a cabo la visualización de focos de Eb1 mediante microscopía utilizando IN Cell Analyser 1000 (Amersham Biosciences) utilizando un objetivo 20X. La interrupción de los microtúbulos que depende del compuesto se determinó visualmente por la desaparición en focos de Eb1. Se determinó la concentración activa más baja (LAC) como la concentración, donde los focos de Eb1 estaban ausentes en al menos 50% de las células tratadas. Aquí se expresan los efectos de los compuestos de ensayo como pLAC (el valor del log negativo del valor de LAC)

30 Los datos del ensayo celular EB1 para los compuestos de la invención se proporcionan en la Tabla B.

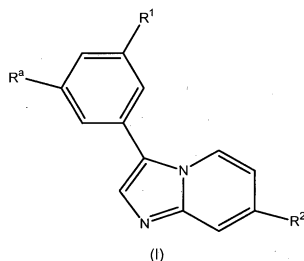
Compuesto No.	Eb1 LAC μ M	Ba/F3-flt3 -IL3 pIC ₅₀	Ba/F3-flt3 +IL3 pIC ₅₀
F-1	>10	<5	<5
F-2	>10	<5	<5
F-3	>10	<5	<5
F-4	1	<5	<5
F-5	>10	<5	<5
F-6	3	<5	<5
F-7	10	<5	<5
F-8	5	<5	<5
F-9	2	<5	<5
F-10	5	5,04	<5
F-11	>10	<5	<5
F-12	>10	<5	<5
F-13	5	<5	<5
F-14	-	-	-
F-15	10	<5	<5
F-16	>10	<5	<5
F-17	3	<5	<5
F-18	5	<5	<5
F-19	3	<5	<5
F-20	0.1	<5	<5
F-21	-	-	-
F-22	-	-	-
F-24	>10	<5	<5
F-25	>10	<5	<5
F-27	>10	<5	<5
F-29	>10	<5	<5
F-32	>10	<5	<5
F-23	5	<5	<5

ES 2 545 215 T3

F-28	5	<5	<5
F-30	10	<5	<5

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde

R^1 representa $-NHCONR^4R^5$ o $-NHCSR^4R^5$ o $-NH$ -heterociclilo donde heterociclilo representa tiadiazolilo o oxadiazolilo, y donde el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-OR^d$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^d$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcanol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^g)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^g$, $-SO-R^g$, $-SO_2-R^g$, $-COR^d$, $-(CR^dR^e)_s-COOR^f$, $-(CH_2)_s-CONR^dR^e$, $-(CH_2)_s-NR^dR^e$, $-(CH_2)_s-NR^dCOR^e$, $-(CH_2)_s-NR^dSO_2-R^e$, $-(CH_2)_s-NHSO_2-NR^dR^e$, $-OCONR^dR^e$, $-(CH_2)_s-NR^dCO_2R^e$, $-O-(CH_2)_s-CR^dR^e-(CH_2)_t-OR^f$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^dR^e$;

R_a representa alcoxi C_{2-4} , haloalcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, ciclopropoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-alquil\ C_{1-4}-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-alquil\ C_{1-4}-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} o $-S(=O)_2$ -alquilo C_{1-4} ;

R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$ o un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-OR^g$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^g$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcanol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^g)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^g$, $-SOR^g$, $-SO_2-R^g$, $-COR^g$, $-(CR^gR^h)_s-COOR^k$, $-(CH_2)_s-CONR^gR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gCOR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gSO_2-R^h$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^gR^h$, $-OCONR^gR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gCO_2R^h$, $-O-(CH_2)_s-CR^gR^h-(CH_2)_t-OR^k$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^gR^h$;

R^x representa cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo o $NR'R''$, o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo o $NR'R''$;

R' y R'' cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o R' y R'' tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un heterociclo saturado seleccionado de entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo;

R^4 y R^5 cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , alcanol C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-NR^gR^h$, $-(CH_2)_s-COOR^k$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -O-arilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo o $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , arilo y grupos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^p ;

R^p representa grupos halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-OR^g$, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo C_{1-6} , $-O-(CH_2)_n-OR^g$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcanol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^g)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^g$, $-SO-R^g$, $-SO_2-R^g$, $-COR^g$, $-(CR^gR^h)_s-COOR^k$, $-(CH_2)_s-CONR^gR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gCOR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gSO_2-R^h$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^gR^h$, $-OCONR^gR^h$, $-(CH_2)_s-NR^gCO_2R^h$, $-O-(CH_2)_s-CR^gR^h-(CH_2)_t-OR^k$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^gR^h$;

R^d , R^e y R^f representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcanol C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-CO-(CH_2)_n$ -alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} ;

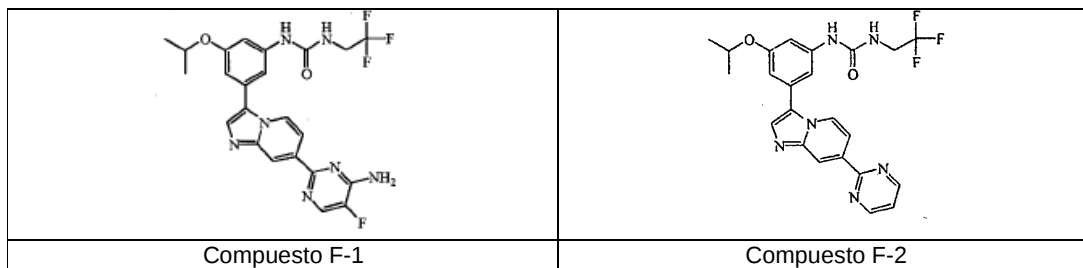
R^g , R^h y R^k representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcanol C_{1-6} , $-COO$ -alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-CO-(CH_2)_n$ -alcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} ;

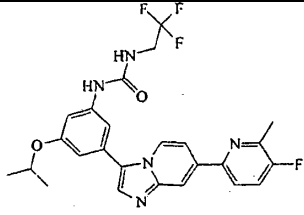
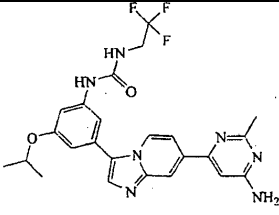
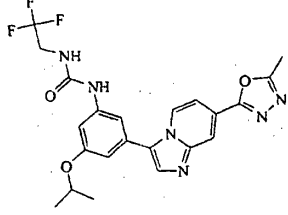
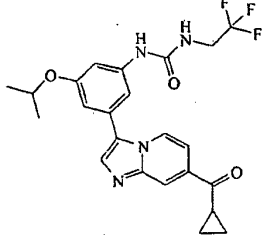
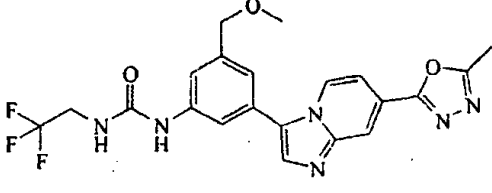
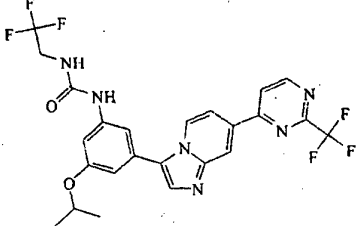
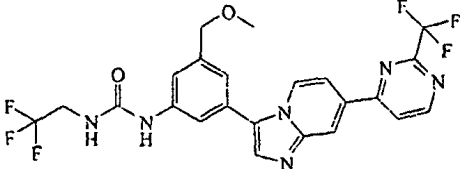
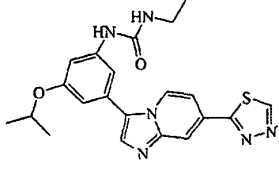
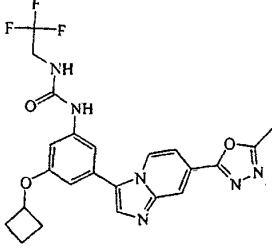
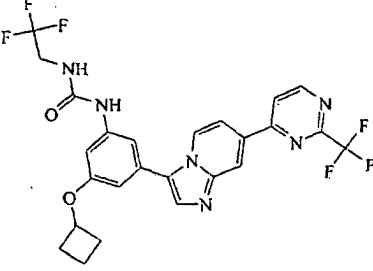
m y n representan independientemente un número entero de 1-4;

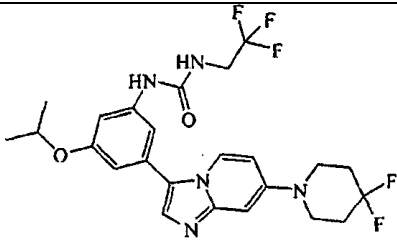
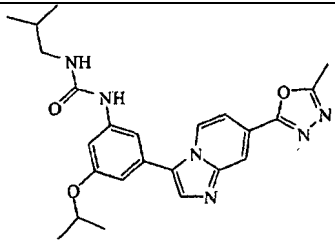
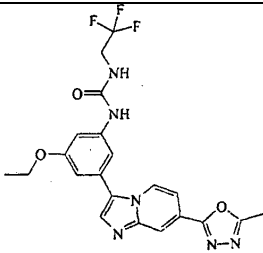
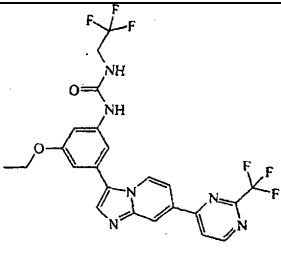
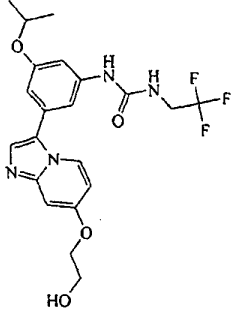
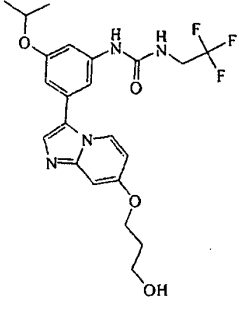
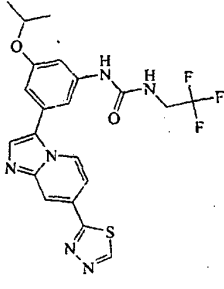
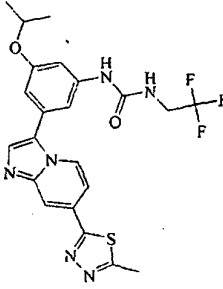
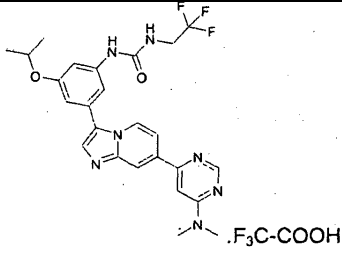
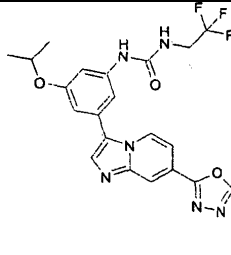
s y t representan independientemente un número entero de 0-4;

o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, N-óxido o un solvato de los mismos.

2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde R^1 representa $-NHCONR^4R^5$, por ejemplo $-NHCONHCH_2CF_3$, $-NHCONHCH_2CH_3$ o $NHCONHCH_2CH(CH_3)_2$.
- 5 3. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R_a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo C_{1-4}), o $-alquil\ C_{1-4}-N$ (alquilo $C_{1-4})_2$.
4. Un compuesto como se define en la reivindicación 3 en donde R^a representa alcoxi C_{2-4} , ciclobutoxi o alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , por ejemplo $-O-CH_2-CH_3$ o $-O-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2-O-CH_3$.
- 10 5. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_5-NR^gR^h$, alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$.
- 15 6. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa haloalquilo C_{1-6} y R^a representa alcoxi C_{2-4} y R^2 representa pirimidinilo, piridinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido.
- 20 7. Un compuesto como se define en la reivindicación 6 en donde el pirimidinilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo está sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ y $-NH_2$.
8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde R^1 representa $NHCONR^4R^5$ y R^4 representa hidrógeno y R^5 representa haloalquilo C_{1-6} y R^a representa alcoxi C_{2-4} y R^2 representa un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.
- 25 9. Un compuesto como se define en la reivindicación 8 en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_5-NR^gR^h$, alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$, por ejemplo uno o dos, de $-CH_3$, $-F$, $-CF_3$ o $-NH_2$.
- 30 10. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 en donde:
- R^1 es $-NHCONR^4R^5$ en donde R^4 representa hidrógeno y R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupo R^p ;
- 35 R^a representa alcoxi C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} , ciclobutoxi, $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-alquilo\ C_{1-4}-N$ (alquilo $C_{1-4})_2$ o $-alquil\ C_{1-4}-NH$ (alquilo $C_{1-4})$; y
- R^2 representa $-C(=O)-R^x$, $-O-R^x$, o un heterociclilo seleccionado de tiadiazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, piperidinilo, piridinilo y pirimidinilo en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más, por ejemplo uno o dos, de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_5-NR^gR^h$, alcohol C_{1-6} o $-(CR^gR^h)COOR^k$;
- 40 R^p representa halógeno o $-OR^g$;
- R^g representa hidrógeno;
- 45 R^x es cicloalquilo C_{3-6} o R^x es alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo; y
- R^g , R^h y R^k se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} .
- 50 11. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 que es un compuesto seleccionado de



	
Compuesto F-3	Compuesto F-4
	
Compuesto F-5	Compuesto F-6
	
Compuesto F-7	Compuesto F-8
	
Compuesto F-9	Compuesto F-10
	
Compuesto F-11	Compuesto F-12

	
Compuesto F-13	Compuesto F-14
	
Compuesto F-15	Compuesto F-16
	
Compuesto F-17	Compuesto F-18
	
Compuesto F-19	Compuesto F-20
	
Compuesto F-21	Compuesto F-22

Compuesto F-23	Compuesto F-24
Compuesto F-25	Compuesto F-26
Compuesto F-27	Compuesto F-28
Compuesto F-29	Compuesto F-30
Compuesto F-31	Compuesto F-32

12. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
- 5 (i) para uso en terapia, o
(ii) para su uso en la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad seleccionada de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma de células escamosas orales, o
(iii) para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.
- 10 15. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cáncer.