

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 855**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2012 E 12802947 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2723741**

54 Título: **Compuestos de imidazopiridinil-aminopiridina sustituidos**

30 Prioridad:

24.06.2011 US 201161500889 P

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

17.08.2016

73 Titular/es:

**ARQULE, INC. (100.0%)
One Wall Street
Burlington, MA 01803, US**

72 Inventor/es:

**ASHWELL, MARK A.;
BRASSARD, CHRIS;
FILIKOV, ANTON;
HILL, JASON;
KOERNER, STEFFI;
LAPIERRE, JEAN-MARC;
LIU, YANBIN;
NAMDEV, NIVEDITA;
NICEWONGER, ROBERT;
PALMA, ROCIO;
TANDON, MANISH;
VENSEL, DAVID;
MATSUDA, AKIHISA;
IIMURA, SHIN;
YOSHIDA, KENICHI;
YAMAZAKI, TAKANORI;
KITAMURA, TAKAHIRO y
ISOYAMA, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 579 855 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazopiridinil-aminopiridina sustituidos

5 Antecedentes de la invención

10 El cáncer es la segunda causa principal de muerte en Estados Unidos, superada solamente por la por enfermedad cardiaca. (*Cancer Facts and Figures 2004*, American Cancer Society, Inc.). A pesar de los recientes avances en diagnóstico y tratamiento del cáncer, la cirugía y la radioterapia pueden ser curativas si un cáncer se detecta a tiempo, pero las terapias farmacológicas actuales para la enfermedad metastásica son en su mayoría paliativas y rara vez ofrecen una cura a largo plazo. Incluso con las nuevas quimioterapias que entran en el mercado, continúa la necesidad de nuevos fármacos eficaces en monoterapia o en combinación con los agentes existentes como terapia de primera línea, y como terapias de segunda y tercera línea en el tratamiento de tumores resistentes.

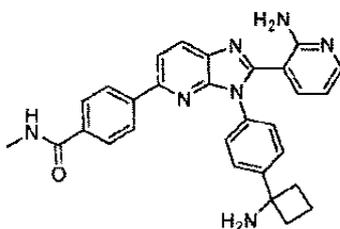
15 Las células cancerosas son por definición heterogéneas. Por ejemplo, dentro de un mismo tipo de tejido o célula, múltiples "mecanismos" mutacionales pueden conducir al desarrollo de cáncer. Como tal, la heterogeneidad existe con frecuencia entre células cancerosas tomadas de tumores del mismo tejido y el mismo tipo que se han originado en diferentes individuos. Algunos "mecanismos" mutacionales observados con frecuencia asociados con algunos tipos de cáncer pueden diferenciarse entre uno y otro tipo de tejido (por ejemplo, algunos "mecanismos" mutacionales observados frecuentemente que conducen a cáncer de colon pueden diferir del "mecanismo" observado frecuentemente que conduce a leucemias). Por lo tanto, a menudo es difícil predecir si un cáncer en particular responderá a un agente quimioterapéutico en particular (*Cancer Medicine*, 5ª edición, Bast *et al.*, B. C. Decker Inc., Hamilton, Ontario).

25 Algunos componentes de las vías de transducción de señales celulares que regulan el crecimiento y diferenciación de las células normales pueden, cuando están alterados, conducir al desarrollo de trastornos proliferativos celulares y cáncer. Las mutaciones en proteínas de señalización celular pueden hacer que tales proteínas se lleguen a expresar o activar a niveles inapropiados o en momentos inapropiados durante el ciclo celular, que a su vez puede conducir a crecimiento celular descontrolado o cambios en las propiedades de unión de célula-célula. Por ejemplo, la desregulación de las tirosina quinasas receptoras por mutación, reordenamiento genético, amplificación genética, y sobreexpresión tanto de receptor como de ligando se han visto implicadas en el desarrollo y la progresión de algunos cánceres humanos.

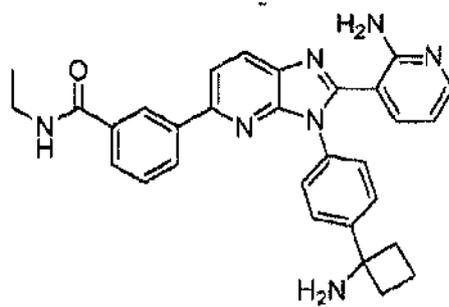
35 La familia de proteínas AKT, miembros de también se denominan proteína quinasas B (PKB) desempeña un papel importante en la señalización celular en mamíferos. En los seres humanos, hay tres genes en la familia AKT ES: Akt1, Akt2 y Akt3. Estos genes codifican enzimas que son miembros de la familia de proteína quinasa específica de serina/treonina. Akt1 está implicado en rutas de supervivencia celular, mediante la inhibición de procesos de apoptosis. Akt1 también es capaz de inducir rutas de síntesis de proteínas, y por lo tanto es una proteína de señalización fundamental en las rutas celulares que conducen a hipertrofia del músculo esquelético, y crecimiento de tejido en general. Akt2 es una molécula de señalización importante en la ruta de señalización de la insulina y es necesario para inducir el transporte de glucosa. El papel de Akt3 es menos claro, aunque parece que se expresa de forma predominante en el cerebro.

45 La familia AKT regula la supervivencia celular y el metabolismo mediante la unión y la regulación de muchos efectores corriente abajo, por ejemplo, el Factor Nuclear- κ B, proteínas de la familia Bc1-2 y doble minuto murino 2 (MDM2). Se sabe que Akt1 desempeña un papel en el ciclo celular. Por otra parte, el Akt1 activado puede permitir la proliferación y supervivencia de las células que han sufrido un impacto potencialmente mutagénicos y, por lo tanto, puede contribuir a la adquisición de mutaciones en otros genes. Akt1 también se ha visto implicado en angiogénesis y desarrollo tumoral. Algunos estudios han demostrado que la deficiencia de Akt1 aumentaba la angiogénesis patológica y el crecimiento tumoral asociados con anomalías de la matriz con en piel y vasos sanguíneos. Dado que puede bloquear la apoptosis, y de ese modo estimular la supervivencia celular, Akt1 es un factor principal en muchos tipos de cáncer.

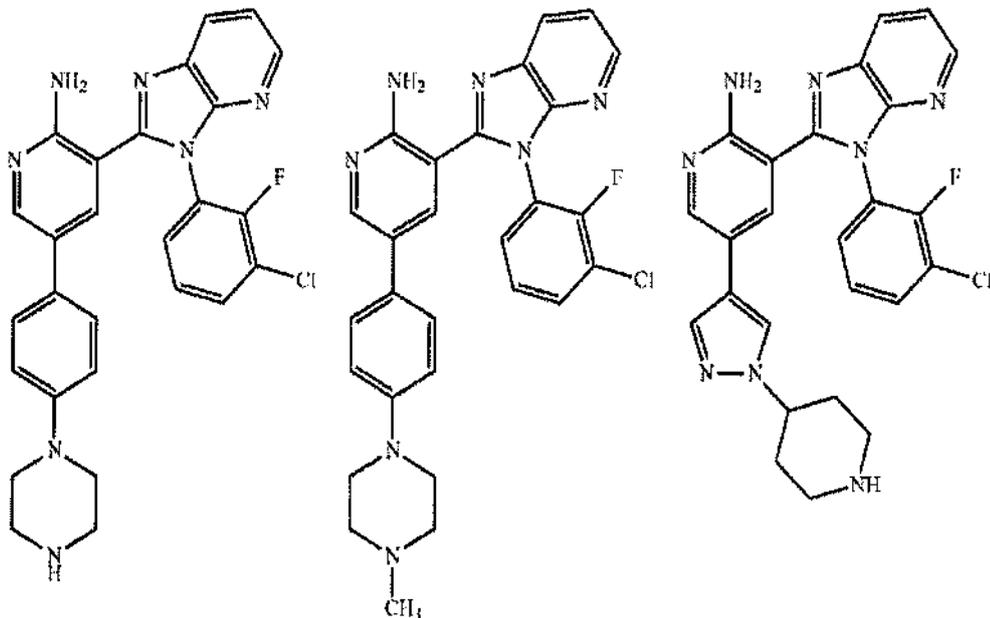
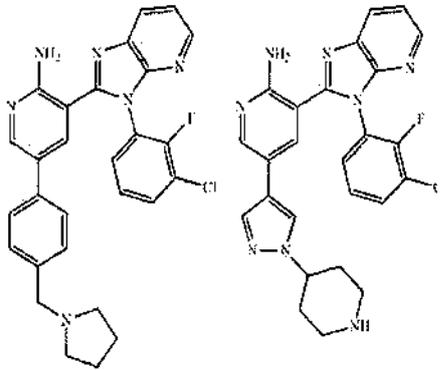
55 El documento WO2011/082270 describe compuestos de imidazopiridinil-aminopiridina sustituidos, incluyendo 4-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-N-metilbenzamida:



y 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-N-etilbenzamida:



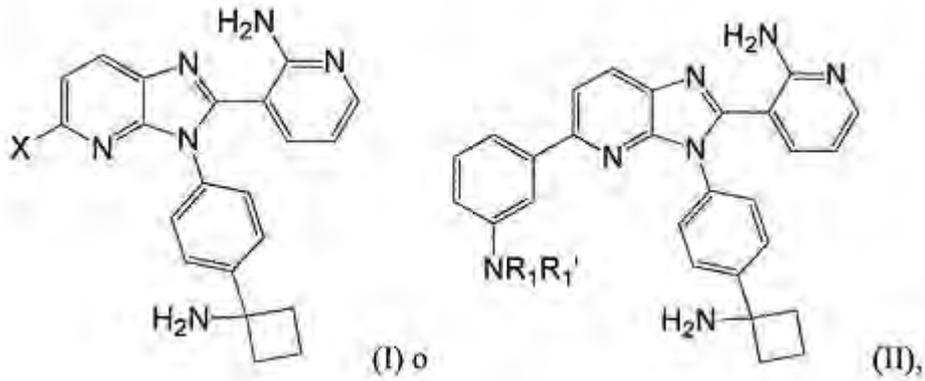
5 El documento US2011/0059936 describe compuestos que inhiben c-MET, incluyendo los siguientes compuestos:



10 Por consiguiente, se necesitan nuevos compuestos y métodos para modular genes AKT, proteínas y para tratar trastornos de proliferación, incluyendo cáncer. La presente invención se refiere a estas necesidades.

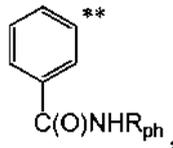
Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona, en parte, compuestos de imidazopyridinil-aminopiridina sustituidos de fórmula I o II, y métodos para preparar los compuestos de fórmula I o II:



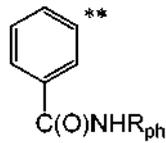
en la que:

5 X es $NR_N R_{N'}$, OR_O , SR_S o



en la que

10



está unido al anillo de imidazopiridinilo en la posición indicada por "**";

R_O y R_S son cada uno independientemente arilo C_6-C_{10} sin sustituir o sustituido;

15 R_N es $(CH_2)_m R_{hc}$ o arilo C_6-C_{10} sin sustituir o sustituido;

$R_{N'}$ es H; o

R_N y $R_{N'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una morfolina sin sustituir o sustituida;

m es 1, 2, 3 o 4;

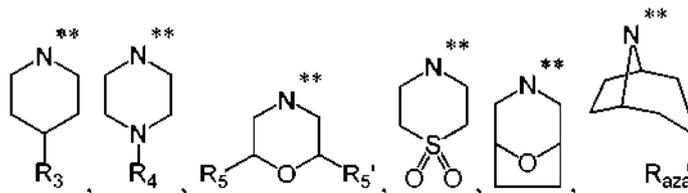
20 R_{hc} es heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 6 miembros y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

R_{ph} es alquilo C_3-C_6 sustituido o alquilo C_4-C_6 sin sustituir;

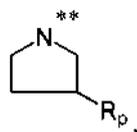
R_1 es $(CH_2)_o-OH$ o $C(O)R_2$;

$R_{1'}$ es H; o

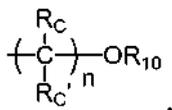
25 R_1 y $R_{1'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre



y



en los que el átomo de nitrógeno indicado por "*" es el átomo de nitrógeno al que están unidos R₁ y R₁';
o es 1, 2, 3 o 4;
R₂ es



5

terc-butilo, carbociclo C₃-C₈ sin sustituir o sustituido o heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 6 miembros y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
n es 0, 1, 2 o 3;

10

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido o C(O)R₁₁;

R₁₁ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

R_C y R_{C'}, para cada aparición, son independientemente H o metilo sin sustituir;

R₃ es NR₁₂R_{12'}, C(O)NR₆R_{6'}, NR₇'C(O)R₇ o NR₇'S(O)₂R₇;

15

R₆ y R_{6'} son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido, o R₆ y R_{6'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 5 o 6 miembros y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

R₇ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

R₇' es H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

20

R₁₂ y R_{12'} son cada uno H, o R₁₂ y R_{12'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 6 miembros y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

R₄ es C(O)R₈ o S(O)₂R_r;

R_r es alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

25

R₈ es alquilo C₂-C₆ sin sustituir o sustituido o carbociclo C₃-C₈ sin sustituir o sustituido;

R₅ y R_{5'} son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido o C(O)NR₉R_{9'}, con la condición de que R₅ y R_{5'} no se han ambos H;

R₉ y R_{9'} son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

R_{aza} es H u OH;

R_p es C(O)NR_qR_{q'}; y

30

R_q y R_{q'} son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de cada una de las fórmulas que se describen en el presente documento y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

35

La presente invención también proporciona métodos para tratar un trastorno proliferativo celular mediante la administración, a un sujeto con necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cada una de las fórmulas que se describen en el presente documento, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, de modo que el trastorno se trata.

40

La presente invención también proporciona métodos para tratar cáncer mediante la administración, a un sujeto con necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cada una de las fórmulas que se describen en el presente documento, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, de modo que el cáncer se trata.

45

La presente invención también proporciona métodos para inducir de forma selectiva la muerte celular en células precancerosas o cancerosas por contacto de una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de cada una de las fórmulas que se describen en el presente documento, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, de modo que el contacto de la célula da como resultado una inducción selectiva de muerte celular en las células precancerosas o cancerosas.

50

55

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que normalmente entiende un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. En la memoria descriptiva, las formas en singular también incluyen las formas en plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen algunos métodos y materiales adecuados.

60

No se debe admitir que las referencias mencionadas en el presente documento sean técnica anterior de la invención reivindicada. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluyendo definiciones, controlará. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

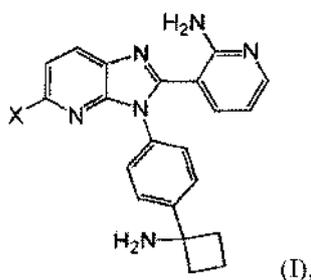
- 5 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

10 1. Compuestos de Imidazopiridinil-Aminopiridina Sustituídos

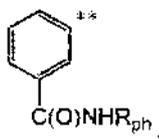
La presente invención proporciona nuevos compuestos de imidazopiridinil-aminopiridina sustituidos, métodos de síntesis para preparar los compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y diversos usos de los compuestos desvelados.

- 15 La presente invención proporciona los compuestos de fórmula I:

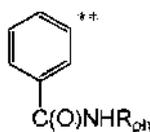


- 20 en la que:

X es $NR_N R_{N'}$, OR_O , SR_S o



- 25 en la que



- 30 está unido al anillo de imidazopiridinilo en la posición indicada por "**";
 R_O y R_S son cada uno independientemente arilo C_6-C_{10} sin sustituir o sustituido;
 R_N es $(CH_2)_m R_{hc}$ o arilo C_6-C_{10} sin sustituir o sustituido;
 $R_{N'}$ es H; o
 R_N y $R_{N'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una morfolina sin sustituir o sustituida;
 35 m es 1, 2, 3 o 4;
 R_{hc} es heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 6 miembros y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y
 R_{ph} es alquilo C_3-C_6 sustituido o alquilo C_4-C_6 sin sustituir.

- 40 Por ejemplo, X es $NR_N R_{N'}$.
 Por ejemplo, $R_{N'}$ es H y R_N es $(CH_2)_m R_{hc}$.

- 45 Por ejemplo, m es 1 o 2 y R_{hc} es heterociclo seleccionado entre pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Por ejemplo, m es

2 y R_{hc} es morfolinilo.

Por ejemplo, R_N' es H y R_N es fenilo sin sustituir.

- 5 Por ejemplo, R_N' es H y R_N es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, amino sin sustituir o sustituido (por ejemplo, amino, alquilamino C_1-C_6 y di-alquilamino C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butoxi y t-butoxi), y
- 10 heterociclo que comprende un anillo de 5 o 6 miembros y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

Por ejemplo, R_N' es H y R_N es fenilo sustituido en la posición orto, meta o para.

- 15 Por ejemplo, R_N' es H y R_N es fenilo sustituido con morfolinilo en la posición orto, morfolinilo en la posición meta o morfolinilo en la posición para.

Por ejemplo, R_N y R_N' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una morfolina sin sustituir.

- 20 Por ejemplo, R_N y R_N' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una morfolina sustituida con uno o más grupos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, amino sin sustituir o sustituido (por ejemplo, amino, alquilamino C_1-C_6 y di-alquilamino C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo), y alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butoxi, y t-butoxi).
- 25

Por ejemplo, X es OR_O .

- 30 Por ejemplo, R_O es fenilo sin sustituir.

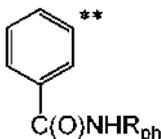
Por ejemplo, R_O es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, amino sin sustituir o sustituido (por ejemplo, amino, alquilamino C_1-C_6 y di-alquilamino C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butoxi, y t-butoxi), y heterociclo que comprende un anillo de 5 o 6 miembros y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).

- 40 Por ejemplo, X es SR_S .

Por ejemplo, R_S es fenilo sin sustituir.

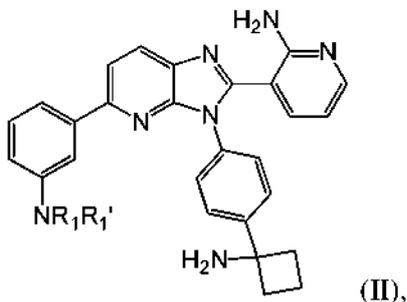
- 45 Por ejemplo, R_S es fenilo sustituido con uno o más grupos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, amino sin sustituir o sustituido (por ejemplo, amino, alquilamino C_1-C_6 y di-alquilamino C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butoxi, y t-butoxi), y heterociclo que comprende un anillo de 5 o 6 miembros y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo).
- 50

Por ejemplo, X es



- 55 Por ejemplo, R_{ph} es alquilo C_3-C_6 de cadena lineal o ramificada sustituido, que incluye, pero no se limita a, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está sustituido. Por ejemplo, R_{ph} es alquilo C_4-C_6 alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido, que incluye, pero no se limita a, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo. Por ejemplo, R_{ph} es t-butilo o n-propilo sustituido. Por ejemplo, R_{ph} es 2-hidroxi-propilo.
- 60

La presente invención también proporciona los compuestos de fórmula II:



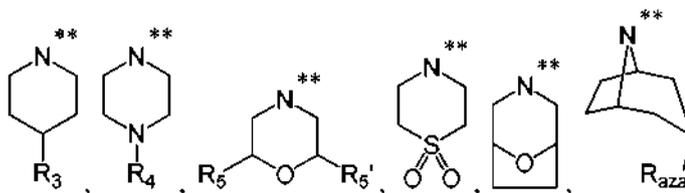
5 en la que:

R₁ es (CH₂)₀-OH o C(O)R₂;

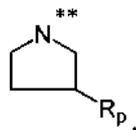
R₁' es H; o

R₁ y R₁', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre

10



y



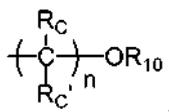
15

en los que el átomo de nitrógeno indicado por "*" es el átomo de nitrógeno al que están unidos R₁ y R₁';

o es 1, 2, 3 o 4;

R₂ es

20



25

terc-butilo, carbociclo C₃-C₈ sin sustituir o sustituido o heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 6 miembros y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

n es 0, 1, 2 o 3;

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido o C(O)R₁₁;

R₁₁ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

R_c y R_c', para cada aparición, son independientemente H o metilo sin sustituir;

R₃ es NR₁₂R₁₂', C(O)NR₆R₆', NR₇'C(O)R₇ o NR₇'S(O)₂R₇;

30

R₆ y R₆' son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido, o R₆ y R₆', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 5 o 6 miembros y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

R₇ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

R₇' es H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

35

R₁₂ y R₁₂' son cada uno H, o R₁₂ y R₁₂', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 6 miembros y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

R₄ es C(O)R₈ o S(O)₂R₈;

R_r es alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

R₈ es alquilo C₂-C₆ sin sustituir o sustituido o carbociclo C₃-C₈ sin sustituir o sustituido;

R₅ y R_{5'} son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido o C(O)NR₉R_{9'}, con la condición de que R₅ y R_{5'} no sean ambos H; y

5 R₉ y R_{9'} son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido; y R_{aza} es H u OH;

R_p es C(O)NR_qR_{q'}; y

R_q y R_{q'} son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido.

Por ejemplo, R_{1'} es H y R₁ es (CH₂)₆-OH.

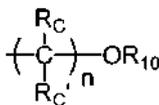
10

Por ejemplo, o es 2, 3 o 4.

Por ejemplo, o es 2.

15 Por ejemplo, R_{1'} es H y R₁ es C(O)R₂.

Por ejemplo, R₄ es



20

Por ejemplo, n es 0 y R₁₀ es alquilo C₁-C₆ de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C₃-C₆ ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R₁₀ es metilo.

25 Por ejemplo, n es 1 y R_C y R_{C'} son cada uno metilo.

Por ejemplo, R₁₀ es H.

30 Por ejemplo, R₁₀ es alquilo C₁-C₆ de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C₃-C₆ ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R₁₀ es metilo.

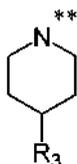
35 Por ejemplo, R₁₀ es C(O)R₁₁ y R₁₁ es alquilo C₁-C₆ de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C₃-C₆ ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R₁₁ es metilo.

Por ejemplo, R₄ es terc-butilo.

40 Por ejemplo, R₂ es carbociclo C₃-C₈ sin sustituir o sustituido, que incluye pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Por ejemplo, R₄ es ciclopropilo.

45 Por ejemplo, R₄ es heterociclo sin sustituir o sustituido seleccionado entre pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y dioxanilo. Por ejemplo, R₄ es tetrahidropiranilo o 1,4-dioxanilo.

Por ejemplo, R₁ y R_{1'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman



50 Por ejemplo, R₃ es NR₁₂R_{12'}.

Por ejemplo, R₁₂ y R_{12'} son cada uno H.

55 Por ejemplo, R₁₂ y R_{12'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sin sustituir o sustituido seleccionado entre pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo,

tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo. Por ejemplo, R_{12} y R_{12}' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un morfolinilo.

Por ejemplo, R_3 es $C(O)NR_6R_6'$.

5

Por ejemplo, R_6 y R_6' no son ambos H.

Por ejemplo, R_6' es H y R_6 es alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, i-propiloxi, butoxi, y t-butoxi).

10

Por ejemplo, R_6' es H y R_6 es metilo, etilo, propilo, i-propilo o etilo sustituido con metoxi.

15

Por ejemplo, R_6' y R_6 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, i-propiloxi, butoxi, y t-butoxi).

20

Por ejemplo, R_6' y R_6 son cada uno metilo. Por ejemplo, R_6' y R_6 son cada uno etilo.

Por ejemplo, R_6 y R_6' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo seleccionado entre piperidina, piperazina y morfolina. Por ejemplo, R_6 y R_6' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una morfolina.

25

Por ejemplo, R_3 es $NR_7'C(O)R_7$,

Por ejemplo, R_7' es alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo), y R_7 es alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, i-propiloxi, butoxi, y t-butoxi)). Por ejemplo, R_7' es metilo y R_7 es metilo.

35

Por ejemplo, R_7' es H y R_7 es alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, i-propiloxi, butoxi, y t-butoxi)). Por ejemplo, R_7 es metilo o metilo sustituido con metoxi.

40

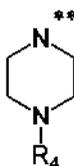
Por ejemplo, R_3 es $NR_7'S(O)_2R_7$.

Por ejemplo, R_7' es H, y R_7 es alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo). Por ejemplo, R_7 es metilo.

45

Por ejemplo, R_1 y R_1' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman

50



Por ejemplo, R_4 es $C(O)R_8$.

Por ejemplo, R_8 es alquilo C_2-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado, que incluye pero no se limita a, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R_8 es etilo, i-propilo o t-butilo.

55

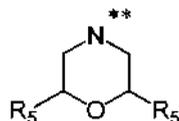
Por ejemplo, R_8 es carbociclo C_3-C_8 sin sustituir o sustituido, que incluye pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, and cicloheptilo. Por ejemplo, R_8 es ciclopropilo.

60

Por ejemplo, R_4 es $S(O)_2R_r$.

Por ejemplo, R_r es alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R_r es metilo.

Por ejemplo, R_1 y R_1' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman



10 Por ejemplo, R_5' y R_5 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo. Por ejemplo, R_5' y R_5 son cada uno metilo o metilo sustituido con hidroxilo.

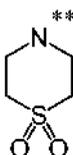
15 Por ejemplo, R_5' es H y R_5 es alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R_5' es H y R_5 es metilo sustituido con hidroxilo.

20 Por ejemplo, R_5' es H y R_5 es $C(O)NR_9R_9'$.

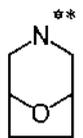
25 Por ejemplo, R_9' y R_9 son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R_9' y R_9 son cada uno metilo.

30 Por ejemplo, R_9' es H y R_9 es alquilo C_1-C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3-C_6 ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

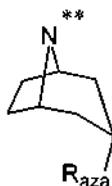
Por ejemplo, R_1 y R_1' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman



35 Por ejemplo, R_1 y R_1' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman

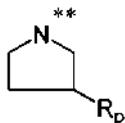


40 Por ejemplo, R_1 y R_1' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman



Por ejemplo, R_{aza} es OH.

Por ejemplo, R_1 y R_1' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman



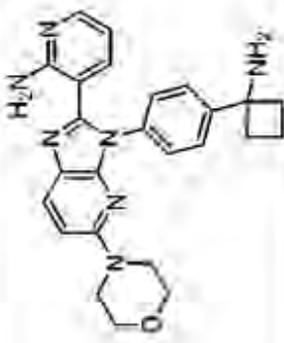
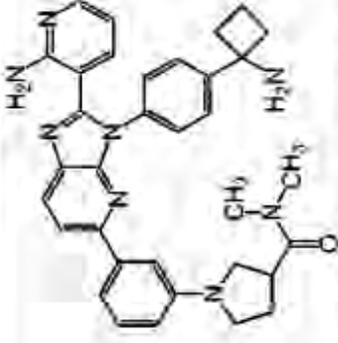
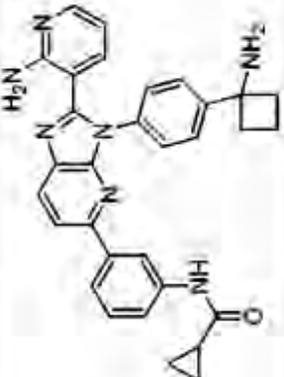
5 Por ejemplo, solamente uno de R_q y R_q' es H. Por ejemplo, R_q' es H y R_q es metilo.

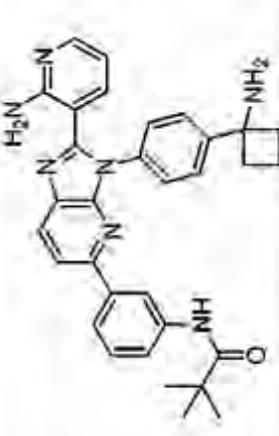
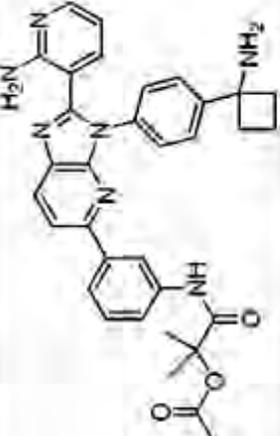
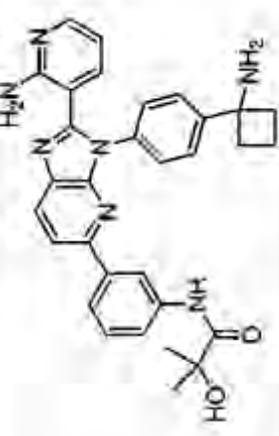
Por ejemplo, R_q y R_q' son cada uno independientemente alquilo C_1 - C_6 de cadena lineal, sin sustituir o sustituido o alquilo C_3 - C_6 ramificado, que incluye pero no se limita a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, y n-hexilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R_q y R_q' son cada uno metilo.

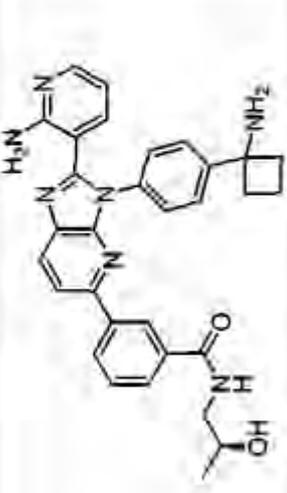
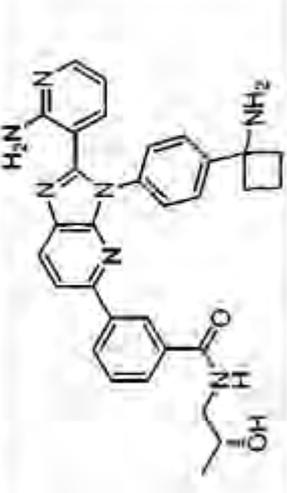
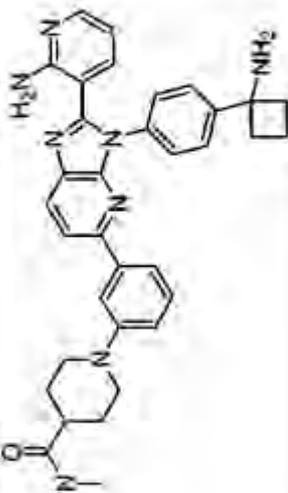
10

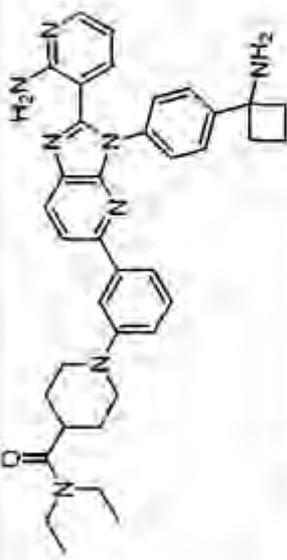
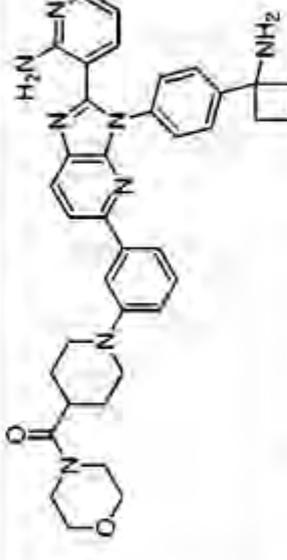
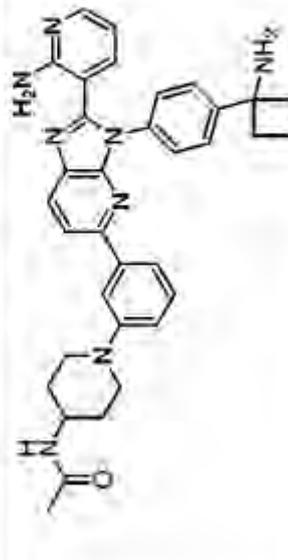
Los compuestos representativos de la presente invención incluyen o en la Tabla 1.

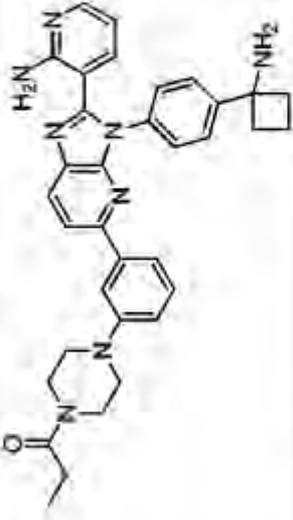
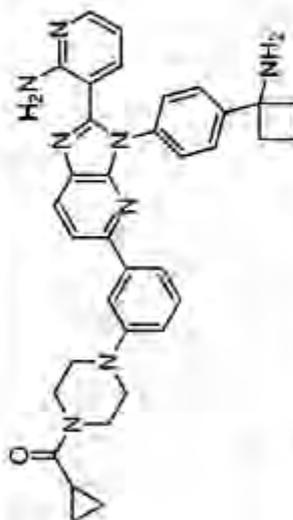
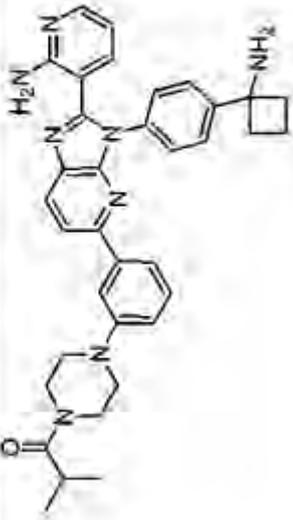
Tabla 1

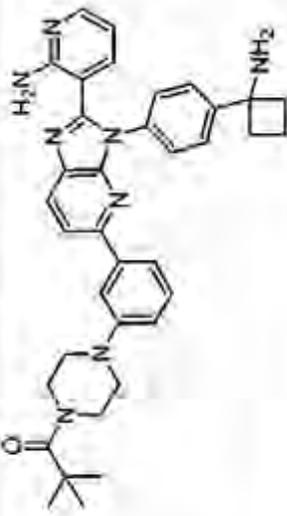
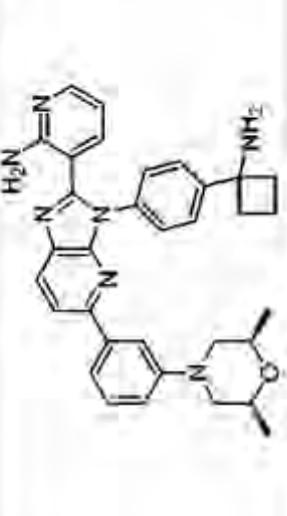
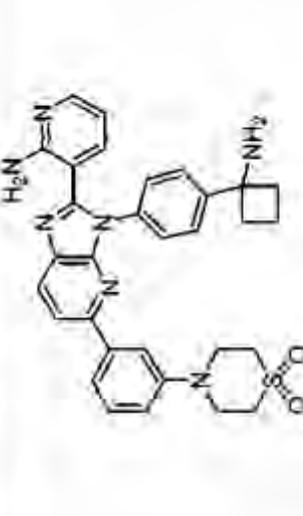
Comp	Estructura	Nombre Químico
1		3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-5-morfolino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina
2		Triclorhidrato de 1-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-i]piridin-5-il)fenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-carboxamida
3		N-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)ciclopropano-carboxamida

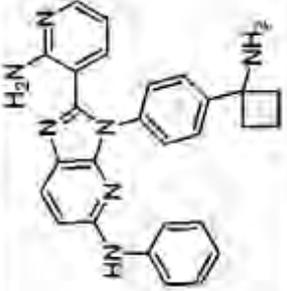
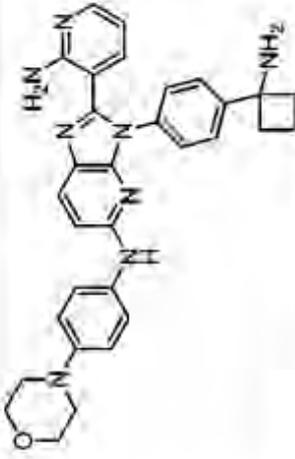
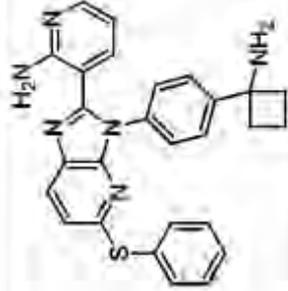
Comp	Estructura	Nombre Químico
4		N-(3-(3-(4-(1-aminociclobutyl)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)pivalamida
5		acetato de 1-((3-(3-(4-(1-aminociclobutyl)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)amino)-2-metil-1-oxopropil)-2-ilo
6		N-(3-(3-(4-(1-aminociclobutyl)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

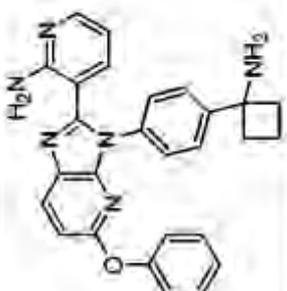
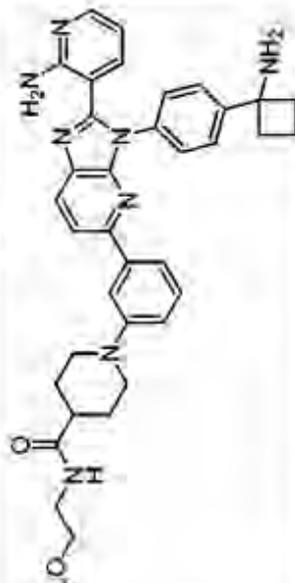
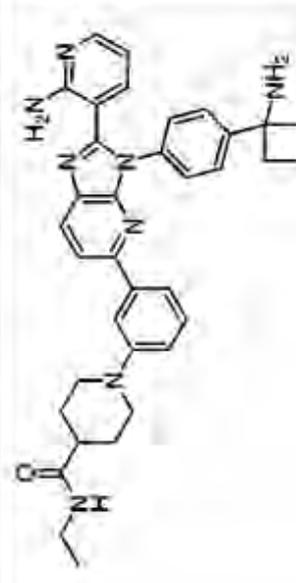
Comp	Estructura	Nombre Químico
7		(S)-3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(2-hidroxipropil)benzamida
8		(R)-3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(2-hidroxipropil)benzamida
9		1-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

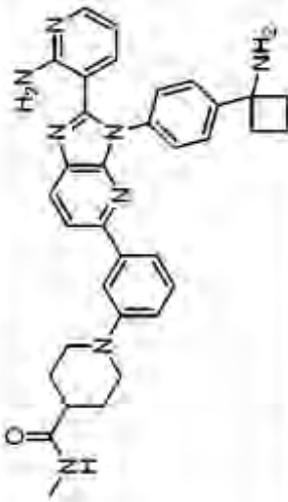
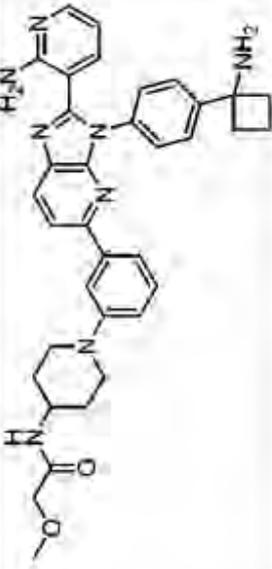
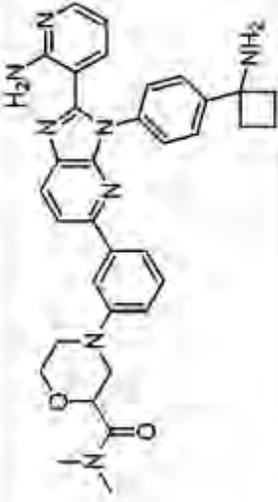
Comp.	Estructura	Nombre Químico
10		1-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazol[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-N,N-dietilpiperidin-4-carboxamida
11		(1-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazol[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona
12		N-(1-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazol[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-4-il)acetamida

Comp	Estructura	Nombre Químico
13		1-(4-(3-(3-(4-(1-aminociclobutyl)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperazin-1-il)propan-1-ona
14		(4-(3-(3-(4-(1-aminociclobutyl)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona
15		1-(4-(3-(3-(4-(1-aminociclobutyl)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ona

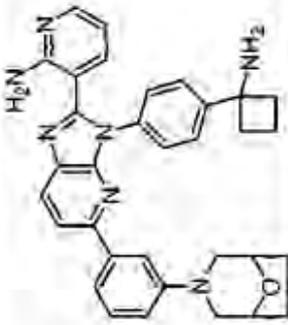
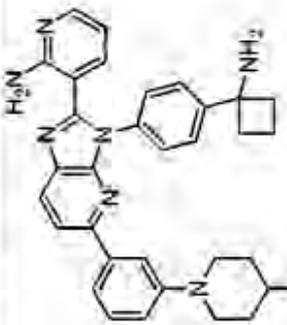
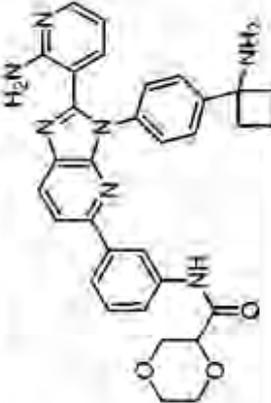
Comp	Estructura	Nombre Químico
16		<p>1-(4-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona</p>
17		<p>3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-5-(3-(2,6-dimetilmorfolino)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina</p>
18		<p>1,1-dióxido de 4-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)omorfolina</p>

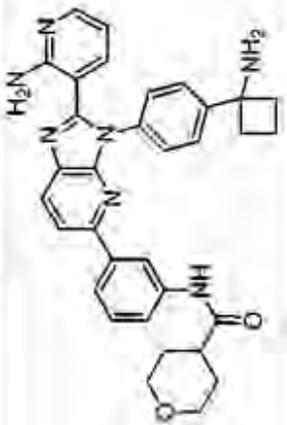
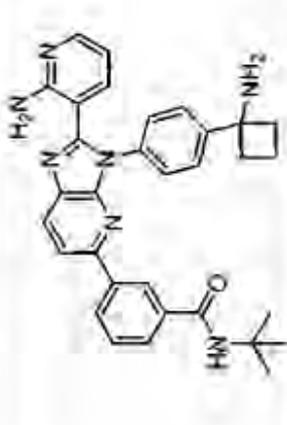
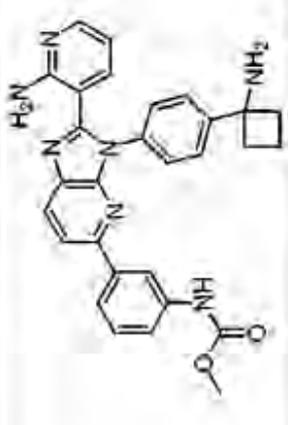
Comp	Estructura	Nombre Químico
18		3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina
20		3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(4-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina
21		3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-5-(fenilil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina

Comp.	Estructura	Nombre Químico
22		3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina
23		1-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-N-(2-metoxietil)piperidin-4-carboxamida
24		1-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-N-etilpiperidin-4-carboxamida

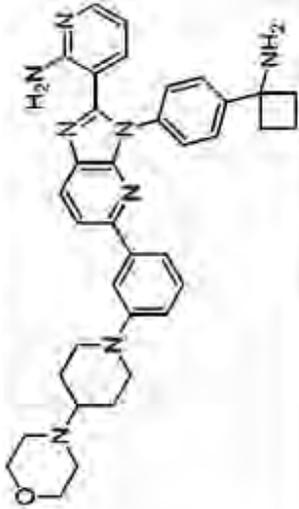
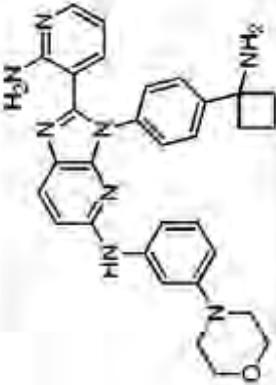
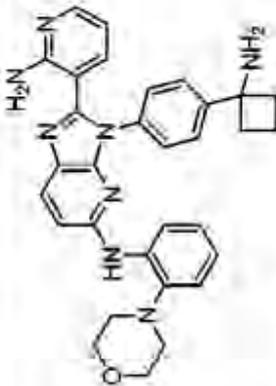
Comp	Estructura	Nombre Químico
25		1-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida
26		N-(1-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-4-il)-2-metoxiacetamida
27		4-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-N,N-dimetilpiperidina-2-carboxamida

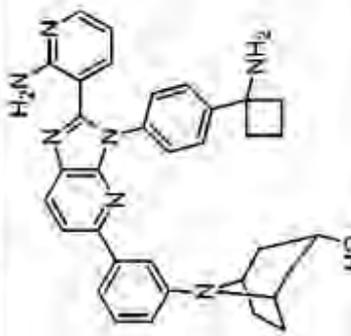
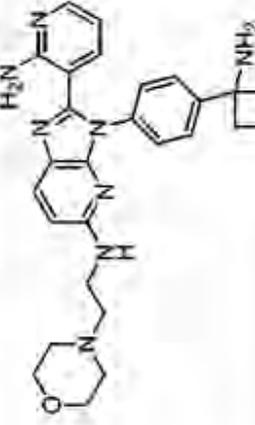
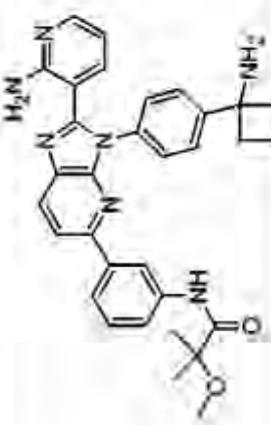
Comp	Estructura	Nombre Químico
28		<p>1-(3-(3-(4-(1-aminociclopropil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-N-isopropilpiperidin-4-carboxamida</p>
29		<p>(R)-4-(3-(3-(4-(1-aminociclopropil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)morfolin-2-ilmetanol</p>
30		<p>(S)-4-(3-(3-(4-(1-aminociclopropil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)morfolin-2-ilmetanol</p>

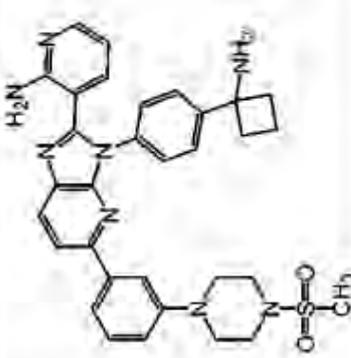
Comp	Estructura	Nombre Químico
31		3-(5-(3-(6-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)fenil)-3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina
32		3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-5-(3-(4-aminopiperidin-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina
33		N-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-1,4-dioxano-2-carboxamida

Comp.	Estructura	Nombre Químico
34		N-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
35		3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-N-(terc-butil)benzamida
36		(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)carbamato de metilo

Comp.	Estructura	Nombre Químico
37		N-(1-(3-(4-(1-aminociclobutyl)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-4-il)metanosulfonamida
38		N-(1-(3-(4-(1-aminociclobutyl)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida
39		2-(3-(3-(4-(1-aminociclobutyl)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)amino)etanol

Comp	Estructura	Nombre Químico
40		3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-5-(3-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina
41		3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(3-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina
42		3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina

Comp.	Estructura	Nombre Químico
43		(1R,3r,5S)-8-(3-G-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol
44		3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolinoetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina
45		N-(3-(3-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)-2-metoxi-2-metilpropanamida

Comp	Estructura	Nombre Químico
46		<p>clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutyl)fenil]-5-(3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil)-3H-imidazo[4,5-b]pindin-2-il]pindin-2-amina</p>

Como se usa en el presente documento, "alquilo", "alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆" o "alquilo C₁-C₆" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal (lineal) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos hidrocarburo alifático saturado ramificado C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo alquilo, C₁-C₆ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Algunos ejemplos de alquilo incluyen restos que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no limitados a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo o n-hexilo.

En ciertas realizaciones, un kilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), y en otra realización, una altitud de cadena lineal o ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono.

Los grupos "heteroalquilo" son grupos alquilo, como se ha definido anteriormente, que tienen un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplaza uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo", "cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ o C₈" o "cicloalquilo C₃-C₈" pretende incluir anillos de hidrocarburo que tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo. En una realización, un grupo cicloalquilo tiene cinco o seis carbonos en la estructura del anillo.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los cicloalquilos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo, con los sustituyentes descritos anteriormente. Un "alquilarilo" o un resto "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)).

A menos que el número de carbonos sea distinto del especificado, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene de uno a seis, o en otra realización de uno a cuatro, átomos de carbono en su estructura de la cadena principal. "Alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, dos a seis o de dos a cuatro átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "conector de alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal (lineal) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos de hidrocarburo alifático saturado ramificado C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, colector de alquilo C₁-C₆ pretende incluir grupos conectores de alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Algunos ejemplos de conector alquilo incluyen, restos que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no limitados a, metilo (-CH₂-), etilo (-CH₂CH₂-), n-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), i-propilo (-CHCH₃CH₂-), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-butilo (-CHCH₃CH₂CH₂-), i-butilo (-C(CH₃)₂CH₂-), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-pentilo (-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-) o n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

"Alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados con una longitud análoga y posible sustitución en los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo ramificado, grupos cicloalquenilo (por ejemplo, alicíclico) (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). De forma análoga, los grupos cicloalquenilo pueden tener de cinco a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, y en una realización, los grupos cicloalquenilo tienen cinco o seis carbonos en la estructura del anillo. El término "C₂-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

"Heteroalquenilo" incluye grupos alquenilo, como se define en el presente documento, que tienen un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplaza uno o más carbonos de la estructura principal de hidrocarburo.

La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a restos de alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo, o un

resto aromático o heteroaromático.

"Alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados con una longitud análoga y posible sustitución en los alquilos descritos anteriormente, pero que contiene al menos un triple enlace. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquinilo ramificado, y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "C₃-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

"Heteroalquinilo" incluye grupos alquinilo, como se define en el presente documento, que tienen un átomo de oxígeno, nitrógeno, ad sulfuro o fósforo que reemplaza a uno o más carbonos de la estructura principal hidrocarburo.

El término "alquinilo sustituido" se refiere a restos de alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

"Ariilo" incluye grupos con aromaticidad, incluyendo sistemas "conjugados", o multicíclicos, con al menos un anillo aromático. Algunos ejemplos incluyen fenilo, bencilo, etc.

Los grupos "heteroarilo" son grupos arilo, como se ha definido anteriormente, que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura del anillo, y también se pueden denominar "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" pretende incluir un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5, 6, o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estables que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, como se ha definido). Los heteroátomos nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N → O y S(O)_p, en el que p = 1 o 2). Se debe indicar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares.

Además, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxfenilo, quinolina, isoquinolina, naftridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, desazapurina, indolizina.

En el caso de anillos aromáticos multicíclicos, solamente es necesario que uno de los anillos sea aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque todos los anillos pueden ser aromáticos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede estar fusionado o unido por puente.

El anillo aromático arilo o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tal como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también pueden estar fusionados o unidos por puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxfenilo).

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende incluir cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tenga el número especificado de carbonos, cualquiera de los cuales puede estar saturado, insaturado o aromático. Por ejemplo, un carbociclo C₃-C₁₄ pretende incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tenga 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Algunos ejemplos de carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo,

- ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. En la definición de carbociclo también están incluidos algunos anillos unidos por puente, incluyendo, por ejemplo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano y [2.2.2]bicyclooctano. Un anillo unido por puente se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos
- 5 de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos unidos por puente tienen uno o dos átomos de carbono. Se indica que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido por puente, los sustituyentes mencionados para Granillo también pueden estar presentes en el puente. También están incluidos anillos fusionados (por ejemplo, naftilo, tetrahidronaftilo) y espiro.
- 10 Como se usa en el presente documento, "heterociclo" incluye cualquier estructura de anillo (saturado o parcialmente insaturado) que contiene al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, N, O o S). Algunos ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, morfolina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina y tetrahydrofurano.
- 15 Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 20 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol5(4*H*)-ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, 25 pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.
- 30 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo designado está reemplazado con una selección de los grupos indicados, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no supere, y que la sustitución de cómo resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 átomos de hidrógeno en el átomo están reemplazados. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Los dobles enlaces en el anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N). "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.
- 40 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyentes se puede unir a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del que tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tan sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo en tal fórmula. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, pero solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.
- 45 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R₁) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos R₁, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R₁ y R₁ en cada caso se selecciona independientemente entre la definición de R₁. Además, algunas combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles, pero solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.
- 50 El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH o -O⁻.
- 55 Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo e yodo. El término "perhalogenado" por lo general se refiere a un resto en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno.
- 60 El término "carbonilo" o "carboxi" incluye compuestos y restos que contienen carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.
- 65 "Acilo" incluye restos que contienen el radical acilo (-C(O)-) o un grupo carbonilo. "Acilo sustituido" incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados con, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato,

alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

"Aroilo" incluye restos con un resto de arilo o heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Algunos ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftil carboxi, etc.

"Alcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo, como se ha descrito anteriormente, en los que los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre reemplazan uno o más átomos de carbono de la estructura principal de hidrocarburo.

El término "alcoxi" o "alcoxilo" incluye alquilo sustituido o sin sustituir, grupos alquenilo y alquinilo unidos de forma covalente a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Algunos ejemplos de grupos alcoxi sustituido incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, and alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquil-carbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Algunos ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

El término "éter" o "alcoxi" incluye compuestos o restos que contienen un oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxialquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo unido de forma covalente a un átomo de oxígeno que está unido de forma covalente a un grupo alquilo.

El término "éster" incluye compuestos o restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc.

El término "tioalquilo" incluye compuestos o restos que contienen un grupo alquilo conectado con un átomo de azufre. Los grupos tioalquilo pueden estar sustituidos con grupos tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, carboxiácido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de azufre.

El término "tioéter" incluye restos que contienen un átomo de azufre unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Algunos ejemplos de tioéteres incluyen, pero no se limitan a alctioalquilos, alctioalquenilos y alctioalquinilos. El término "alctioalquilos" incluye restos con un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido a un átomo de azufre que está unido a un grupo alquilo. De forma análoga, el término "alctioalquenilos" se refiere a restos en los que un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está unido de forma covalente a un grupo alquenilo; y "alctioalquinilos" se refiere a restos en los que un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está unido a un átomo de azufre que está unido de forma covalente a un grupo alquinilo.

Como se usa en el presente documento, "amina" o "amino" incluye restos en los que un átomo de nitrógeno está unido de forma covalente al menos un carbono o heteroátomo. "Alquilamino" incluye grupos de compuestos en los que el nitrógeno está unido al menos un grupo alquilo. Algunos ejemplos de grupos alquilamino incluyen bencilamino, metilamino, etilamino, fenetilamino, etc. "Dialquilamino" incluye grupos en los que el átomo de nitrógeno está unido a al menos dos grupos alquilo adicionales. Algunos ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino y dietilamino. "Arilamino" y "diarilamino" incluyen grupos en los que el nitrógeno está unido al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. "Alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refieren a un grupo amino que está unido al menos a un grupo alquilo y al menos a un grupo arilo. "Alcaminioalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo unido a un átomo de nitrógeno que también está unido a un grupo alquilo. "Acilamino" incluye grupos en los que el nitrógeno está unido a un grupo acilo. Algunos ejemplos de acilamino incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído.

El término "amida" o "aminocarboxi" incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo o un grupo tiocarbonilo. El término incluye grupos "alcamino-carboxi" que incluyen grupos alquilo, alqueniilo o alquinilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. También incluye grupos "arilaminocarboxi" que incluyen restos de arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que está unido al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarboxi", "alquenilaminocarboxi", "alquinilaminocarboxi" y "arilaminocarboxi" incluyen restos en los que los restos alquilo, alqueniilo, alquinilo y arilo, respectivamente, están unidos a un átomo de nitrógeno que a su vez está unido al carbono de un grupo carbonilo. Las amidas pueden estar sustituidas con sustituyentes tales como alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Algunos sustituyentes en grupos amida pueden estar sustituidos adicionalmente.

Los compuestos de la presente invención que contienen nitrógeno se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, ácido 3-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se consideran todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados, cuando lo permita la valencia y la estructura, para que incluyan tanto el compuesto como se muestra como su derivado N-óxido (que se puede denominar $N \rightarrow O$ o N^+-O^-). Además, en otros casos, los nitrógenos en los compuestos de la presente invención se pueden convertir en compuestos N-hidroxi o N-alcoxi. Por ejemplo, algunos compuestos N-hidroxi se pueden preparar por oxidación de la amina precursora con un agente de oxidación tal como *m*-CPBA. Todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados también se consideran, cuando lo permita la valencia y la estructura, para que cubran tanto el compuesto tal como se muestra así como sus derivados N-hidroxi (es decir, N-OH) y N-alcoxi (es decir, N-OR, en el que R es alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir, alqueniilo C_1-C_6 , alquinilo C_1-C_6 , carbociclo de 3-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros).

En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa un determinado isómero por conveniencia en algunos casos, pero la presente invención incluye todos los isómeros, tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros y similares. Además, un polimorfismo cristalino puede estar presente para los compuestos representados por la fórmula. Se indica que cualquier forma cristalina, mezcla de forma cristalina, o anhídrido o hidrato de la misma está incluida en el alcance de la presente invención. Además, el denominado metabolito que se produce por degradación del presente compuesto *in vivo* está incluido en el alcance de la presente invención.

"Isomería" se refiere a compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que se diferencian en la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros" o en ocasiones isómeros ópticos. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina "mezcla racémica".

Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idéntico se denomina "centro quiral".

"Isómero quiral" se refiere a un compuesto con al menos un centro quiral. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir ya sea como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando un centro quiral está presente, un estereoisómero se puede caracterizar por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. Configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con la *Regla de Secuencias* de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Isómero geométrico" se refiere a los diastereómeros que deben su existencia a la rotación impedida alrededor de dobles enlaces. Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos *cis* y *trans*, o *Z* y *E*, que indican que los grupos están en el mismo lado o en el lado opuesto del doble enlace en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

Además, las estructuras y otros compuestos discutidos en la presente invención incluyen todos los isómeros atrópicos de los mismos. Los "isómeros atrópicos" son un tipo de estereoisómero en el que los átomos de los isómeros están colocados de forma diferente en el espacio. Los isómeros atrópicos deben su existencia a una rotación limitada causada por el impedimento de la rotación de grupos grandes alrededor de un enlace central. Tales isómeros atrópicos por lo general existen con una mezcla, sin embargo, como un resultado de recientes avances en técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atrópicos en casos seleccionados.

"Tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierte fácilmente de una forma isomérica en otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañada por un intercambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una

mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. En soluciones en las que la tautomería es posible, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo temperatura, disolvente y pH. El concepto de tautómeros que se pueden interconvertir mediante tautomerización se denomina tautomería.

5 De los diversos tipos de tautomería que son posibles, normalmente se observan dos. En la tautomería ceto-enol se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. La tautomería de anillo-cadena aparece como un resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para darle una forma cíclica (forma de anillo) como se presenta en la glucosa.

10 Algunos pares tautoméricos comunes son: tautomería cetona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactima, amida-ácido imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en nucleobases tales como guanina, timina y citosina), amina-enamina y enamina-enamina.

15 Se debe observar que los compuestos de la presente invención se pueden representar como diferentes tautómeros. También se debería entender que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de la presente invención, y la nomenclatura de los compuestos no excluye ninguna forma tautomérica.

20 Las expresiones "polimorfos cristalinos", "polimorfos" o "formas cristalinas" se refieren a estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas cristalinas normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. La recristalización del disolvente, tasa de cristalización, temperatura de almacenamiento y otros factores pueden hacer que una forma cristalina domine. Algunos polimorfos cristalinos de los compuestos se pueden preparar mediante cristalización en diferentes condiciones.

30 Además, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en cualquiera de las formas hidratadas o no hidratadas (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas del disolvente. Algunos ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Algunos ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

35 "Solvato" se refiere a formas de adición de disolvente que contienen cualquier cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente. Algunos compuestos presentan una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua retiene su estado molecular como H₂O.

40 Como se usa en el presente documento, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero que se diferencia ligeramente en la composición (al igual que en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional en particular, o la sustitución de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por lo tanto, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y aspecto, pero no en estructura u origen al compuesto de referencia.

50 Como se define en el presente documento, el término "derivado" se refiere a compuestos que tienen una estructura de núcleo común, y están sustituidos con diversos grupos como se describe en el presente documento. Por ejemplo, todos los compuestos representados por la fórmula I son derivados de imidazopiridinil-aminopiridina, y tienen la fórmula I como un núcleo común.

55 El término "bioisómero" se refiere a un compuesto que resulta del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro, ampliamente similar, átomo o grupo de átomos. El objetivo de una sustitución bioisostérica es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares a las del compuesto precursor. La sustitución bioisostérica puede tener base fisicoquímica óptica por lógica. Algunos ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, acil sulfonimidias, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani y LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996.

60 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

2. Síntesis de Compuestos de Imidazopiridinil-Aminopiridina Sustituidos

La presente invención proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de cada una de las fórmulas que se describen en el presente documento. La presente invención también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos de la presente invención desvelados de acuerdo con los siguientes esquemas como se muestra en los ejemplos.

A través de la descripción, en la que las composiciones se describen como que tienen, incluye no comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados. De forma análoga, cuando se describen métodos o procesos como que tienen, incluye no comprenden etapas específicas del proceso, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento mencionadas. Además, se debería entender que el orden de las etapas o el orden de realización de ciertas acciones no son materiales siempre y cuando la invención permanezca operativa. Además, dos o más etapas o acciones se pueden realizar de forma simultánea.

Los procesos de síntesis de la invención pueden tolerar una gran diversidad de grupos funcionales, por lo tanto se pueden usar diversos materiales de partida sustituidos. Los procesos por lo general proporcionan el compuesto final deseado pagó cerca del final del proceso global, aunque en ciertos casos puede ser deseable convertir adicionalmente el compuesto en una sal, éster o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

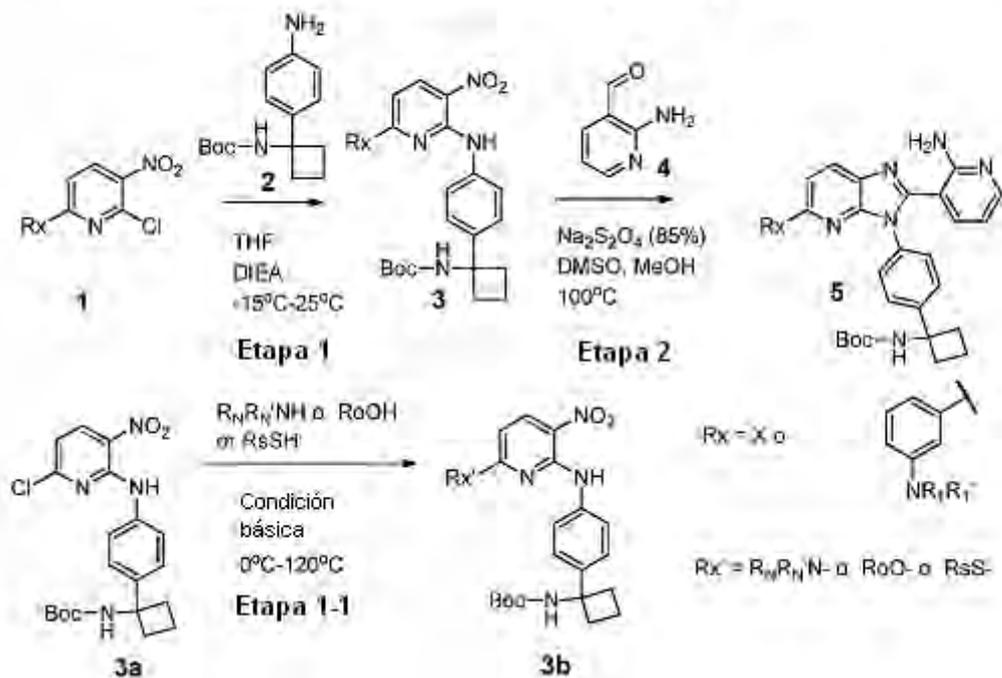
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una diversidad de maneras usando materiales de partidas disponibles en el mercado, compuestos conocidos en la bibliografía, o a partir de compuestos intermedios preparados fácilmente, usando métodos de síntesis convencional y procedimientos ya sea conocidos por los expertos en la materia, o que serán evidentes para el experto en la materia a la vista de las enseñanzas en el presente documento. Algunos métodos de síntesis convencional y procedimientos para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupo funcional se pueden obtener a partir de la bibliografía científica relevante o a partir de libros de texto convencionales en la materia. Aunque no limitados a una cualquiera o varias fuentes, algunos textos clásicos tales como Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edición, John Wiley & Sons: New York, 2001; y Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons: New York, 1999, son útiles y son libros de texto de referencia de síntesis orgánica reconocidos conocidos por los expertos en la materia. Las siguientes descripciones de métodos de síntesis están diseñadas para ilustrar, pero no limitar, procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma conveniente con una diversidad de métodos familiares para los expertos en la materia. Los compuestos de cada una de las fórmulas descritas en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o materiales de partida que se pueden preparar usando procedimientos de bibliografía. Estos procedimientos muestran la preparación de compuestos representativos de la presente invención.

Todas las abreviaturas usadas en la presente solicitud se encuentran en "Protective Groups in Organic Synthesis" de John Wiley & Sons, Inc, o el ÍNDICE MERCK de MERCK & Co., Inc, otros libros de química o catálogos de agentes químicos del proveedor de agentes químicos tal como Aldrich, o de acuerdo con el uso conocido en la técnica.

45 Procedimiento General A

Un procedimiento general para la formación de imidazopiridina sustituida con R₂-amino se describe a continuación en el Esquema 1.

Esquema 1: Formación de imidazopiridina y sustitución de N,S,O en piridina

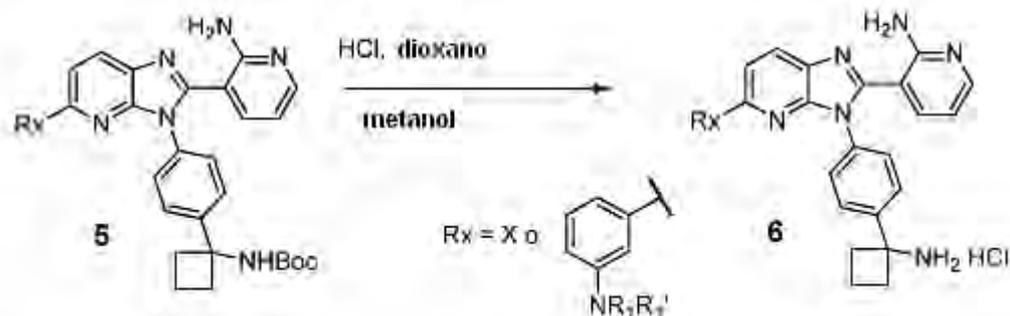
Etapa 1. Síntesis de 3-nitro-N-fenilpiridin-2-amina (estructura 3 como se muestra en el Esquema 1). La 2-cloro-3-nitropiridina (estructura 1 como se muestra en el Esquema 1) se disolvió en THF (10 ml/mmol) en un matraz de fondo redondo. Se añadieron anilina (1,0 equiv.) (estructura 2 como se muestra en el Esquema 1) y diisopropiletilamina (1,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura apropiada de 4 a 36 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml/mmol) y se lavó con agua y salmuera (20 ml/mmol respectivamente). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto (sólido de color rojo a marrón) se solidificó con hexano/acetato de etilo y se recogió por filtración. El producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 1-1. Síntesis de N¹/O¹/S¹-alquil/aryl-3-nitro-N²-fenilpiridin-2,6-diamina (estructura 3b como se muestra en el Esquema 1). El compuesto intermedio (estructura 3a como se muestra en el Esquema 1) (1 equiv.) se disolvió en dioxano (5 ml/mmol) en un matraz de fondo redondo. Alquilo/aryl amina/azufre/alcohol (2 equiv.) se añadió y diisopropilamina (2,5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml/mmol) y se lavó con agua y salmuera (5 ml/mmol respectivamente). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto (estructura 3b como se muestra en el Esquema 1) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2. Síntesis de 3-(3-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina (estructura 5 como se muestra en el Esquema 1). La 3-nitro-N-fenilpiridin-2-amina (estructura 3 como se muestra en el Esquema 1) se disolvió en dimetilsulfóxido (8 ml/mmol) y metanol (1,5 ml/mmol) en un matraz de fondo redondo. Se añadieron el 2-aminonicotinaldehído 4 (1,1 equiv.) y Na₂S₂O₄ (85 %, 2,5 equiv.) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C de 15 a 36 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml/mmol) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol; metanol al 0-20 % aproximadamente 60 min) para dar un sólido de color amarillo a marrón.

Procedimiento General B

Un procedimiento general para la desprotección del grupo BOC se describe a continuación en el Esquema 2.

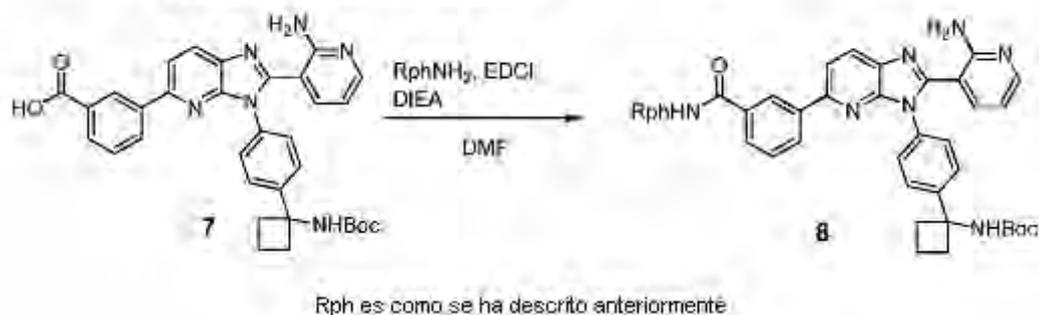
Esquema 2: Desprotección del grupo BOC

5 El carbamato (estructura **5** como se muestra en el Esquema 2) (1 equiv.) se disolvió en metanol. Se añadió HCl (20 equiv., 4 M en dioxano) y se agitó a temperatura ambiente de 2 a 4 horas. La concentración a presión reducida y la solidificación con recogida en acetato de etilo por filtración dio la amina desprotegida (estructura **6** como se muestra en el Esquema 2) en forma de sal de ácido clorhídrico como un polvo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento General C

10

Un procedimiento general para la formación de amido se describe a continuación en el Esquema 3.

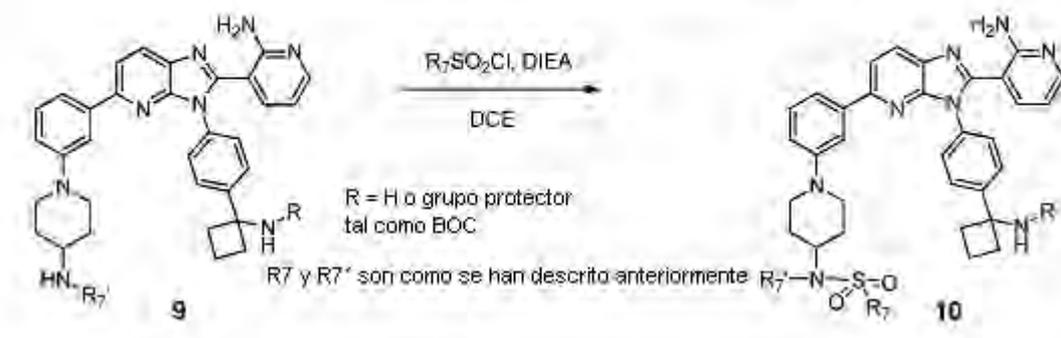
Esquema 3: Formación de amido

15 A una mezcla de amina (estructura **7** como se muestra en el Esquema 3) (1 equiv.) y arilo/ alquil amina (1,1 equiv.) en dimetilformamida (5 ml/mmol) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,2 equiv.) y diisopropiletilamina (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente la continuación se inactivó con agua (2 ml/mmol). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml/mmol) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto (estructura **8** como se muestra en el Esquema 3) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo/metanol; 100/0/0 a 0/90/10).

20

Procedimiento General D

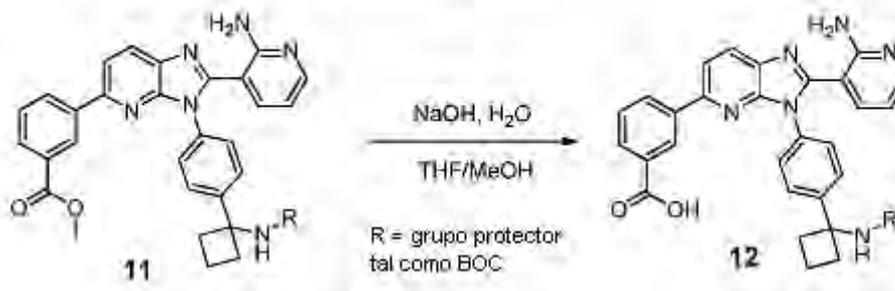
25 Un procedimiento general para la formación de sulfonamida se describe a continuación en el Esquema 4.

Esquema 4: Formación de sulfonamida

A una mezcla de amina (estructura **9** como se muestra en el Esquema 4) (1 equiv.) y cloruro de sulfonilo (1,1 equiv.) en diclorometano (5 ml/mmol) se añadió diisopropiletilamina (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se inactivó con agua (2 ml/mmol). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml/mmol) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto (estructura **10** como se muestra en el Esquema 4) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en hexanos).

10 Procedimiento General E

Un procedimiento general para la saponificación se describe a continuación en el Esquema 5.

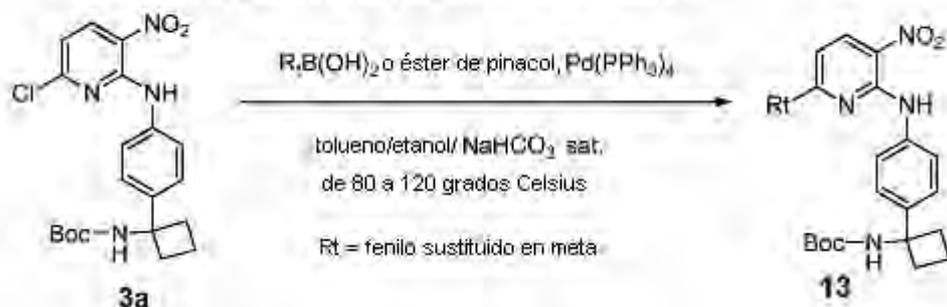
Esquema 5: Saponificación

15 El 2-(4-(2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil) acetato de etilo (estructura **11** como se muestra en el Esquema 5) (obtenido con el Procedimiento General A) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml/mmol) y metanol (0,7 ml/mmol) en un matraz de fondo redondo. Se añadió NaOH.H₂O (5 equiv.) en H₂O (0,5 ml/mmol). La mezcla de reacción se realizó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó con HCl (5 equiv.) en H₂O (0,5 ml/mmol) y el sólido se recogió con filtración para producir el producto (estructura **12** como se muestra en el Esquema 5). El producto **12** se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Procedimiento General F

Un procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Suzuki se describe a continuación en el Esquema 6 y en el Esquema 7.

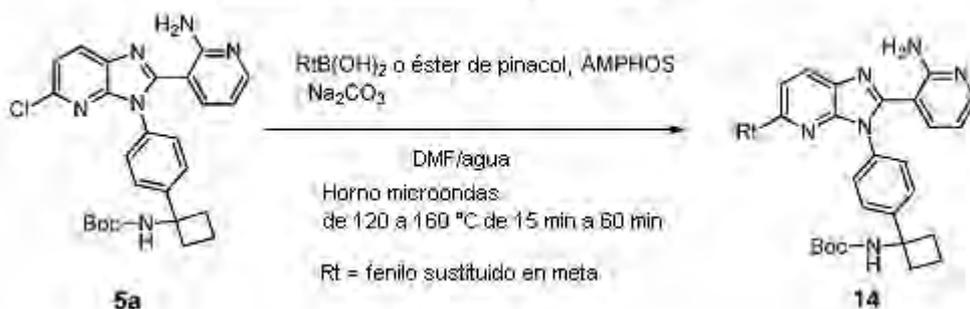
Esquema 6: Acoplamiento de Suzuki 1



Se suspendieron organohaluro (estructura **3a** como se muestra en el Esquema 6) (1 equiv.), ácido borónico o éster de pinacol (2 equiv.), y $Pd(PPh_3)_4$ (tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)) (0,05 equiv.) en una mezcla de etanol y tolueno, 10 ml/mmol respectivamente. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ saturado (1 ml/mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Posteriormente éste se calentó a 100 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/metanol al 3-20 % en acetato de etilo) para dar el producto (estructura **13** como se muestra en el Esquema 6).

Procedimiento General G

Esquema 7: Acoplamiento de Suzuki 2

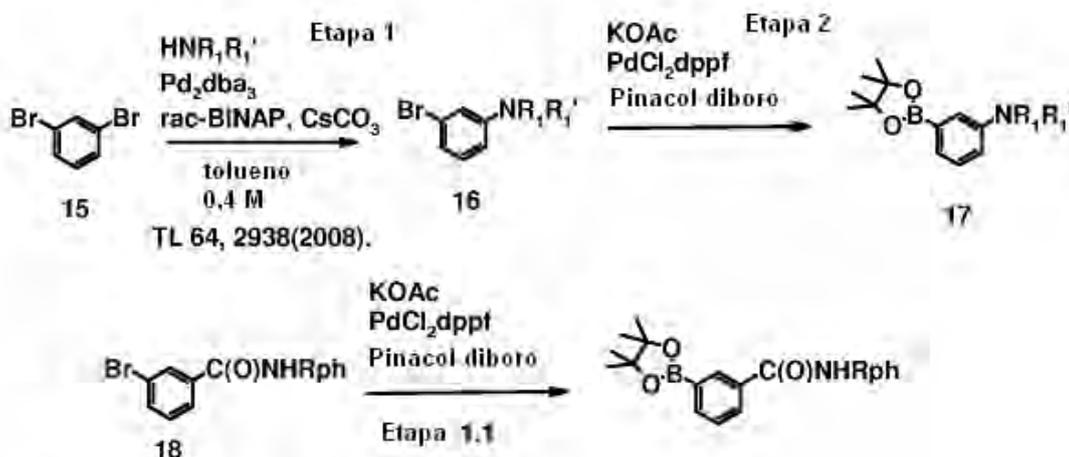


Se disolvieron organohaluro (5a como se muestra en el Esquema 7) (1 equiv.), Na_2CO_3 (1,2 equiv.), AMPHOS (bis(di-terc-butil(4-dimetil-aminofenil)fosfina)dicloropaladio (II)) (0,1 equiv.) y ácido aril borónico (2 equiv.) en DMF/agua. La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 60 min a 160 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/metanol al 3-20 % en acetato de etilo) para producir el producto (**14** como se muestra en el Esquema 7).

Procedimiento General H

Un procedimiento general para la formación del éster de pinacol del ácido borónico se describe a continuación en el Esquema 8.

Esquema 8: Formación de éster de pinacol del ácido borónico.



R1, R1' y Rph son como se han descrito anteriormente

Etapa 1: 1,3-dibromobenceno (1 equiv.), Pd₂dba₃ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)) (5 % en moles), *rac*-BINAP (7,5 % en moles), carbonato de cesio (3 equiv.) y amina (1 equiv.) se disolvieron en tolueno (2,5 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 80 °C. La mezcla se filtró a través de lecho de celite y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 10:0 a 9:1) para producir el producto en forma de un aceite de color marrón pálido (**16** como se muestra en el Esquema 8). Etapa 2: Amino-3-bromobenceno (1 equiv.), acetato potásico (3 equiv.), PdCl₂dppf (complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano) (4 % en moles), y pinacol diboro (1,5 equiv.) se disolvieron en dimetil formamida (DMF) (5 ml/mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h y se diluyó con acetato de etilo y se mezcló con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, de 10:0 a 0:10) para producir el producto en forma de un sólido de color marrón pálido (estructura **17** como se muestra en el Esquema 8). Etapa 1.1: El compuesto **19** se sintetizó a partir de **18** con un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente.

3. Métodos de Tratamiento

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular en un sujeto con necesidad de los mismos mediante la administración, a un sujeto con necesidad de un tratamiento de este tipo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una afección precancerosa. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular.

La presente invención también proporciona métodos de protección frente a un trastorno proliferativo celular en un sujeto con necesidad de los mismos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto con necesidad de un tratamiento de este tipo. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una afección precancerosa. La presente invención también proporciona el uso del compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento útil para la prevención de un trastorno proliferativo celular.

Como se usa en el presente documento, un "sujeto con necesidad del mismo" es un sujeto que tiene un trastorno proliferativo celular, o un sujeto que tiene un aumento del riesgo de desarrollar un trastorno proliferativo celular con respecto a la población en general. Un sujeto con necesidad del mismo puede tener una afección precancerosa. Preferentemente, un sujeto con necesidad el mismo tiene cáncer. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo, un ser humano, primate, pájaro, ratón, rata, ave, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. Preferentemente con el mamífero es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno proliferativo celular" se refiere a afecciones en las que un crecimiento desregulado o anómalo, o ambos, de células puede conducir al desarrollo de una afección o

enfermedad no deseada, que puede ser o no cancerosa. Algunos trastornos proliferativos celulares a modo de ejemplo de la invención incluyen una diversidad de afecciones en las que la división celular está desregulada. Algunos trastornos proliferativos celulares a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, neoplasias, tumores benignos, tumores malignos, afecciones precancerosas, tumores *in situ*, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas, y células de división rápida. La expresión "célula de división rápida" como se usa en el presente documento se define como cualquier célula que se divide a una tasa que supera o que es superior a la que se espera observa entre células vecinas o yuxtapuestas dentro del mismo tejido. Un trastorno proliferativo celular incluye un precáncer o una afección precancerosa. Un trastorno proliferativo celular incluye cáncer. Preferentemente, los métodos proporcionados en el presente documento se usan para tratar o aliviar un síntoma de cáncer. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como tumores hematológicos y/o neoplasias. Una "célula de precáncer" o "célula precancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un precáncer o una afección precancerosa. Una "célula de cáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un cáncer. Se puede usar cualquier medio de medida reproducible para identificar células cancerosas o células precancerosas. Las células cancerosas o precancerosas se pueden identificar mediante formación de tipos histológicos o clasificación de una muestra de tejido (por ejemplo, una muestra de biopsia). Las células cancerosas o células precancerosas se pueden identificar a través del uso de marcadores moleculares apropiados.

Algunas afecciones o trastornos no cancerosos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; inflamación; enfermedad autoinmune; afecciones linfoproliferativas; acromegalia; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; sepsis; shock séptico; shock endotóxico; sepsis gram-negativa; síndrome de shock tóxico; asma; síndrome de distrés respiratorio del adulto; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; inflamación pulmonar crónica; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; psoriasis; eccema; colitis ulcerosa; fibrosis pancreática; fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; síndrome del intestino irritable; piresis; reestenosis; malaria cerebral; apoplejía y lesión isquémica; traumatismo neuronal; enfermedad de Alzheimer; y enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; rinitis alérgica; conjuntivitis alérgica; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; reestenosis; silicosis; sarcoidosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis; reacción de injerto contra huésped; esclerosis múltiple; lupus; fibromialgia; SIDA y otras enfermedades virales tales como Herpes Zóster, Herpes Simplex I o II, virus de la gripe y citomegalovirus; y diabetes mellitus.

Algunos cánceres a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer del canal anal, cáncer de apéndice, astrocitoma cerebral infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinomas de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer biliar, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer del conducto biliar intrahepático, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de huesos y articulaciones, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, cáncer cerebral, tumor cerebral, glioma del tallo cerebral, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de la ruta visual e hipotalámico, cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, tumor gastrointestinal, cáncer del sistema nervioso, linfoma del sistema nervioso, cáncer del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma de linfocitos T cutáneos, neoplasia linfoide, micosis fungoide, Síndrome de Sezàry, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer ocular, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor de ovario de células germinales, glioma tumoral trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, cáncer ocular, tumores de células de islote (páncreas endocrino), Sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma del sistema nervioso central primario, macroglobulinemia de Waldenstram, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraocular (ojo), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, cáncer de lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor potencial maligno del bajo ovario, cáncer pancreático, cáncer pancreático de células de los islotes, cáncer de senos paranasales y cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores supratentoriales neuroectodérmicos primitivos, tumor de la glándula pituitaria, neoplasias de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de pelvis renal y uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de

glándula salival, familia Ewing de tumores de sarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), carcinoma de piel de células de Merkel, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uréter y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer de uretra, cáncer uterino endometrial, sarcoma uterino, cáncer del cuerpo uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, y tumor de Wilms.

Un "trastorno proliferativo celular del sistema hematológico" es un trastorno proliferativo celular que implica a las células del sistema hematológico. Un trastorno proliferativo celular del sistema hematológico puede incluir linfoma, leucemia, neoplasias mieloides, neoplasias de mastocitos, mielodisplasia, gammapatía monoclonal benigna, granulomatosis linfomatoide, papulosis linfomatoide, policitemia vera, leucemia mielógena crónica, metaplasia mielóide agnógena y trombocitemia esencial. Un trastorno proliferativo celular del sistema hematológico puede incluir hiperplasia, displasia, y metaplasia de células del sistema hematológico. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado de entre el grupo que consiste en un cáncer hematológico de la presente invención o un trastorno proliferativo celular hematológico de la presente invención. Un cáncer hematológico de la presente invención puede incluir mieloma múltiple, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfomas infantiles, y linfomas de origen linfocítico y cutáneo), leucemia (incluyendo leucemia infantil, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y leucemia de mastocitos), neoplasias mieloides y tumores de mastocitos.

Un "trastorno proliferativo celular del pulmón" es un trastorno proliferativo celular que a implica células del pulmón. Algunos trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan las células pulmonares. Algunos trastornos proliferativos de celulares del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, una afección precáncer o precancerosa del pulmón, crecimientos benignos o lesiones del pulmón, y crecimientos malignos o lesiones del pulmón, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos del organismo distintos del pulmón. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar cáncer de pulmón o trastornos proliferativos celulares del pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir todas las formas de cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias pulmonares malignas, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos, y tumor carcinoides atípicos. El cáncer de pulmón puede incluir cáncer de pulmón microcítico ("SCLC"), cáncer de pulmón no microcítico ("NSCLC"), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma microcítico, carcinoma macrocítico, carcinoma de células adenoescamosas, y mesotelioma. El cáncer de pulmón puede incluir "carcinoma cicatricial", carcinoma bronquioalveolar, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células del huso, y carcinoma neuroendocrino macrocítico. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias pulmonares que tengan heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos celulares mixtos).

Algunos trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pulmonares. Algunos trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, afecciones precancerosas del pulmón. Algunos trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia del pulmón. Algunos trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir hiperplasia inducida por asbestos, metaplasia escamosa, y metaplasia mesotelial reactiva benigna. Algunos trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir sustitución del epitelio columnar con epitelio escamoso estratificado, y displasia mucosal. Los individuos expuestos a agentes ambientales nocivos inhalados tales como humo de cigarro y asbestos pueden tener un mayor riesgo de desarrollo de trastornos proliferativos celulares del pulmón. Las enfermedades pulmonares anteriores que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir enfermedad pulmonar intersticial crónica, enfermedad pulmonar necrotizante, esclerodermia, enfermedad reumatoide, sarcoidosis, neumonitis intersticial, tuberculosis, neumonías repetidas, fibrosis pulmonar idiopática, granulomas, asbestosis, alveolitis fibrosante, y enfermedad de Hodgkin.

Un "trastorno proliferativo celular del colon" es un trastorno proliferativo celular que implica a las células del colon. Preferentemente, el trastorno proliferativo celular del colon es cáncer de colon. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar el cáncer de colon o trastornos proliferativos celulares del colon. El cáncer de colon puede incluir todas las formas de cáncer de colon. El cáncer de colon puede incluir cánceres de colon esporádicos y hereditarios. El cáncer de colon puede incluir neoplasias de colon malignas, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos, y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de colon puede incluir adenocarcinoma, carcinomas de células escamosas, y adenocarcinomas de células escamosas. El cáncer de colon puede estar asociado con un síndrome hereditario seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer colorrectal no poliposis hereditario, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil. El cáncer de colon puede estar causado por un síndrome hereditario seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer colorrectal no poliposis hereditario, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil.

Algunos trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células del colon. Algunos trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir cáncer de colon, afecciones precancerosas del colon, pólipos adenomatosos del colon y lesiones metacrónicas del colon. Un trastorno proliferativo celular del colon puede incluir adenoma. Algunos trastornos proliferativos celulares del colon se pueden caracterizar por hiperplasia, metaplasia, y displasia del colon. Algunas enfermedades de colon anteriores que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir cáncer de colon anterior. La enfermedad actual que puede predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del colon puede incluir enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Un trastorno proliferativo celular del colon puede estar asociado con una mutación en un gen seleccionado entre el grupo que consiste en p53, *ras*, *FAP* y *DCC*. Un individuo puede tener un aumento del riesgo de desarrollar un trastorno proliferativo celular del colon debido a la presencia de una mutación en un gene seleccionado entre el grupo que consiste en p53, *ras*, *FAP* y *DCC*.

Un "trastorno proliferativo celular del páncreas" es un trastorno proliferativo celular que implica a las células del páncreas. Algunos trastornos proliferativos celulares del páncreas pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pancreáticas. Algunos trastornos proliferativos celulares del páncreas pueden incluir cáncer de páncreas, una afección precáncer o precancerosa del páncreas, hiperplasia del páncreas, y displasia del páncreas, crecimientos benignos o lesiones del páncreas, y crecimientos malignos o lesiones del páncreas, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos del organismo distintos del páncreas. El cáncer pancreático incluye todas las formas de cáncer de páncreas. El cáncer pancreático puede incluir adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células gigantes pleomórfico, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes de tipo osteoclastos, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma acinar, carcinoma macrocítico sin clasificar, carcinoma microcítico, pancreatoblastoma, neoplasia papilar, cistadenoma mucinoso, neoplasia quística papilar, y cistadenoma seroso. El cáncer pancreático también puede incluir neoplasias pancreáticas que tengan heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos celulares mixtos).

Un "trastorno proliferativo celular de la próstata" es un trastorno proliferativo celular que implica a las células de la próstata. Algunos trastornos proliferativos celulares de la próstata pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células de la próstata. Algunos trastornos proliferativos celulares de la próstata pueden incluir cáncer de próstata, una afección precáncer o precancerosa de la próstata, crecimientos benignos o lesiones de la próstata, y crecimientos malignos o lesiones de la próstata, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el organismo distintos de la próstata. Algunos trastornos proliferativos celulares de la próstata pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de la próstata.

Un "trastorno proliferativo celular de la piel" es un trastorno proliferativo celular que implica a las células de la piel. Algunos trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células de la piel. Algunos trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir una afección precáncer o precancerosa de la piel, crecimientos benignos o lesiones de la piel, melanoma, melanoma maligno y otros crecimientos malignos o lesiones de la piel, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el organismo distintos de la piel. Algunos trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de la piel.

Un "trastorno proliferativo celular del ovario" es un trastorno proliferativo celular que implica a las células del ovario. Algunos trastornos proliferativos celulares del ovario pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células del ovario. Algunos trastornos proliferativos celulares del ovario pueden incluir una afección precáncer o precancerosa del ovario, crecimientos benignos o lesiones del ovario, cáncer de ovario, crecimientos malignos o lesiones del ovario, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el organismo distintos del ovario. Algunos trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de células del ovario.

Un "trastorno proliferativo celular de mama" es un trastorno proliferativo celular que implica a las células de mama. Algunos trastornos proliferativos celulares de mama pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a células de mama. Algunos trastornos proliferativos celulares de mama pueden incluir cáncer de mama, una afección precáncer o precancerosa de mama, crecimientos benignos o lesiones de mama, y crecimientos malignos o lesiones de mama, y lesiones metastásicas en tejidos y órganos en el organismo distintos de mama. Algunos trastornos proliferativos celulares de mama pueden incluir hiperplasia, metaplasia, y displasia de mama.

Un trastorno proliferativo celular de mama puede ser una afección precancerosa de mama. Las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar una afección precancerosa de mama. Una afección precancerosa de mama puede incluir hiperplasia atípica de mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), neoplasia lobular, y crecimiento o lesión de mama en estadio 0 o grado 0 (por ejemplo, cáncer de mama en estadio 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*). Una afección precancerosa de mama se puede clasificar de acuerdo con el esquema de clasificación de TNM como se acepta por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), en la que al tumor primario (T) se le ha asignado un estadio T0 o Tis; y en la que a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado un estadio N0; y en la que a la metástasis distante (M) se le ha asignado un

estadio de M0.

5 El trastorno proliferativo celular de mama puede ser cáncer de mama. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar el cáncer de mama. El cáncer de mama incluye todas las formas de
 10 cáncer de mama. El cáncer de mama puede incluir cánceres de mama epiteliales primarios. El cáncer de mama puede incluir cánceres en los que la mama está implicada con otros tumores tales como linfoma, sarcoma o melanoma. El cáncer de mama puede incluir carcinoma de mama, carcinoma ductal de mama, carcinoma lobular de mama, carcinoma de mama sin diferenciar, cistosarcoma filoides de mama, angiosarcoma de mama, y linfoma primario de mama. El cáncer de mama puede incluir cáncer de mama en Estadios I, II, IIIA, IIIB, IIIC y IV. El
 15 carcinoma ductal de mama puede incluir carcinoma invasivo, carcinoma invasivo *in situ* con componente intraductal predominante, cáncer de mama inflamatorio, y un carcinoma ductal de mama con un tipo histológico seleccionado entre el grupo que consiste en comedón, mucinoso (coloide), medular, medular con infiltrado linfocítica, papila, escirroso, y tubular. El carcinoma de mama lobular puede incluir carcinoma lobular invasivo con componente *in situ* predominante, carcinoma lobular invasivo, y carcinoma lobular con infiltración. El cáncer de mama puede incluir enfermedad de Paget, enfermedad de Paget con carcinoma intraductal, y enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo. El cáncer de mama puede incluir neoplasias de mama que tengan heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos celulares mixtos).

20 Preferentemente, el compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede usar para tratar el cáncer de mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer familiar de mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer de mama esporádico. Un cáncer de mama que se va a tratar puede aparecer en un sujeto masculino. Un cáncer de mama que se va a tratar reaparecer en un sujeto femenino. Un cáncer de mama que se va a tratar puede aparecer en un sujeto hembra premenopáusica o un sujeto hembra postmenopáusica. Un cáncer de mama que se va a tratar puede
 25 aparecer en un sujeto con una edad superior o igual a 30 años, o un sujeto con una edad inferior a 30 años. Un cáncer de mama que se va a tratar ha aparecido en un sujeto con una edad superior o igual a 50 años, o un sujeto con una edad inferior a 50 años. Un cáncer de mama que se va a tratar puede aparecer en un sujeto con una edad superior o igual a 70 años, o un sujeto con una edad inferior a 70 años.

30 Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar a identificar una mutación familiar o espontánea en BRCA1, BRCA2, o p53. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como que tiene una amplificación genética de HER2/neu, a como que sobreexpresa HER2/neu, o que tienen un nivel bajo, intermedio o elevado de expresión de HER2/neu. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar para un marcador seleccionado entre el grupo que consiste en receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 del factor de
 35 crecimiento epidérmico humano, Ki-67, CA15-3, CA 27-29, y c-Met. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como desconocido para ER, dedicó en ER o pobre en ER. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como negativo para ER o positivo para ER. La clasificación de ER de un cáncer de mama se puede realizar con cualquier medio reproducible. La clasificación de ER de un cáncer de mama se puede realizar como se expone en Onkologie 27: 175-179 (2004). Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como desconocido para PR, rico en PR o pobre en PR. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como negativo para PR o positivo para PR. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como positivo para receptor o negativo para receptor. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como asociado con niveles elevados de CA 15-3, o CA 27-29, o ambos, en sangre.

45 Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama localizado. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir a tumor de mama está asociado con una biopsia negativa para ganglio linfático centinela (SLN). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir a tumor de mama que está asociado con una biopsia positiva para ganglio linfático centinela (SLN). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que está asociado con uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, en el que los ganglios linfáticos axilares se han
 50 clasificado con cualquier método aplicable. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que se ha clasificado como con un estado negativo ganglionar (por ejemplo, negativo en ganglio) o estado positivo ganglionar (por ejemplo, positivo en ganglio). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que ha formado metástasis en otras ubicaciones del organismo. Un cáncer de mama que se va a tratar se prevé clasificar como que ha formado metástasis en una ubicación seleccionada entre el grupo que consiste en hueso, pulmón, hígado o cerebro. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar de acuerdo con una característica seleccionada entre el grupo que consiste en metastásico, localizado, regional, local-regional, localmente avanzado, distante, multicéntrico, bilateral, ipsilateral, contralateral, recién diagnosticado, recurrente, e inoperable.

60 Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede usar para tratar de prevenir un trastorno proliferativo celular de mama, o para tratar de prevenir el cáncer de mama, en un sujeto que tiene presenta un aumento de riesgo de desarrollo de cáncer de mama con respecto a la población en general. Un sujeto con un aumento del riesgo del desarrollo de
 65 cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto hembra con historia familiar personal de cáncer de mama. Un sujeto con un aumento del riesgo del desarrollo de cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto hembra que tiene una mutación de línea germinal o espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambos.

Un sujeto con un aumento del riesgo del desarrollo de cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto hembra con una historia familiar de cáncer de mama y una mutación de línea germinal o espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambos. Un sujeto con un aumento del riesgo del desarrollo de cáncer de mama con respecto a la población en general es una hembra que tiene una edad superior a 30 años, superior a 40 años, superior a 50 años, superior a 60 años, superior a 70 años, superior a 80 años, o superior a 90 años. Un sujeto con un aumento del riesgo del desarrollo de cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto con hiperplasia de mama atípica, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), neoplasia lobular, o un crecimiento o lesión de mama en estadio 0 (por ejemplo, cáncer de mama en estadio 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*).

Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar de forma histológica de acuerdo con el sistema de Scarff-Bloom-Richardson, en el que a un tumor de mama se le ha asignado una puntuación de recuento de mitosis de 1, 2 o 3; una puntuación de pleiomorfismo nuclear de 1, 2 o 3; una puntuación de formación de túbulos de 1, 2 o 3; y una puntuación total de Scarff-Bloom-Richardson entre 3 y 9. A un cáncer de mama que se va a tratar se le puede asignar un grado tumoral de acuerdo con el Panel Consenso Internacional en el Tratamiento de Cáncer de Mama seleccionado entre el grupo que consiste en grado 1, grado 1-2, grado 2, grado 2-3, o grado 3.

Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar de acuerdo con el sistema de clasificación de TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), en el que al tumor (T) se le ha asignado un estadio de TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, o T4d; y en el que a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado un estadio de NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, o N3c; y en el que la metástasis distantes (M) se le puede asignar un estadio de MX, M0, o M1. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar de acuerdo con una clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) como Estadio I, Estadio IIA, Estadio IIB, Estadio IIIA, Estadio IIIB, Estadio IIIC, o Estadio IV. A un cáncer que se va a tratar se le puede asignar un grado de acuerdo con una clasificación de AJCC como Grado GX (por ejemplo, el grado no se puede evaluar), Grado 1, Grado 2, Grado 3 o Grado 4. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar de acuerdo con una clasificación patológica de AJCC (pN) de pNX, pN0, pN0 (I-), pN0 (I+), pN0 (mol-), pN0 (mol+), pN1, pN1(mi), pN1a, pN1b, pN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b, o pN3c.

Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor del que se ha determinado que tiene un diámetro inferior o igual a aproximadamente 2 centímetros. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor del que se ha determinado que tiene un diámetro de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 centímetros. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor del que se ha determinado que tiene un diámetro superior o igual a aproximadamente 3 centímetros. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor del que se ha determinado que tiene un diámetro superior a 5 centímetros. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar mediante el aspecto microscópico como diferenciado, moderadamente diferenciado, poco diferenciado, o no diferenciado. Un cáncer que se va a tratar se pueden clasificar mediante el aspecto microscópico con respecto al recuento de mitosis (por ejemplo, recuento de división celular) o pleiomorfismo nuclear (por ejemplo, cambio en células). Un cáncer que se va a tratar case puede clasificar mediante el aspecto microscópico como asociado con áreas de necrosis (por ejemplo, áreas de muerte o degeneración de células). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como con un cariotipo anómalo, que tiene un número anómalo de cromosomas, o que tiene uno o más cromosomas que tienen un aspecto anómalo. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como aneuploide, triploide, tetraploide, o como con una ploidía alterada. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como con una translocación cromosómica, o una supresión o duplicación de un cromosoma entero, o una región de supresión, duplicación o amplificación de una parte de un cromosoma.

Un cáncer que se va a tratarse por evaluar mediante citometría de ADN, citometría de flujo, o citometría de formación de imágenes. Se pueden formar tipos de un cáncer que se va a tratar como con un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o 90 % de células en el estadio de síntesis de división celular (por ejemplo, en fase S de división celular). Se pueden formar tipos de un cáncer que se va a tratar como con una fracción baja de fase S o una fracción elevada de fase S.

Como se usa en el presente documento, una "célula normal" es una célula que no se puede clasificar como parte de un "trastorno proliferativo celular". Una célula normal carece de crecimiento desregulado o anómalo, o ambos, que puede conducir al desarrollo de una afección enfermedad no deseada. Preferentemente, una célula normal posee mecanismos de control del punto de control del ciclo celular de funcionamiento normal.

Como se usa en el presente documento, "poner en contacto una célula" se refiere a una afección en la que un compuesto u otra composición de la materia están en contacto directo con una célula, o está lo suficientemente próxima como para inducir un efecto biológico deseado en una célula.

Como se usa en el presente documento, "compuesto candidato" se refiere a un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, que se ha sometido a ensayo o se someterá a ensayo en uno o más ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo*, para determinar si es probable que ese compuesto probó que una respuesta biológica o médica deseada en una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando un investigador o profesional médico. Un compuesto candidato es un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento del cáncer. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular. Los ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos de actividad enzimática, ensayos electroforéticos de desplazamiento de movilidad, ensayos de indicador, ensayos de viabilidad celular *in vitro*, y los ensayos que se describen en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "monoterapia" se refiere a la administración de un solo compuesto activo o terapéutico a un sujeto con necesidad del mismo. Preferentemente, la monoterapia implicará la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo. Por ejemplo, la monoterapia para el cáncer con uno de los compuestos de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto con necesidad de tratamiento del cáncer. La monoterapia se puede diferenciar de la terapia de combinación, en la que una combinación de múltiples compuestos activos se administra, preferentemente con cada componente de la combinación presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En un aspecto, la monoterapia con un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, es más eficaz que la terapia de combinación para inducir un efecto biológico deseado.

Como se usa en el presente documento, "que trata" o "tratar" describe la gestión y cuidado de un paciente con la finalidad de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para aliviar los síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, también se puede usar para prevenir una enfermedad, afección o trastorno. Como se usa en el presente documento, "que previene" o "prevenir" describe la reducción o eliminación del inicio de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "aliviar" pretende describir un proceso con el que la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno disminuye. De forma importante, un signo o síntomas se pueden aliviar sin ser eliminado. En una realización preferente, la administración de composiciones farmacéuticas de la invención conduce a la eliminación de un signo o síntoma, sin embargo, la eliminación no es necesaria. Se espera que las dosificaciones eficaces disminuyan la gravedad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno tal como cáncer, que se puede producir múltiples ubicaciones, se alivia si la gravedad del cáncer disminuye en al menos una de las múltiples ubicaciones.

Como se usa en el presente documento, el término "gravedad" pretende describir el potencial de cáncer para transformarse a partir de un estado pre canceroso, o benigno, en un estado maligno. Como alternativa, o además, la gravedad pretende describir un estadio del cáncer, por ejemplo, de acuerdo con el sistema TNM (aceptado por la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC)) o con otros métodos reconocidos en la técnica. El estadio del cáncer se refiere a al alcance o gravedad del cáncer, basándose en factores tales como la ubicación del tumor primario, tamaño del tumor, número de tumores, e implicación de ganglios linfáticos (extensión de un cáncer en los ganglios linfáticos). Como alternativa, o además, la gravedad pretende describir el grado del tumor con métodos reconocidos en la técnica (véase, National Cancer Institute). El grado del tumor de su sistema usado para clasificar las células cancerosas en términos de cuán anómalas parecen al microscopio y cuán rápido es probable que el tumor crezca y se extienda. Cuando se determina el grado del tumor se consideran muchos factores, que incluyen la estructura y patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos usados para determinar el grado del tumor varían con cada tipo de cáncer. La gravedad también describe un grado histológico, también denominado diferenciación, que se refiere a en qué medida se parecen las células tumorales a las células normales del mismo tejido (véase, National Cancer Institute). Además, la gravedad describe un grado nuclear, que se refiere al tamaño y la forma del núcleo de las células tumorales y el porcentaje de células tumorales que se están dividiendo (véase, National Cancer Institute).

En otro aspecto de la invención, la gravedad describe el grado en el que un tumor a secretado factores de crecimiento, ha degradado la matriz extracelular, se ha llegado a vascularizar, ha perdido adhesión a tejidos yuxtapuestos, o metastatizado. Además, la gravedad escribe el número de ubicaciones en las que un tumor primario se ha metastatizado. Por último, la gravedad incluye la dificultad del tratamiento de tumores de tipos y ubicaciones variables. Por ejemplo, los tumores no operables, los cánceres que tienen mayor acceso a múltiples sistemas del organismo (tumores hematológicos e inmunológicos), y los que son más resistentes a los tratamientos tradicionales se consideran los más graves. En estas situaciones, el aumento de la esperanza de vida del sujeto y/o reducción del dolor, disminución de la proporción de células cancerosas o limitación de las células a un sistema, y mejora del estadio del cáncer/grado del tumor/ grado histológico/grado nuclear se considera alivio de un signo o síntoma del cáncer.

Como se usa en el presente documento el término "síntoma" se define como una indicación de enfermedad, malestar, lesión, o algo que no es correcto en el organismo. El individuo que experimenta el síntoma observa o

percibe algunos síntomas, pero no pueden ser fácilmente observados por otros. Otros se definen como profesionales no expertos en cuidados médicos.

5 Como se usa en el presente documento el término "señal" también se define como una indicación de que algo no es correcto en el organismo. Pero las señales se definen como cosas que se pueden observar por un doctor, enfermera, u otro profesional de cuidados médicos.

10 El cáncer es un grupo de enfermedades que pueden causar casi cualquier signo o síntoma. Los signos y síntomas dependerán de donde se encuentra el cáncer, el tamaño del cáncer, y de cuánto afecta a los órganos o estructuras cercanos. Si un cáncer se extiende (hace metástasis), entonces los síntomas pueden aparecer en diferentes partes del organismo.

15 A medida que un cáncer crece, éste comienza a empujar a los órganos, vasos sanguíneos y nervios cercanos. Esta presión crea algunos de los signos y síntomas de cáncer. Si el cáncer está en una zona crítica, tal como ciertas partes del cerebro, incluso el tumor más pequeño puede causar síntomas iniciales.

20 En ocasiones, los cánceres comienzan en sitios en los que no causan ningún síntoma hasta que el cáncer ha crecido hasta ser bastante grande. Los cánceres de páncreas, por ejemplo, normalmente no crece lo suficiente como para ser percibidos desde fuera del organismo. Algunos cánceres pancreáticos no causan síntomas hasta que comienzan a crecer alrededor de los nervios cercanos (esto causa un dolor de espalda). Otros crecen alrededor del conducto biliar, que bloquea el flujo de bilis y conduce a un color amarillo de la piel conocido como ictericia. Hacia el momento en el que un cáncer pancreático causa de estos signos o síntomas, normalmente ha alcanzado un estadio avanzado.

25 Un cáncer también puede causar síntomas tales como fiebre, fatiga o pérdida de peso. Esto puede ser debido a que las células cancerosas usan mucho más del suministro de energía del organismo o liberación de sustancias que cambian el metabolismo del organismo. O el cáncer puede hacer que el sistema inmune reacciones de maneras que producen estos síntomas.

30 En ocasiones, las células cancerosas liberan sustancias en el torrente sanguíneo que causan síntomas que normalmente no se cree que son el resultado de cánceres. Por ejemplo, algunos cánceres del páncreas pueden liberar sustancias que provocan coágulos sanguíneos para desarrollarse en venas de las piernas. Algunos cánceres de pulmón producen sustancias similares a hormonas que afectan a los niveles de calcio de sangre, afectan a nervios y músculos y causan debilidad y mareo.

35 El cáncer presenta varios signos o síntomas generales que se producen cuando una diversidad de subtipos de células cancerosas están presentes. La mayoría de las personas con cáncer perderán peso en algún momento con su enfermedad. Una pérdida de peso sin explicación (no intencionada) de 3,73 kilos o más puede ser el primer signo de cáncer, en particular los cánceres del páncreas, estómago, esófago o pulmón.

40 La fiebre es muy habitual en el cáncer, pero a menudo se observa más en la enfermedad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer tendrán fiebre en algún momento, especialmente si el cáncer o su tratamiento afecta al sistema inmune y hace que sea más difícil para el organismo luchar contra la infección. Menos a menudo, la fiebre puede ser un signo inicial del cáncer, tal como sucede en leucemia o linfoma.

45 La fatiga puede ser un síntoma importante a medida que el cáncer avanza. Puede suceder al inicio, aunque, en cánceres tales como leucemia, o si el cáncer causa una pérdida de sangre en desarrollo, como en algunos cánceres de colon o de estómago.

50 El dolor puede ser un síntoma inicial de algunos cánceres tales como cánceres de huesos o cáncer testicular. Pero lo más a menudo, el dolor es un síntoma de enfermedad avanzada.

55 Junto con algunos cánceres de piel (véase la sección siguiente), algunos cánceres internos pueden provocar signos cutáneos que se pueden observar. Estos cambios incluyen el aspecto de la piel más oscuro (hiperpigmentación), amarillo (ictericia), o rojo (eritema); picor; o crecimiento del pelo excesivo.

60 Como alternativa, o además, algunos subtipos de cáncer presentan signos o síntomas específicos. Algunos cambios en hábitos intestinales sobre la función de la vejiga podrían indicar cáncer. Un estreñimiento, diarrea, o un cambio en el tamaño de las heces a largo plazo puede ser un signo de cáncer de colon. El dolor al orinar, sangre en la orina, o un cambio de la función de la vejiga (tal como micción más frecuente o menos frecuentes) se podría relacionar con un cáncer de vejiga o próstata.

65 Algunos cambios en la condición o aspecto de la piel de una nueva piel podría indicar cáncer. Algunos cánceres de piel pueden sangrar y parecer úlceras que no se curan. Una úlcera de larga duración en la boca podría ser un cáncer oral, especialmente en pacientes que fuman, masticar tabaco, o beben alcohol con frecuencia. Algunas llagas en el en o la vagina pueden ser signos de infección o de un cáncer inicial.

Un sangrado o pérdida inusual podrían indicar cáncer. Un sangrado inusual se puede producir en cualquier cáncer temprano o avanzado. La sangre en el esputo (flema) puede ser un signo de cáncer de pulmón. La sangre en las heces (o unas heces de color oscuro o negro) podría ser un signo de cáncer de colon o rectal. El cáncer del cuello uterino o del endometrio (revestimiento del útero) pueden causar sangrado vaginal. La sangre en la orina puede ser un signo de cáncer de vejiga o de riñón. Una pérdida sanguinolenta del pezón puede ser un signo de cáncer de mama.

Un engrosamiento o bulto en la mama o en otras partes del cuerpo podrían indicar la presencia de un cáncer. Muchos cánceres se pueden percibir a través de la piel, sobre todo en los de mama, testículo, ganglios linfáticos (glándulas), oscuras los tejidos blandos del cuerpo. Un bulto o engrosamiento puede ser una señal temprana o tardía de cáncer. Cualquier bulto o engrosamiento podría ser indicativo de cáncer, especialmente si la formación es nueva o ha crecido en tamaño.

La indigestión o dificultad para tragar podrían indicar cáncer. Aunque estos síntomas normalmente suelen tener otras causas, la indigestión o problemas para tragar pueden ser un signo de cáncer de esófago, estómago o faringe (garganta).

Los cambios recientes en una verruga o lunar podrían ser indicativos de cáncer. Cualquier verruga, lunar o peca que cambia de color, tamaño, o forma, o pierde sus límites definidos indica el posible desarrollo de cáncer. Por ejemplo, la lesión de la piel puede ser un melanoma.

Una tos o ronquera persistentes podrían ser indicativos de cáncer. Una tos que no desaparece puede ser un signo de cáncer de pulmón. La ronquera puede ser un signo de cáncer de laringe (órgano para la fonación) o tiroides.

Aunque los signos y síntomas mencionados anteriormente son los más comunes que se observan en el cáncer, hay otros muchos que son menos comunes y no se enumeran en el presente documento. Sin embargo, todos los signos y síntomas del cáncer reconocidos en la técnica se contemplan y se incluyen en la presente invención.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción del tamaño del tumor. Una reducción del tamaño de un tumor también se puede denominar "regresión tumoral". Preferentemente, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en un 5 % o superior con respecto a su tamaño antes del tratamiento; más preferentemente con el tamaño del tumor se reduce en un 10 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 20 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 30 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 40 % o superior; incluso más preferentemente, se reduce en un 50 % o superior; y lo más preferentemente, se reduce en más de un 75 % o superior. El tamaño del tumor se puede medir con cualquier medio o medida reproducible. El tamaño de un tumor se puede medir como un diámetro del tumor.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción del volumen tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, el volumen tumoral se reduce en un 5 % o superior con respecto a su tamaño antes del tratamiento; más preferentemente, el volumen tumoral se reduce en un 10 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 20 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 20 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 40 % o superior; incluso más preferentemente, se reduce en un 50 % o superior; y lo más preferentemente, se reduce en más de un 75 % o superior. El volumen tumoral se puede medir con cualquier medio o medida reproducible.

El tratamiento del cáncer da como resultado una disminución del número de tumores. Preferentemente, después del tratamiento, el índice tumoral se reduce en un 5 % o superior con respecto al índice antes del tratamiento; más preferentemente, el índice tumoral se reduce en un 10 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 20 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 30 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 40 % o superior; incluso más preferentemente, se reduce en un 50 % o superior; y lo más preferentemente, se reduce en más de un 75 %. El número de tumores se puede medir con cualquier medio o medida reproducible. El número de tumores se puede medir mediante recuento de tumores visibles al ojo desnudo o con un aumento especificado. Preferentemente, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución del número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos alejados del sitio del tumor primario. Preferentemente, después del tratamiento, el número de lesiones metastásicas se reduce en un 5 % o superior con respecto al índice antes del tratamiento; más preferentemente, el número de lesiones metastásicas se reduce en un 10 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 20 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 30 % o superior; más preferentemente, se reduce en un 40 % o superior; incluso más preferentemente, se reduce en un 50 % o superior; y lo más preferentemente, se reduce en más de un 75 %. El número de lesiones metastásicas se puede medir con cualquier medio o medida reproducible. El número de lesiones metastásicas se puede medir mediante recuento de lesiones metastásicas visibles al ojo desnudo o con un aumento especificado. Preferentemente, el aumento especificado es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento del tiempo medio de supervivencia de una

- población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe solamente el vehículo. Preferentemente, el tiempo medio de supervivencia aumenta en más de 30 días; más preferentemente, en más de 60 días; más preferentemente, en más de 90 días; y lo más preferentemente, en más de 120 días. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir con cualquier medio reproducible. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando, para una población, la duración media de la supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando, para una población, la duración media de supervivencia después de la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- 5
- 10 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos sin tratar. Preferentemente, el tiempo medio de supervivencia aumenta en más de 30 días; más preferentemente, en más de 60 días; más preferentemente, en más de 90 días; y lo más preferentemente, en más de 120 días. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir con cualquier medio reproducible. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando, para una población, la duración media de la supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando, para una población, la duración media de supervivencia después de la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- 15
- 20 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el tiempo medio de supervivencia aumenta en más de 30 días; más preferentemente, en más de 60 días; más preferentemente, en más de 90 días; y lo más preferentemente, en más de 120 días. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir con cualquier medio reproducible. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando, para una población, la duración media de la supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un aumento del tiempo medio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando, para una población, la duración media de supervivencia después de la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- 25
- 30
- El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe solamente el vehículo. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población sin tratar. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la tasa de mortalidad disminuye en más de 2 %; más preferentemente, en más de 5 %; más preferentemente, en más de 10 %; y lo más preferentemente, en más de 25 %. Una disminución de la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados se puede medir con cualquier medio reproducible. Una disminución de la tasa de mortalidad de una población se puede medir, por ejemplo, calculando, para una población, el número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. Una disminución de la tasa de mortalidad de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando, para una población, el número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después de la finalización de una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.
- 35
- 40
- 45
- El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución de la tasa de crecimiento tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, la tasa de crecimiento tumoral se reduce en al menos un 5 % con respecto a la tasa antes del tratamiento; más preferentemente, la tasa de crecimiento tumoral se reduce en al menos un 10 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 20 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 30 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 40 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 50 %; incluso más preferentemente, se reduce en al menos un 50 %; y lo más preferentemente, se reduce en al menos un 75 %. La tasa de crecimiento tumoral se puede medir con cualquier medio o medida reproducible. La tasa de crecimiento tumoral se puede medir de acuerdo con un cambio del diámetro del tumor por unidad de tiempo.
- 50
- 55
- El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución del recrecimiento tumoral. Preferentemente, después del tratamiento, el recrecimiento tumoral es inferior a un 5 %; más preferentemente, el recrecimiento tumoral es inferior a un 10 %; más preferentemente, inferior a un 20 %; más preferentemente, inferior a un 30 %; más preferentemente, inferior a un 40 %; más preferentemente, inferior a un 50 %; incluso más preferentemente, inferior a un 50 %; y lo más preferentemente, inferior a un 75 %. El recrecimiento tumoral se puede medir con cualquier medio o medida reproducible. El recrecimiento tumoral se mide, por ejemplo, midiendo un aumento del diámetro de un tumor después de un encogimiento tumoral sigue al tratamiento. Una disminución del recrecimiento tumoral está indicada por la insuficiencia de los tumores a que vuelvan a producirse después del tratamiento se haya detenido.
- 60
- 65

- 5 El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción de la tasa de proliferación celular. Preferentemente, después del tratamiento, la tasa de proliferación celular se reduce en al menos un 5 %; más preferentemente, en al menos un 10 %; más preferentemente, en al menos un 20 %; más preferentemente, en al menos un 30 %; más preferentemente, en al menos un 40 %; más preferentemente, en al menos un 50 %; incluso más preferentemente, en al menos un 50 %; y lo más preferentemente, en al menos un 75 %. La tasa de proliferación celular se puede medir con cualquier medio o medida reproducible. La tasa de proliferación celular se mide, por ejemplo, midiendo el número de células en división en una muestra de tejido por unidad de tiempo.
- 10 El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción de la proporción de células en proliferación. Preferentemente, después del tratamiento, la proporción de células en proliferación se reduce en al menos un 5 %; más preferentemente, en al menos un 10 %; más preferentemente, en al menos un 20 %; más preferentemente, en al menos un 30 %; más preferentemente, en al menos un 40 %; más preferentemente, en al menos un 50 %; incluso más preferentemente, en al menos un 50 %; y lo más preferentemente, en al menos un 75 %. La proporción de células en proliferación se puede medir con cualquier medio o medida reproducible. Preferentemente, la proporción de células en proliferación se mide, por ejemplo, cuantificando el número de células en división con respecto al número de células que no se dividen en una muestra de tejido. La proporción de células en proliferación puede ser equivalente al índice mitótico.
- 15 20 El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución del tamaño de un área o zona de proliferación celular. Preferentemente, después del tratamiento, el tamaño de un área o zona de proliferación celular se reduce en al menos un 5 % con respecto a su tamaño antes del tratamiento; más preferentemente, se reduce en al menos un 10 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 20 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 30 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 40 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 50 %; incluso más preferentemente, se reduce en al menos un 50 %; y lo más preferentemente, se reduce en al menos un 75 %. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir con cualquier medio o medida reproducible. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir como un diámetro o anchura de un área o zona de proliferación celular.
- 25 30 El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución del número o proporción de células que tienen un aspecto o morfología anómalos. Preferentemente, después del tratamiento, el número de células que tienen una morfología anómala se reduce en al menos un 5 % con respecto a su tamaño antes del tratamiento; más preferentemente, se reduce en al menos un 10 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 20 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 30 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 40 %; más preferentemente, se reduce en al menos un 50 %; incluso más preferentemente, se reduce en al menos un 50 %; y lo más preferentemente, se reduce en al menos un 75 %. Un aspecto o morfología celular anómalos se puede medir con cualquier medio o medida reproducible. Un aspecto o morfología celular anómalos se puede medir con microscopía, por ejemplo, usando un microscopio de cultivo tisular invertido. Una morfología celular anómala puede tomar la forma de pleiomorfismo nuclear.
- 35 40 Como se usa en el presente documento, la expresión "de forma selectiva" se refiere a la tendencia de que se produzca a una frecuencia más elevada en una población que en otra población. Las poblaciones comparadas pueden ser poblaciones celulares. Preferentemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, actúa de forma selectiva en una célula de cáncer o precancerosa pero no en una célula normal. Preferentemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, actúa de forma selectiva para modular una diana molecular (por ejemplo, una quinasa diana) pero no modula de forma significativa otra diana molecular (por ejemplo, una quinasa no diana). La invención también proporciona un método para inhibir de forma selectiva la actividad de un enzima, tal como una quinasa. Preferentemente, un suceso se produce de forma selectiva en la población A con respecto a la población B si se produce más de dos veces de forma más frecuente en la población A en comparación con la población B. Un suceso se produce de forma selectiva si se produce más de cinco veces de forma más frecuente en la población A. Un suceso se produce de forma selectiva si se produce más de diez veces más frecuente en la población A; más preferentemente, más de cincuenta veces; incluso más preferentemente, más de 100 veces; y lo más preferentemente, más de 1000 veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Por ejemplo, se podría decir que la muerte celular se produce de forma selectiva en células de cáncer si se produce más de dos veces más frecuentemente en células de cáncer en comparación con células normales.
- 45 50 55 60 65 Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede modular la actividad de una diana molecular (por ejemplo, una quinasa diana). Modular se refiere a estimular o inhibir una actividad de una diana molecular. Preferentemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 2 veces con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero careciendo solamente de la presencia de dicho compuesto. Más preferentemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, modula la actividad de una

diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 5 veces, al 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero careciendo solamente de la presencia de dicho compuesto. La actividad de una diana molecular se puede medir con cualquier medio reproducible. La actividad de una diana molecular se puede medir *in vitro* o *in vivo*.

5 Por ejemplo, la actividad de una diana molecular se puede medir *in vitro* con un ensayo de actividad enzimática un ensayo de unión a ADN, o la actividad de una diana molecular se puede medir *in vivo* sometiendo ensayo la expresión de un gen indicador.

10 Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, nódulo de forma significativa la actividad de una diana molecular si la adición del compuesto no estimula ni inhibe la actividad de la diana molecular en más de un 10 % con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero careciendo solamente de la presencia de dicho compuesto.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "selectivo de isozima" se refiere a la inhibición o estimulación preferente de una primera isoforma de una enzima en comparación con una segunda isoforma de una enzima (por ejemplo, inhibición estimulación preferente de una isozima alfa de quinasa en comparación con una isozima beta de quinasa). Preferentemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, demuestra un mínimo de un diferencial de cuatro veces, preferentemente un diferencial de diez veces, más preferentemente un diferencial de cincuenta veces, en la
20 dosificación requerida para conseguir un efecto biológico. Preferentemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, demuestra su diferencial a través del intervalo de inhibición, y el diferencial se toma a modo de ejemplo con la CI_{50} , es decir, un 50 % de inhibición, para una diana molecular de interés.

25 La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, a una célula o un sujeto con necesidad del mismo puede dar como resultado la modulación (es decir, estimulación o inhibición) de una actividad de una quinasa de interés.

30 La presente invención proporciona métodos para evaluar la actividad biológica de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. En un método, se puede usar un ensayo basado en actividad enzimática. En un ensayo de actividad enzimática específico, la actividad enzimática es de una quinasa. Como se usa en el presente documento, "quinasa" se refiere a una gran clase de enzimas que cataliza la transferencia de la γ -fosfato desde el ATP al grupo hidroxilo en la cadena lateral de Ser/Thr o Tyr en proteínas y péptidos y están implicadas de forma íntima en el control de diversas funciones
35 celulares importantes, en particular las más importantes: transducción, diferenciación y proliferación de señales. Se calcula que hay aproximadamente 2.000 proteína quinasas distintas en el cuerpo humano, y aunque cada una de estas fosforila sustratos de proteína/péptido en particular, todas ellas se unen al mismo segundo sustrato de ATP en un bolsillo altamente conservado. Aproximadamente un 50 % de los productos oncogénicos conocidos son proteína tirosina quinasas (PTK), y se ha mostrado que su actividad de quinasas conduce a transformación celular.
40 Preferentemente, la quinasa sometida a ensayo es una tirosina quinasa.

Un cambio en la actividad enzimática causado por un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede medir en los ensayos desvelados. El cambio en la actividad enzimática se caracteriza por el cambio en el alcance de la fosforilación de ciertos
45 sustratos. Como se usa en el presente documento, "fosforilación" se refiere a la adición de grupos fosfato a un sustrato, incluyendo proteínas y moléculas orgánicas; y, desempeñó papel importante en la regulación de las actividades biológicas de las proteínas. Preferentemente, la fosforilación sometida a ensayo y medida implica la adición de grupos fosfato a restos de tirosina. El sustrato puede ser un péptido o proteína.

50 En algunos ensayos, se usan algunos reactivos inmunológicos, por ejemplo, anticuerpos y antígenos. En algunos ensayos se puede utilizar fluorescencia en la medida de la actividad enzimática. Como se usa en el presente documento, "fluorescencia" se refiere a un proceso a través del que una molécula emite un fotón como resultado de la absorción de un fotón que llega de energía más elevada por la misma molécula. Algunos métodos específicos para la evaluación de la actividad biológica de los compuestos desvelados se describen en los ejemplos.

55 Como se usa en el presente documento, una actividad de c-Met se refiere a cualquier función o actividad biológica que se realiza por c-Met. Por ejemplo, una función de c-Met incluye fosforilación o proteínas diana corriente abajo. Otras funciones de c-Met incluyen autofosforilación, unión de proteínas adaptadoras tales como Gab-1, Grb-2, Shc, SHP2 y c-Cbl, y activación de transductores de señales tales como Ras, Src, PI3K, PLC- γ , STATs, ERK1 y 2 y FAK.

60 La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, a una célula o un sujeto con necesidad del mismo da como resultado modulación (es decir, estimulación o inhibición) de una actividad de una diana intracelular (por ejemplo, sustrato). Varias dianas intracelulares se pueden modular con los compuestos de la presente invención, que incluyen, pero no
65 se limitan a, proteínas adaptadoras tales como Gab-1, Grb-2, Shc, SHP2 y c-Cbl, y transductor es de señales tales como Ras, Src, PI3K, PLC- γ , STATs, ERK1 y 2 y FAK.

Activación se refiere a la colocación de una composición en materia (por ejemplo, proteína o ácido nucleico) en un estado adecuado para realizar una función biológica deseada. Una composición de materia capaz de ser activada también tiene un estado inactivado. Una composición de materia activada puede tener una función biológica inhibitoria o estimuladora, o ambas.

5 Elevación se refiere a un aumento de una actividad biológica deseada de una composición de materia (por ejemplo, una proteína o un ácido nucleico). La elevación se puede producir a través de un aumento de la concentración de una composición de materia.

10 Como se usa en el presente documento, "una ruta del punto de control del ciclo celular" se refiere a una ruta bioquímica que está implicada en la modulación de un punto de control del ciclo celular. Una ruta del punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulatorios o inhibitorios, o ambos, en una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Una ruta del punto de control del ciclo celular está formada por al menos dos composiciones de materia, preferentemente proteínas, ambas de las cuales contribuyen a la modulación

15 de un punto de control del ciclo celular. País que iniciar una ruta del punto de control del ciclo celular se puede activar a través de una activación de uno o más miembros de la ruta del punto de control del ciclo celular. Preferentemente, una ruta del punto de control del ciclo celular es una ruta de señalización bioquímica.

20 Como se usa en el presente documento, "regulador del punto de control del ciclo celular" se refiere a una composición de materia que puede funcionar, al menos en parte, en la modulación de un punto de control del ciclo celular. Un regulador del punto de control del ciclo celular puede tener defectos estimulatorios o inhibitorios, o ambos, en una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Un regulador del punto de control del ciclo celular puede ser una proteína o puede no ser una proteína.

25 El tratamiento del cáncer o un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado la muerte celular, y preferentemente, la muerte celular da como resultado una disminución de al menos un 10 % del número de células en una población. Más preferentemente, la muerte celular se refiere a una disminución de al menos un 20 %; más preferentemente, una disminución de al menos un 30 %; más preferentemente, una disminución de al menos un 40 %; más preferentemente, una disminución de al menos un 50 %; lo más preferentemente, una disminución de al menos un 75 %. El número de células de una población se puede medir con cualquier medio reproducible. Un

30 número de células en una población se puede medir mediante clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), microscopía de inmunofluorescencia y microscopía de luz. Algunos métodos para medir la muerte celular son como se muestran en Li *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A. 100 (5): 2674-8, 2003. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.

35 Preferentemente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, no es significativamente citotóxica para células normales. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no es significativamente citotóxica para células normales y la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz no induce la muerte celular en más de un 10 % de las células normales. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no afecta de forma significativa a la viabilidad celular de las células normales y la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz no induce una muerte celular en más de un 10 % de las células normales. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.

45 La puesta en contacto de una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede inducir o activar la muerte celular de forma selectiva en células de cáncer. La administración, a un sujeto con necesidad del mismo, de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede inducir o activar la muerte celular de forma selectiva en células de cáncer. La puesta en contacto de una

50 célula con un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede inducir la muerte celular de forma selectiva en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo celular. Preferentemente, la administración, a un sujeto con necesidad del mismo, de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, induce la muerte celular de forma selectiva en una o más células afectadas por un

55 trastorno proliferativo celular.

La presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir el cáncer mediante la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto con necesidad del mismo, en el que la administración del compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, da como resultado uno o más de los siguientes: acumulación de células en fase G1 y/o S del ciclo celular, citotoxicidad a través de muerte celular en células de cáncer sin una canción significativa de muerte celular en células normales, actividad antitumoral en animales con un índice terapéutico de al menos 2, y activación de un punto de control del ciclo celular. Como se usa en el presente documento, "índice terapéutico" es la dosis máxima tolerada dividida entre la dosis eficaz.

60

65

Un experto en la materia puede referirse a textos de referencia generales para descripciones detalladas de técnicas conocidas discutidas en el presente documento o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3ª edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición (1990). Estos textos también pueden, por supuesto, hacer referencia a la preparación o uso de un aspecto de la invención

10 Como se usa en el presente documento, "terapia de combinación" o "co-terapia" incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la co-acción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, co-acción farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación por lo general se realiza durante un periodo de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede pretender, pero generalmente no lo hace, incluir la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de una terapia separada que de forma incidental y arbitraria dan como resultado de las combinaciones de la presente invención.

20 "Terapia de combinación" pretende incluir administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, en la que cada agente terapéutico se administra el momento diferente, así como administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede conseguir, por ejemplo, pedían que la administración al sujeto de una sola cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en cápsulas individuales, múltiples para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se puede realizar mediante cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares, y absorción directa a través de tejidos de membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar mediante la misma vía o mediante diferentes vías. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se administra mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar mediante inyección intravenosa. La secuencia en la que los agentes terapéuticos se administran no es estrechamente crítica.

35 "Terapia de combinación" también incluye la administración de los agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente en combinación adicional con otros principios biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento con radiación). Cuando la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se puede realizar en cualquier momento adecuado siempre y cuando se consiga un efecto beneficioso a partir de la co-acción de la combinación de dos agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados con el efecto beneficioso también se consigue cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás durante días o incluso semanas.

45 Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable se puede administrar en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. El segundo agente quimioterapéutico (también denominado agente antineoplásico o agente antiproliferativo) puede ser un agente de alquilación; un antibiótico; un antimetabolito; un agente detoxificante; un interferón; un anticuerpo policlonal o monoclonal; un inhibidor de EGFR; un inhibidor de HER2; un inhibidor de la histona desacetilasa; una hormona; un inhibidor mitótico; un inhibidor de MTOR; un inhibidor multi-quinasa; un inhibidor de la serina/reonina quinasa; inhibidores de la tirosina quinasa; un inhibidor de VEGF/VEGFR; un taxano o derivado de taxano, un inhibidor de aromataasa, una antraciclina, un fármaco de dirección a microtúbulo, un fármaco veneno de topoisomerasa, un inhibidor de una diana o enzima molecular (por ejemplo, un inhibidor de quinasa), un fármaco análogo de citidina o cualquier agente quimioterapéutico, antineoplásico o antiproliferativo enumerado en www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp.

60 Algunos agentes de alquilación a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida (Cytoxan; Neosar); clorambucilo (Leukeran); melfalán (Alkeran); carmustina (BiCNU); busulfán (Busulfex); lomustina (CeeNU); dacarbazina (DTIC-Dome); oxaliplatino (Eloxatin); carmustina (Gliadel); ifosfamida (Ifex); mecloretamina (Mustargen); busulfán (Myleran); carboplatino (Paraplatino); cisplatino (CDDP; PlatinoI); temozolomida (Temodar); tiotepa (Tioplex); bendamustina (Treanda); o estreptozocina (Zanosar).

65 Algunos antibióticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, doxorubicina (Adriamicina); doxorubicina liposomal (Doxilo); mitoxantrona (Novantrone); bleomicina (Blenoxane); daunorrubicina (Cerubidine); daunorrubicina liposomal (DaunoXome); dactinomina (Cosmegen); epirubicina (Ellence); idarrubicina (Idamicina); plicamicina (Mithracin); mitomicina (Mutamicina); pentostatina (Nipent); o valrubicina (Valstar).

- 5 Algunos antimetabolitos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (Aduvico); capecitabina (Xeloda); hidroxiaurea (Hydrea); mercaptopurina (Purinethol); pemetrexed (Alimta); fludarabina (Fludara); nelarabina (Arranon); cladribina (Cladribine Novaplus); clofarabina (Clolar); citarabina (Cytosar-U); decitabina (Dacogen); citarabina liposomal (DepoCyt); hidroxiaurea (Droxia); pralatrexato (Folotyn); floxuridina (FUDR); gemcitabina (Gemzar); cladribina (Leustatin); fludarabina (Oforta); metotrexato (MTX; Rheumatrex); metotrexato (Trexall); tioguanina (Tabloid); TS-1 o citarabina (Tarabine PFS).
- 10 Algunos agentes de detoxificación a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, amifostina (Ethyol) o mesna (Mesnex).
- 15 Algunos a modo de ejemplo interferón es incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa-2b (Intron A) o interferón alfa-2a (Roferon-A).
- 20 Algunos anticuerpos policlonales o monoclonales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); ofatumumab (Arzerra); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); tositumomab/tositumomab con yodo¹³¹ (Bexxar); alemtuzumab (Campath); ibritumomab (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin); gemtuzumab (Mylotarg); eculizumab (Soliris) ordenosumab.
- 25 Algunos inhibidores de EGFR a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, gefitinib (Iressa); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); erlotinib (Tarceva); panitumumab (Vectibix); PKI-166; canertinib (CI-1033); matuzumab (Emd7200) o EKB-569.
- 30 Algunos inhibidores de HER2 a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); lapatinib (Tykerb) o AC-480.
- 35 Algunos inhibidores de la histona desacetilasa incluyen, pero no se limitan a, vorinostat (Zolinza).
- 40 Algunas hormonas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno (Soltamox; Nolvadex); raloxifeno (Evista); megestrol (Megace); leuprolide (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); fulvestrant (Faslodex); letrozol (Femara); triptorelina (Trelstar LA; Trelstar Depot); exemestano (Aromasin); goserelina (Zoladex); bicalutamida (Casodex); anastrozol (Arimidex); fluoximasterona (Androxi; Halotestin); medroxiprogesterona (Provera; Depo-Provera); estramustina (Emcyt); flutamida (Eulexin); toremifeno (Fareston); degarelix (Firmagon); nilutamida (Nilandron); abarelix (Plenaxis); o testolactona (Teslac).
- 45 Algunos inhibidores mitóticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (Taxol; Onxol; Abraxane); docetaxel (Taxotere); vincristina (Oncovin; Vincasar PFS); vinblastina (Velban); etopósido (Toposar; Etopophos; VePesid); tenipósido (Vumon); ixabepilona (Ixempra); nocodazol; epotilonas; vinorelbina (Navelbine); camptotecina (CPT); irinotecán (Camptosar); topotecán (Hycamtin); amsacrina o lamelarina D (LAM-D).
- 50 Algunos inhibidores de MTOR a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, everolimus (Afinitor) o temsirolimus (Torisel); rapamune, ridaforolimus; o AP23573.
- 55 Algunos inhibidores de multi-quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); BIBW 2992; E7080; Zd6474; PKC-412; motesanib; o AP24534.
- 60 Algunos inhibidores de serina/treonina quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ruboxistaurina; clorhidrato de erilo/easudilo; flavopiridol; seliciclib (CYC202; Roscovitine); SNS-032 (BMS-387032); Pkc412; briostatina; KAI-9803; SF1126; VX-680; Azd1152; Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347 o PD 332991.
- 65 Algunos inhibidores de tirosina quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, erlotinib (Tarceva); gefitinib (Iressa); imatinib (Gleevec); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); trastuzumab (Herceptin); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); everolimus (Afinitor); alemtuzumab (Campath); gemtuzumab (Mylotarg); temsirolimus (Torisel); pazopanib (Votrient); dasatinib (Sprycel); nilotinib (Tasigna); vatalanib (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; o AMG888.
- 70 Algunos inhibidores de VEGF/VEGFR a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, bevacizumab (Avastin); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); ranibizumab; pegaptanib; o vandetinib.
- 75 Algunos fármacos de dirección a microtúbulo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina.
- 80 Algunos fármacos veneno de la topoisomerasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tenipósido, etopósido, adriamicina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomicina, mitoxantrona, amsacrina, epirrubicina e idarrubicina.

Algunos taxanos o derivados de taxano a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y docetaxol.

Algunos agentes quimioterapéuticos, antineoplásicos, antiproliferativos generales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, altretamina (Hexalen); isotretinoína (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); tretinoína (Vesanoïd); azacitidina (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginasa (Elspar); levamisol (Ergamisol); mitotano (Lysodren); procarbazona (Matulane); pegaspargasa (Oncaspar); denileuquina difitox (Ontak); porfímero (Photofrin); aldesleuquina (Proleuquina); lenalidomida (Revlimid); bexaroteno (Targretin); talidomida (Thalomid); temsirolimus (Torisel); trióxido de arsénico (Trisenox); verteporfina (Visudyne); mimosina (Leucenol); (tegafur 1 M - 5-cloro-2,4-dihidroxipirimidina 0,4 M - oxonato potásico 1 M) o lovastatina.

En otro aspecto, el segundo agente quimioterapéutico puede ser una citoquina tal como G-CSF (factor de estimulación de colonias de granulocitos). En otro aspecto, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar en combinación con terapia de radiación. La terapia de radiación también se puede administrar en combinación con un compuesto de la presente invención y otro agente quimioterapéutico descrito en el presente documento como parte de una terapia de múltiples agentes. En otro aspecto más, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar en combinación con combinaciones de quimioterapia convencionales tales como, pero no limitadas a, CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo), AC (adriamicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, y ciclofosfamida), ACT o ATC (adriamicina, ciclofosfamida, y paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitabina), Cisplatino (CDDP), Carboplatino, TS-1 (tegafur, gimestat y otastat potásico a una proporción molar de 1:0,4:1), Camptotecina-11 (CPT-11, Irinotecán o Camptosar™) o CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).

En realizaciones preferentes, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar con un inhibidor de una enzima, tal como una quinasa receptora o no receptora. Las quinasas receptoras y no receptoras de la invención son, por ejemplo, tirosina quinasas o serina/treonina quinasas. Los inhibidores de quinasa de la invención son moléculas pequeñas, ácidos polinucleicos, polipéptidos o anticuerpos.

Algunos inhibidores de quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, Bevacizumab (se dirige a VEGF), BIBW 2992 (se dirige a EGFR y Erb2), Cetuximab/Erbix (se dirige a Erb1), Imatinib/Gleevec (se dirige a Bcr-Abl), Trastuzumab (se dirige a Erb2), Gefitinib/Iressa (se dirige a EGFR), Ranibizumab (se dirige a VEGF), Pegaptanib (se dirige a VEGF), Erlotinib/Tarceva (se dirige a Erb1), Nilotinib (se dirige a Bcr-Abl) Lapatinib (se dirige a Erb1 y Erb2/Her2), GW-572016/ditosilato de lapatinib (se dirige a HER2/Erb2), Panitumumab/Vectibix (se dirige a EGFR), Vandetinib (se dirige a RET/VEGFR), E7080 (múltiples dianas que incluyen RET y VEGFR), Herceptin (se dirige a HER2/Erb2), PKI-166 (se dirige a EGFR), Canertinib/CI-1033 (se dirige a EGFR), Sunitinib/SU-11464/Sutent (se dirige a EGFR y FLT3), Matuzumab/Emd7200 (se dirige a EGFR), EKB-569 (se dirige a EGFR), Zd6474 (se dirige a EGFR y VEGFR), PKC-412 (se dirige a VEGFR y FLT3), Vatalanib/Ptk787/ZK222584 (se dirige a VEGFR), CEP-701 (se dirige a FLT3), SU5614 (se dirige a FLT3), MLN518 (se dirige a FLT3), XL999 (se dirige a FLT3), VX-322 (se dirige a FLT3), Azd0530 (se dirige a SRC), BMS-354825 (se dirige a SRC), SKI-606 (se dirige a SRC), CP-690 (se dirige a JAK), AG-490 (se dirige a JAK), WHI-P154 (se dirige a JAK), WHI-P131 (se dirige a JAK), sorafenib/Nexavar (se dirige a RAF quinasa, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, KIT, FLT-3, y RET), Dasatinib/Sprycel (BCR/ABL y Src), AC-220 (se dirige a Flt3), AC-480 (se dirige a todas las proteínas HER, "panHER"), difosfato de Motesanib (se dirige a VEGF1-3, PDGFR, y c-kit), Denosumab (se dirige a RANKL, inhibe a SRC), AMG888 (se dirige a HER3), y AP24534 (múltiples dianas que incluyen Flt3).

Algunos inhibidores de serina/treonina quinasa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, Rapamune (se dirige a mTOR/FRAP1), Deforolimus (se dirige a mTOR), Certican/Everolimus (se dirige a mTOR/FRAP1), AP23573 (se dirige a mTOR/FRAP1), clorhidrato de EriI/Fasudil (se dirige a RHO), Flavopiridol (se dirige a CDK), Seliciclib/CYC202/Roscovitina (se dirige a CDK), SNS-032/BMS-387032 (se dirige a CDK), Ruboxistaurina (se dirige a PKC), Pkc412 (se dirige a PKC), Briostatina (se dirige a PKC), KAI-9803 (se dirige a PKC), SF1126 (se dirige a PI3K), VX-680 (se dirige a Aurora quinasa), Azd1152 (se dirige a Aurora quinasa), Arry 142886/AZD-6244 (se dirige a MAP/MEK), SCIO-469 (se dirige a MAP/MEK), GW681323 (se dirige a MAP/MEK), CC-401 (se dirige a JNK), CEP-1347 (se dirige a JNK), y PD 332991 (se dirige a CDK).

4. Composiciones Farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cada una de las fórmulas que se describen en el presente documento en combinación con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contienen los compuestos de la presente invención en una forma adecuada para administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en una forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una diversidad de formas que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba individual en un inhalador de aerosol o

un vial. La cantidad de principio activo (por ejemplo, una formulación del compuesto desvelado o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía de acuerdo con el tratamiento implicado en particular. Un experto en la materia observará que en ocasiones es necesario hacer variaciones de rutina a la dosificación dependiendo de la edad y condición del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Una diversidad de ruta se contemplan, incluyendo administración oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Algunas formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, nociones como ángeles, soluciones, parches e agentes de inhalación. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservantes, tampón o propulsor que sean necesarios.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, vehículos, y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro como problema o complicación excesivos, de acuerdo con una relación de beneficio/riesgo razonable.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que por lo general es seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración pretendida. Algunos ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica) y transmucosal. Algunas soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes de quelación tales como ácido etilendiamintetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico. La preparación parenteral puede estar encerrada en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis fabricados con vidrio o plástico.

Un compuesto o composición farmacéutica de la invención se puede administrar a un sujeto en muchos de los métodos bien conocidos en la actualidad usados para tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, para tratamiento de cánceres, un compuesto de la invención se puede inyectar directamente en tumores, inyectar en el torrente sanguíneo o cavidades corporales o tomar por vía oral o aplicar a través de la piel con parches. La dosis elegida debería ser suficiente para un tratamiento eficaz constitutivo pero no tan elevada como para provocar efectos unitarios inaceptables. El estado de la afección o enfermedad (por ejemplo, cáncer, precáncer, y similares) y la salud del paciente debería estar preferentemente muy controlada durante el tratamiento y durante un periodo razonable después del tratamiento.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificadas, o para presentar un efecto terapéutico o inhibitorio detectable. El efecto se puede detectar con cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, talla y salud del sujeto; la naturaleza y alcance de la afección; y el agente terapéutico o combinación de agentes terapéuticos seleccionados para administración. Las cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada se pueden determinar mediante experimentación de rutina que está dentro de la experiencia y criterio del experto en medicina. En un aspecto preferente, la enfermedad o afección a tratar es cáncer. En otro aspecto, la enfermedad o afección a tratar es un trastorno proliferativo celular.

Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede calcular inicialmente ya sea en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o en o de los animales, normalmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también se puede usar para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración apropiados. Tal información se puede usar a continuación para determinar las dosis y las vías de administración útiles en seres humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad se pueden determinar con procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares animales experimentales, por ejemplo, DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz para un 50 % de la población) y DL_{50} (la dosis letal para un 50 % de la población). La proporción de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la proporción DL_{50}/DE_{50} . Son preferentes las composiciones farmacéuticas que presentan índices terapéuticos grandes. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación usada, sensibilidad del paciente, y la vía de administración.

La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del agente o agentes activos o para mantener el efecto deseado. Algunos factores que se deben tener en cuenta incluyen la gravedad de la patología, salud general del sujeto, edad, peso, y género del sujeto, dieta, tiempo y frecuencia de administración, combinación o combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción, y tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada se pueden administrar cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas dependiendo de la vida media y tasa de eliminación de la formulación en particular.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente invención se pueden de una manera que por lo general se conoce, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de comprimidos, levigación, emulsión, encapsulación, atrapado, o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar por vía farmacéutica. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Algunas composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (que son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para administración intravenosa, algunos vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debería ser fluida hasta el punto en el que exista una fácil capacidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de preparación y almacenamiento y se debe conservar frente a la acción de microorganismos contaminantes tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio de disolvente o de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersión y con el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede conseguir con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferente incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede realizar incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

La solución es inyectar estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en un disolvente apropiado con un ingrediente o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, si fuera necesario, seguido de esterilización con filtración. Por lo general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios a partir de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos métodos de preparación son secado al vacío y liofilización que proporciona un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo previamente filtrada de forma estéril.

Las composiciones orales por lo general incluyen un diluyente inerte o un vehículo farmacéuticamente aceptable comestible. Estas pueden estar encerradas en cápsulas de gelatina o en comprimidos formados por compresión. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y se puede usar en forma de comprimidos, trociscos, o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un vehículo fluido para uso como un enjuague bucal, en el que el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral y se hacen gárgaras y se expectora o traga. Como parte de la composición se pueden incluir algunos agentes de unión farmacéuticamente compatibles, y/o materiales adyuvantes. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; una sustancia de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizantes tal como menta, salicilato de metilo, o sabor a naranja.

Para administración mediante inhalación, los compuestos se administran en forma de una pulverización de aerosol a partir de un recipiente o dispensador presurizado, que contiene un agente propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también se puede realizar con medios transmucosales o transdérmicos. Para administración transmucosal o transdérmica, en la formulación se usan agentes penetrantes apropiados para la barrera a permear. Tales agentes penetrantes por lo general se conocen en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, detergentes, sales biliares, y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosal se puede realizar mediante el uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos farmacéuticamente aceptables que protegerán el compuesto frente a una eliminación rápida desde el organismo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes sistemas de administración microencapsulada. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etilen vinil acetato, polianhidruros, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Algunos métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Los materiales también se pueden obtener en el mercado en Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Como vehículos farmacéuticamente aceptables también se pueden usar suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos virales). Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 4.522.811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Forma unitaria de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad determinada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La memoria descriptiva para las formas unitarias de dosificación de la invención esta dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico en particular a conseguir.

En aplicaciones terapéuticas, las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas usadas de acuerdo con la invención varían dependiendo del agente, la edad, peso, y condición clínica del paciente receptor, y la experiencia y criterio del médico o experto en medicina que administra la terapia, entre otros factores, que influyen en la dosificación seleccionada. Por lo general, la dosis debería ser suficiente para dar como resultado una ralentización, y preferentemente regresión, del crecimiento de los tumores y también para causar preferentemente una regresión completa del cáncer. Las dosificaciones pueden variar de aproximadamente 0,01 mg/kg al día a aproximadamente 5000 mg/kg al día. En aspectos preferentes, las dosificaciones pueden variar de aproximadamente 1 mg/kg al día a aproximadamente 1000 mg/kg al día. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 50 g/día; de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 25 g/día; de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 g/día; de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3 g/día; o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g/día, en dosis individuales, divididas o continuas (dosis es de ajustar para el peso del paciente en kg, área de superficie corporal en m², y edad en años). Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es la que proporciona una mejora objetivamente identificable tal como observa el experto en medicina u otro observador cualificado. Por ejemplo, la regresión de un tumor en un paciente se puede medir con referencia al diámetro de un tumor. La disminución del diámetro de un tumor indica regresión. La regresión también está indicada por el fallo de los tumores a volverse a producir después de haber detenido el tratamiento. Como se usa en el presente documento, la expresión "manera eficaz de dosificación" se refiere a una cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula. Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un envase, paquete, o dispensador junto con instrucciones para administración.

Los compuestos de la presente invención son capaces además de formar sales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la invención reivindicada.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos de la presente invención en los que el compuesto precursor se modifica para preparar sales de ácido o base de los mismos. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido mineral u orgánico de restos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados entre ácido 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, benceno sulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, tolueno sulfónico, y los aminoácidos que se producen normalmente, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico, y similares. La presente invención también incluye sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza con un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina,

trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Se debería entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en el presente documento, de la misma sal.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de función ácido carboxílico en un compuesto se puede convertir en su éster correspondiente, por ejemplo, un metilo, etilo u otro éster. También, un grupo alcohol en un compuesto se puede convertir en su éster correspondiente, por ejemplo, un acetato, propionato u otro éster.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan indistintamente en el presente documento y hacen referencia a cualquier compuesto que libere un fármaco precursor activo *in vivo*. Dado que se sabe que algunos profármacos aumentan las numerosas cualidades deseables de los agentes farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, preparación, etc.), los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármaco. Por lo tanto, la presente invención pretende cubrir profármacos de los compuestos, métodos de administración de los mismos y composiciones que contienen los mismos, reivindicados en el presente documento. Se pretende que los "profármacos" incluyan cualquier vehículo unido de forma covalente que libere un fármaco precursor activo de la presente invención *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos en la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes el compuesto de una manera tal que las modificaciones se escinden, ya sea con manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo está unido a cualquier grupo que se pueda escindir *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxi libre o carbonilo libre, respectivamente.

Algunos ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, ésteres (por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enaminoas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres de enol grupos funcionales cetona y aldehído en compuestos de la invención, y similares. Véase Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos de los mismos, se administran por vía oral, por vía nasal, por vía transdérmica, por vía pulmonar, por vía inhalatoria, por vía bucal, por vía sublingual, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intravenosa, por vía rectal, por vía intrapleural, por vía intratecal y por vía parenteral. En una realización, el compuesto se administra por vía oral. Un experto en la materia reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

El régimen de dosificación utilizando los compuestos se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que influyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto usado en particular o sal del mismo. Un médico o veterinario con una experiencia habitual puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesario para evitar, contrarrestarlo de tener del avance de la afección.

Algunas técnicas para formulación y administración de los compuestos de la invención desvelados se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Algunos vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas sólidas inertes o diluyentes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo que se describe en el presente documento.

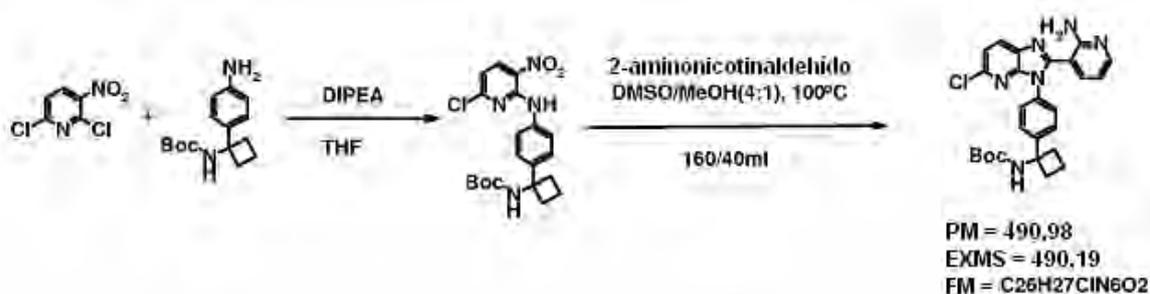
Los porcentajes y proporciones usados en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. Basándose en la presente divulgación, el experto en la materia por identificar y usar otros componentes y metodología útil para la práctica de la presente invención.

5. Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]benzamida

Etapa 1: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de

terc-butilo



5 A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (54 g) en THF (1200 ml), se añadieron etil diisopropilamina (1,05 equiv.) y [1-(4-aminofenil)ciclobutil] carbamato de *terc*-butilo (74 g) a -14 °C y la mezcla se calentó hasta 25 °C. La mezcla se agitó durante 24 h y se diluyó con acetato de etilo (1 l) y agua (750 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró y el residuo se solidificó con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar (1-{4-[(6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (89 g).

10

A una suspensión de (1-{4-[(6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (10 g, 24 mmol) en DMSO/MeOH (4:1, 200 ml), se añadieron 2-aminonicotinaldehído (3,5 g, 29 mmol) y ditionito sódico (16 g, 93 mmol) y la mezcla se calentó durante 48 h a 100 °C. La mezcla se vertió en agua y el sólido se recogió por filtración. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 10:0 a 0:10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, 21 %).

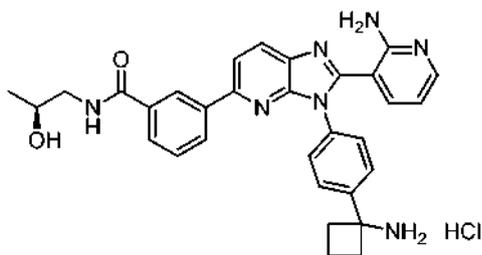
15

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 8,26 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,98 (1H, dd, *J* = 4,9, 2,0 Hz), 7,52 (2H, dd, *J* = 6,6, 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,42-7,36 (2H, m), 7,16-7,10 (1H, m), 7,03-6,94 (2H, m), 6,30 (1H, dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz), 2,48-2,35 (4H, m), 2,08-1,95 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,41-1,05 (9H, m), LC/MS: 491 [M+H].

20 Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]benzamida

El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo se hizo reaccionar usando el procedimiento general G y B para dar el compuesto del título.

25

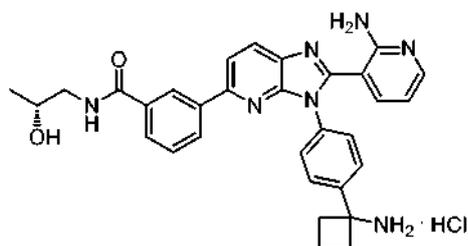


30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,96-8,80 (2H, m), 8,68-8,62 (1H, m), 8,51 (1H, s a), 8,43 (1H, d, *J* = 8,59 Hz), 8,19-8,15 (3H, m), 7,94-7,85 (2H, m), 7,78-7,73 (2H, m), 7,70 (2H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,57 (1H, t, *J* = 7,73 Hz), 6,93-6,87 (1H, m), 3,84-3,79 (1H, m), 3,28-3,17 (2H, m), 2,67-2,59 (4H, m), 2,27-2,20 (1H, m), 1,90-1,82 (1H, m), 1,09 (3H, d, *J* = 6,30 Hz). LCMS: 534 [M+H].

Ejemplo 2: Síntesis de clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]benzamida

35

El clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]benzamida se sintetizó con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando el isómero S

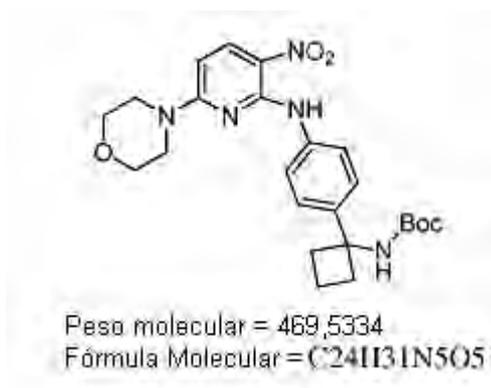


5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,96-8,80 (2H, m), 8,68-8,62 (1H, m), 8,51 (1H, s a), 8,43 (1H, d, J = 8,59 Hz), 8,19-8,15 (3H, m), 7,94-7,85 (2H, m), 7,78-7,73 (2H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,59 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,73 Hz), 6,93-6,87 (1H, m), 3,84-3,79 (1H, m), 3,28-3,17 (2H, m), 2,67-2,59 (4H, m), 2,27-2,20 (1H, m), 1,90-1,82 (1H, m), 1,09 (3H, d, J = 6,30 Hz). LCMS: 534 [M+H].

10 **Ejemplo 3: Síntesis de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina**

Etapa 1: Síntesis de (1-{4-[(6-morfolin-4-il-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

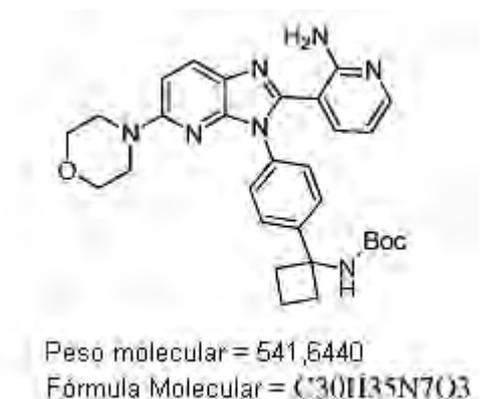
15 El (1-{4-[(6-morfolin-4-il-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A usando (1-{4-[(6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo como un material de partida.



20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,72 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,13 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,06 (1H, s), 3,79-3,77 (4H, m), 3,73-3,71 (4H, m), 2,58-2,46 (4H, m), 2,16-2,05 (1H, m), 1,92-1,81 (1H, m), 1,37 (9H, s a). MS *m/z* 470 (M + H)⁺.

25 Etapa 2: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo se sintetizó con el procedimiento general A.



RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,99 (1H, dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,51 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,33-7,31 (2H, m), 7,03-7,01 (1H, m), 6,69 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,55-6,51 (2H, m), 6,32 (1H, dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz), 5,14 (1H, s), 3,80 (4H, t, *J* = 4,7 Hz), 3,48 (4H, t, *J* = 4,7 Hz), 2,62-2,50 (4H, m), 2,21-2,14 (1H, m), 1,96-1,90 (1H, m), 1,39 (9H, s). MS *m/z* 542 (M + H)⁺.

5

Etapa 3: Síntesis de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina

La 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-morfolin-4-il-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina se sintetizó con el procedimiento general B.

10



RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,04 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,99 (1H, dd, *J* = 6,3, 1,7 Hz), 7,82 (1H, dd, *J* = 7,4, 1,7 Hz), 7,74 (2H, dd, *J* = 6,6, 2,0 Hz), 7,63 (2H, dd, *J* = 6,6, 2,0 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,85 (1H, dd, *J* = 7,4, 6,3 Hz), 3,74 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,52 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 2,87-2,81 (2H, m), 2,69-2,63 (2H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 2,06-1,97 (1H, m). MS *m/z* 442 (M + H)⁺.

15

Ejemplo 4: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina

20

Etapa 1: Síntesis de (1-{4-[(6-anilino-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

El (1-{4-[(6-anilino-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil) carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A usando (1-{4-[(6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo como un material de partida.

25



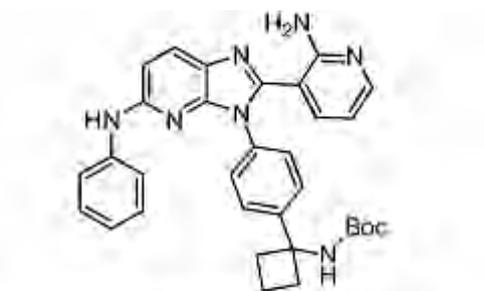
RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 10,57 (1H, s), 10,06 (1H, s), 8,25 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 7,64 (1H, s), 7,57 (2H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,50 (2H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,37 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,21 (2H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,00 (1H, t, *J* = 7,2 Hz), 6,36 (1H, d, *J* = 9,4 Hz), 2,44-2,36 (3H, m), 2,05-1,96 (1H, m), 1,85-1,76 (1H, m), 1,34 (9H, s), 1,22-1,10 (1H, m). MS *m/z* 476 (M + H)⁺.

30

Etapa 2: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-anilino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

35

El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-anilino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo se sintetizó con el procedimiento general A.

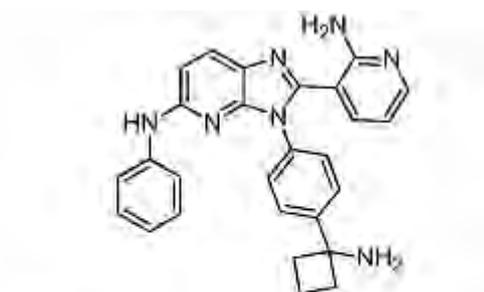


Peso Molecular = 547,6501
 Fórmula Molecular = C₃₂H₃₃N₇O₂

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,99 (1H, dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz), 7,90 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,57 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,42-7,40 (2H, m), 7,38-7,36 (2H, m), 7,09-7,07 (1H, m), 7,01-6,98 (1H, m), 6,84 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,67 (2H, s), 6,60 (1H, s), 6,32 (1H, dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz), 5,19 (1H, s), 2,63-2,39 (4H, m), 2,21-2,13 (1H, m), 2,06-1,88 (3H, m), 1,40 (9H, s a). MS *m/z* 548 (M + H)⁺.

Etapas 3: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina

- 10 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina se sintetizó con el procedimiento general B.



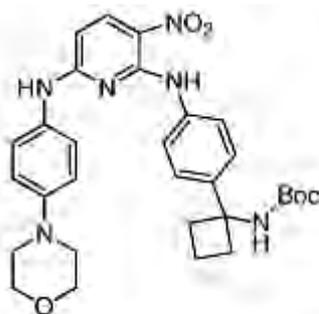
Peso Molecular = 447,5343
 Fórmula Molecular = C₂₇H₂₅N₇

- 15 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,03-7,99 (2H, m), 7,87 (1H, dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz), 7,81-7,79 (2H, m), 7,72-7,70 (2H, m), 7,65-7,63 (2H, m), 7,21-7,18 (2H, m), 6,98 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,93-6,89 (1H, m), 6,87-6,84 (1H, m), 2,89-2,83 (2H, m), 2,74-2,68 (2H, m), 2,36-2,28 (1H, m), 2,08-2,00 (1H, m). MS *m/z* 448 (M + H)⁺.

20 **Ejemplo 5: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina**

Etapas 1: Síntesis de {1-[4-({6-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

- 25 El {1-[4-({6-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A usando (1-[4-({6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo como un material de partida.

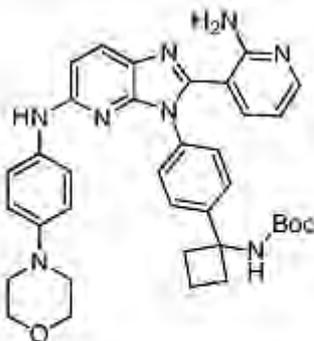


Peso Molecular = 560,6440
Fórmula Molecular = C30H36N6O5

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,71 (1H, s), 8,29 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,58 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,43-7,39 (2H, m), 7,27-7,24 (2H, m), 6,94-6,88 (1H, m), 6,90 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,09 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,08 (1H, s), 3,88 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,18 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 2,58-2,45 (4H, m), 2,14-2,07 (1H, m), 1,90-1,81 (1H, m), 1,44-1,21 (9H, m). MS *m/z* 561 (M + H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de [1-(4-{2-(2-aminopiridin-3-il)-5-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}fenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo

10 El [1-(4-{2-(2-aminopiridin-3-il)-5-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}fenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A.



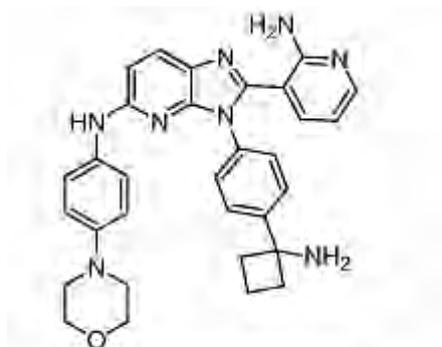
Peso Molecular = 632,7546
Fórmula Molecular = C36H40N8O3

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, d, *J* = 3,4 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,56 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,35 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,05 (1H, s a), 6,88 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,72 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,66 (1H, s a), 6,42 (1H, s), 6,31 (1H, dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz), 3,87 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,12 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 2,63-2,50 (4H, m), 2,21-2,13 (1H, m), 1,96-1,88 (1H, m), 1,40 (9H, s a). MS *m/z* 633 (M + H)⁺.

20 Etapa 3: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina

3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(4-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina se sintetizó con el procedimiento general B.

25



Peso Molecular = 532,6388
Fórmula Molecular = C₃₁H₃₂N₈O

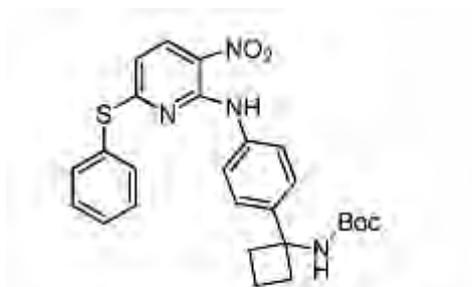
5 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 6,3, 1,1 Hz), 7,94-7,91 (2H, m), 7,88-7,85 (2H, m), 7,80 (1H, dd, J = 7,4, 1,7 Hz), 7,72-7,67 (4H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 7,4, 6,3 Hz), 4,14 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,75-3,66 (4H, m), 2,93-2,87 (2H, m), 2,77-2,72 (2H, m), 2,37-2,30 (1H, m), 2,10-2,04 (1H, m). MS m/z 533 (M + H)⁺.

Ejemplo 6: Síntesis de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-(feniltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina

10 Etapa 1: Síntesis de [1-(4-[[3-nitro-6-(feniltio)piridin-2-il]amino]fenil)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo

El [1-(4-[[3-nitro-6-(feniltio)piridin-2-il]amino]fenil)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A usando (1-{4-[(6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo como un material de partida.

15

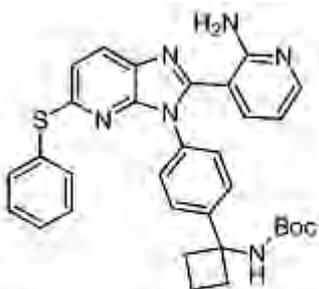


Peso Molecular = 492,5899
Fórmula Molecular = C₂₆H₂₈N₄O₄S

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,45 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,62-7,60 (2H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,50-7,46 (2H, m), 7,30-7,28 (2H, m), 7,23-7,18 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,01 (1H, s), 2,66-2,47 (4H, m), 2,12-2,06 (1H, m), 1,88-1,81 (1H, m), 1,40 (9H, s a). MS m/z 493 (M + H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-(feniltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo

25 El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-(feniltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A.

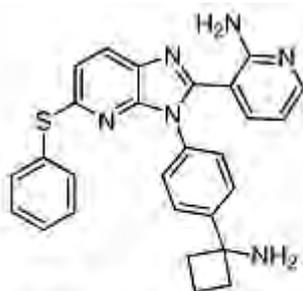


Peso Molecular = 564,7005
Fórmula Molecular = C₃₂H₃₂N₆O₂S

MS m/z 565 (M + H)⁺.

5 Etapa 3: Síntesis de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-(feniltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina

La 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-(feniltio)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina se sintetizó usando el procedimiento general B.



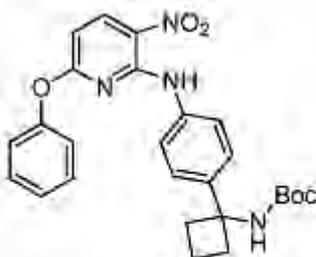
Peso Molecular = 464,5847
Fórmula Molecular = C₂₇H₂₄N₆S

10 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,05 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,99 (1H, dd, *J* = 6,3, 1,7 Hz), 7,80-7,78 (1H, m), 7,72-7,70 (2H, m), 7,58-7,56 (4H, m), 7,47-7,44 (3H, m), 7,06 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,80 (1H, dd, *J* = 7,4, 6,3 Hz), 2,88-2,82 (2H, m), 2,72-2,66 (2H, m), 2,34-2,26 (1H, m), 2,07-2,01 (1H, m). MS m/z 465 (M + H)⁺.

15 **Ejemplo 7: Síntesis de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina**

Etapa 1: Síntesis de (1-{4-[(3-nitro-6-fenoxipiridin-2-il)amino]fenilo}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

20 El (1-{4-[(3-nitro-6-fenoxipiridin-2-il)amino]fenilo}ciclobutil) carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A usando (1-{4-[(6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]fenilo}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo como un material de partida.

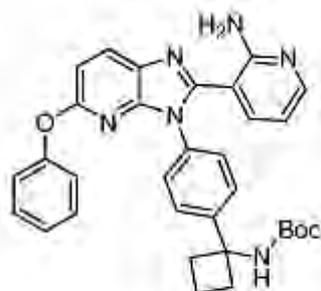


Peso Molecular = 476,5243
Fórmula Molecular = C₂₆H₂₈N₄O₅

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,53 (1H, s), 8,55 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,48-7,45 (2H, m), 7,36-7,33 (1H, m), 7,21-7,19 (2H, m), 7,17-7,15 (2H, m), 7,13-7,08 (2H, m), 6,45 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 4,98 (1H, s), 2,63-2,41 (4H, m), 2,11-2,04 (1H, m), 1,84-1,77 (1H, m), 1,40 (9H, s a). MS m/z 467 (M + H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

5 El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A.

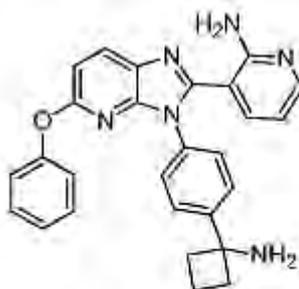


Peso Molecular = 548,8349
Fórmula Molecular = C₃₂H₃₂N₆O₃

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,04-8,01 (2H, m), 7,51-7,47 (2H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 7,31-7,29 (2H, m), 7,18-7,12 (4H, m), 7,07-7,05 (1H, m), 6,78 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,59-6,56 (1H, m), 6,32 (1H, dd, *J* = 8,0, 5,2 Hz), 5,12 (1H, s), 2,59-2,43 (4H, m), 2,18-2,09 (1H, m), 1,92-1,84 (1H, m), 1,38 (9H, s). MS *m/z* 549 (M + H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina

15 La 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina se sintetizó usando el procedimiento general B.



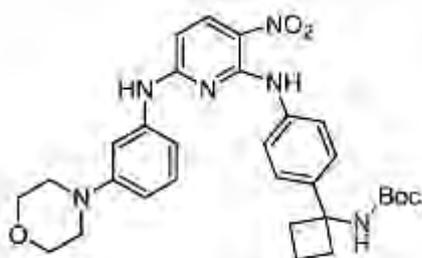
Peso Molecular = 448,5191
Fórmula Molecular = C₂₇H₂₄N₆O

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,27 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,99 (1H, dd, *J* = 6,3, 1,7 Hz), 7,77 (1H, dd, *J* = 7,4, 1,7 Hz), 7,67-7,65 (2H, m), 7,57-7,55 (2H, m), 7,39-7,35 (2H, m), 7,19-7,15 (1H, m), 7,13-7,10 (2H, m), 7,04 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,81 (1H, dd, *J* = 7,4, 6,3 Hz), 2,83-2,77 (2H, m), 2,67-2,61 (2H, m), 2,32-2,24 (1H, m), 2,02-1,96 (1H, m). MS *m/z* 449 (M + H)⁺.

25 **Ejemplo 8: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(3-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina**

Etapa 1: Síntesis de {1-[4-({6-[(3-morfolin-4-ilfenil)amino]-3-nitropiridin-2-il}amino)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

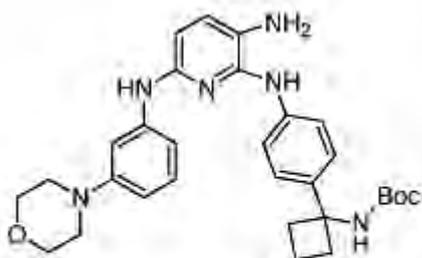
30 El {1-[4-({6-[(3-morfolin-4-ilfenil)amino]-3-nitropiridin-2-il}amino)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A usando (1-[4-({6-[(3-morfolin-4-ilfenil)amino]-3-nitropiridin-2-il}amino)fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo como un material de partida.



Peso Molecular = 580,6440
Fórmula Molecular = C₃₀H₃₆N₆O₅

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,68 (1H, s), 8,33 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,59 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,40 (2H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,27-7,23 (3H, m), 7,00 (1H, s), 6,91 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,80-6,75 (2H, m), 6,23 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,11 (1H, s), 3,83 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 3,12 (4H, t, *J* = 4,8 Hz), 2,71-2,40 (4H, m), 2,15-2,04 (1H, m), 1,91-1,80 (1 H, m), 1,39 (9H, s). MS *m/z* 561 (M + H)⁺.

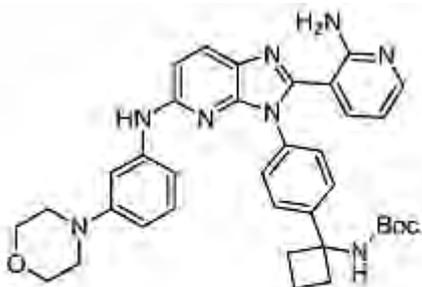
10 Etapa 2: Síntesis de {1-[4-({3-amino-6-[(3-morfolin-4-ilfenil) amino]piridin-2-il)amino}fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo



Peso Molecular = 530,6611
Fórmula Molecular = C₃₀H₃₈N₆O₃

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,47-7,44 (2H, m), 7,36-7,34 (2H, m), 7,17 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,01 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,82 (1H, s), 6,78 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 6,71 (1H, s), 6,53 (1H, dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz), 6,37 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,19 (1H, s), 5,02 (1H, s), 3,82 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 3,11 (4H, t, *J* = 4,9 Hz), 2,95 (2H, s), 2,69-2,48 (4H, m), 2,09-2,01 (1H, m), 1,84-1,77 (1H, m), 1,38 (9H, s a). MS *m/z* 531 (M + H)⁺.

20 Etapa 3: Síntesis de [1-(4-{2-(2-aminopiridin-3-il)-5-[(3-morfolin-4-ilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}fenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo

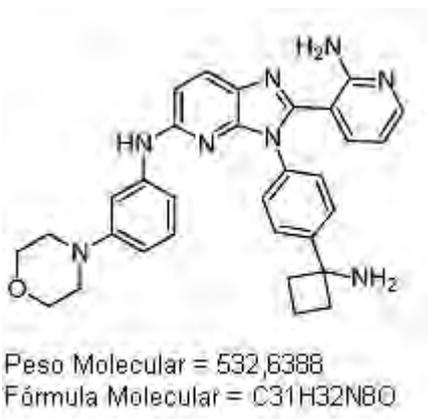


Peso Molecular = 632,7546
Fórmula Molecular = C₃₆H₄₀N₈O₃

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98-7,96 (1H, m), 7,90 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,56 (2H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,37-7,34 (2H, m), 7,18 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,03-6,99 (1H, m), 6,96-6,85 (2H, m), 6,74-6,70 (1H, m), 6,61-6,55 (2H, m), 6,32-6,29 (1H, m), 5,36-5,29 (1H, m), 3,84-3,82 (4H, m), 3,09-3,08 (4H, m), 2,64-2,50 (4H, m), 2,21-2,15 (1H, m), 2,09-1,86 (3H, m), 1,41 (9H, s a). MS *m/z* 633 (M + H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(3-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina

La 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(3-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina se sintetizó usando el procedimiento general B.

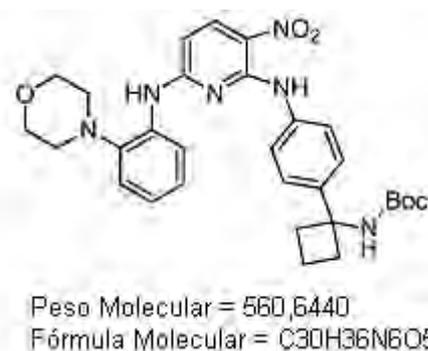


RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,13-8,09 (2H, m), 7,98 (1H, dd, *J* = 6,3, 1,7 Hz), 7,81-7,80 (2H, m), 7,75-7,72 (4H, m), 7,43 (1H, t, *J* = 8,3 Hz), 7,22 (1H, dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 6,82 (1H, dd, *J* = 7,4, 6,3 Hz), 4,14-4,12 (4H, m), 3,65-3,63 (4H, m), 2,90-2,84 (2H, m), 2,74-2,67 (2H, m), 2,38-2,29 (1H, m), 2,09-2,00 (1H, m). MS *m/z* 533 (M + H)⁺.

Ejemplo 9: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina

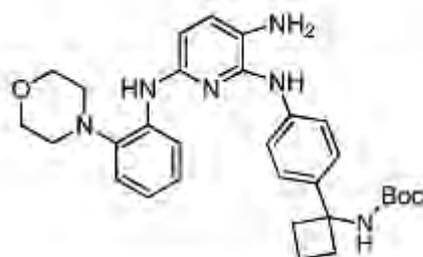
Etapa 1: Síntesis de {1-[4-({6-[(2-morfolin-4-ilfenil)amino]-3-nitropiridin-2-il}amino)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

El {1-[4-({6-[(2-morfolin-4-ilfenil)amino]-3-nitropiridin-2-il}amino)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A usando (1-[4-({6-cloro-3-nitropiridin-2-il}amino)fenil]ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo como un material de partida.



RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,69 (1H, s), 8,35 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,23-8,16 (2H, m), 7,60-7,57 (2H, m), 7,47-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,08-7,05 (1H, m), 7,03-7,00 (1H, m), 6,19 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 5,10 (1H, s), 3,89-3,88 (4H, m), 2,91-2,89 (4H, m), 2,67-2,49 (4H, m), 2,17-2,08 (1H, m), 1,94-1,85 (1H, m), 1,40 (9H, s a). MS *m/z* 561 (M + H)⁺.

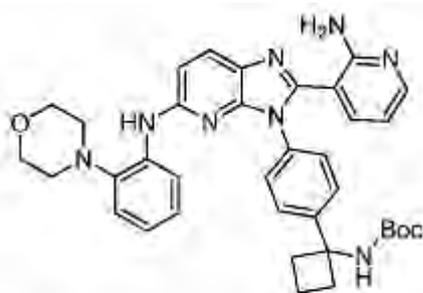
Etapa 2: Síntesis de {1-[4-({3-amino-6-[(2-morfolin-4-ilfenil)amino]piridin-2-il}amino)fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo



Peso Molecular = 530,6611
Fórmula Molecular = C₃₀H₃₈N₆O₃

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,96 (1H, dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz), 7,47-7,44 (2H, m), 7,38-7,36 (2H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 7,10 (1H, dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz), 7,07-7,03 (2H, m), 6,88 (1H, td, *J* = 7,6, 1,3 Hz), 6,71 (1H, s), 6,34 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,03 (1H, s), 3,89-3,87 (4H, m), 2,93-2,91 (4H, m), 2,69-2,51 (4H, m), 2,10-2,02 (1H, m), 1,87-1,80 (1H, m), 1,38 (9H, s a). MS *m/z* 531 (M + H)⁺.

10 Etapa 3: Síntesis de [1-(4-{2-(2-aminopiridin-3-il)-5-[(2-morfolin-4-ilfenil)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}fenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo

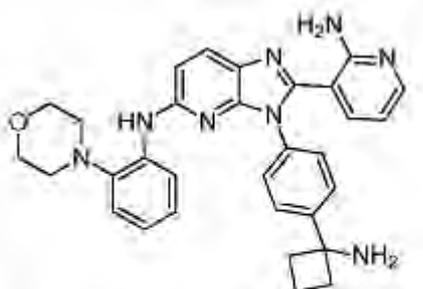


Peso Molecular = 632,7546
Fórmula Molecular = C₃₆H₄₀N₈O₃

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,31 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 8,01-7,98 (1H, m), 7,92 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,61-7,57 (2H, m), 7,40 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,14-7,10 (2H, m), 6,92 (1H, td, *J* = 7,6, 1,5 Hz), 6,79 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,74 (1H, s a), 6,34-6,31 (1H, m), 5,33 (1H, s), 5,21 (1H, s), 3,90-3,89 (4H, m), 2,92-2,90 (4H, m), 2,84-2,44 (4H, m), 2,22-2,15 (1H, m), 2,06-1,83 (1H, m), 1,40 (9H, s a). MS *m/z* 633 (M + H)⁺.

20 Etapa 4: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina

La 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-ilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina se sintetizó usando el procedimiento general B.



Peso Molecular = 532,6388
Fórmula Molecular = C₃₁H₃₂N₈O

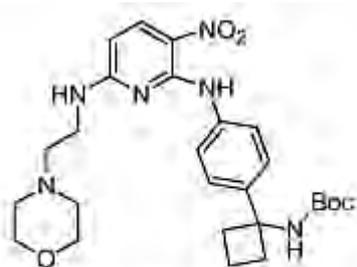
25 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,18 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 8,01 (1H, dd, *J* = 6,3, 1,7 Hz), 7,79-7,73 (4H, m), 7,66-7,60 (3H, m),

7,46-7,42 (1H, m), 7,38-7,35 (1H, m), 7,19 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,86-6,83 (1H, m), 3,84-3,82 (4H, m), 3,34 (4H, s a), 2,83-2,77 (2H, m), 2,72-2,66 (3H, m), 2,36-2,27 (1H, m), 2,04-1,97 (1H, m). MS m/z 533 (M + H)⁺.

5 **Ejemplo 10: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina**

Etapa 1: Síntesis de {1-[4-({6-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo

- 10 El {1-[4-({6-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil}carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A usando (1-[4-({6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo como un material de partida.

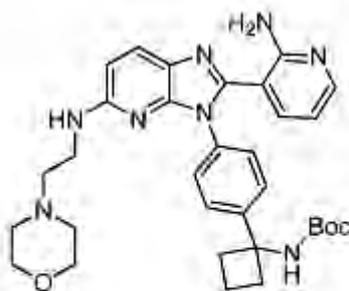


Peso Molecular = 512,6012
Fórmula Molecular = C₂₈H₃₆N₆O₅

- 15 MS m/z 513 (M + H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de [1-(4-{2-(2-aminopiridin-3-il)-5-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo

- 20 El [1-(4-{2-(2-aminopiridin-3-il)-5-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo se sintetizó usando el procedimiento general A.

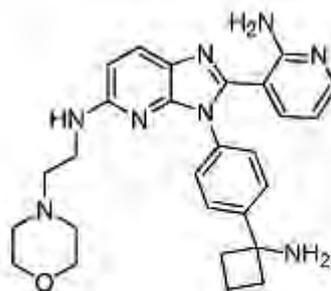


Peso Molecular = 584,7118
Fórmula Molecular = C₃₂H₄₀N₈O₃

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98-7,97 (1H, m), 7,81 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,33-7,31 (2H, m), 6,98 (1H, s a), 6,49 (2H, s a), 6,44 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,30 (1H, dd, $J = 7,7, 4,9$ Hz), 5,16-5,14 (1H, m), 5,09-5,04 (1H, m), 3,72-3,70 (4H, m), 3,39-3,35 (2H, m), 2,61-2,40 (10H, m), 2,19-2,12 (1H, m), 1,96-1,88 (1H, m), 1,40 (9H, s a). MS m/z 585 (M + H)⁺.

30 Etapa 3: Síntesis de 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina

- 35 La 3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina se sintetizó usando el procedimiento general B.



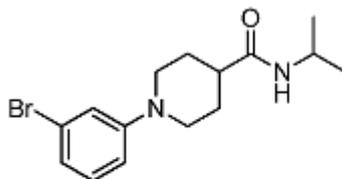
Peso Molecular = 484,5960
Fórmula Molecular = C₂₇H₃₂N₈O

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,02 (1H, dd, *J* = 6,3, 1,7 Hz), 7,97 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,87 (1H, dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz), 7,80-7,78 (2H, m), 7,70-7,68 (2H, m), 6,88 (1H, dd, *J* = 7,4, 6,3 Hz), 6,82 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 3,89-3,86 (2H, m), 3,80-3,72 (4H, m), 3,53 (2H, d, *J* = 13,2 Hz), 3,37 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 3,12 (2H, td, *J* = 12,3, 3,6 Hz), 2,87-2,81 (2H, m), 2,72-2,67 (2H, m), 2,36-2,27 (1H, m), 2,05-1,98 (1H, m). MS *m/z* 485 (M + H)⁺.

10 **Ejemplo 11: Síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N-isopropilpiperidin-4-carboxamida**

Etapa 1: Síntesis de 1-(3-bromofenil)-N-isopropilpiperidin-4-carboxamida

15 La 1-(3-bromofenil)-N-isopropilpiperidin-4-carboxamida se sintetizó con el procedimiento de H (ETAPA 1), E, y C usando 1,3-dibromobenceno y isonipecotato de metilo como materiales de partida.

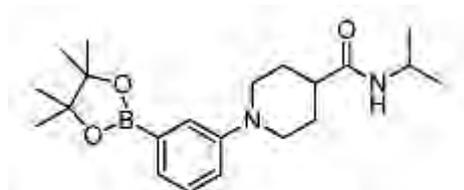


Peso Molecular = 325,2440
Fórmula Molecular = C₁₅H₂₁BrN₂O

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,09 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,03 (1H, t, *J* = 2,3 Hz), 6,95-6,93 (1H, m), 6,84 (1H, dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz), 5,27 (1H, s), 4,13-4,06 (1H, m), 3,73-3,69 (2H, m), 2,75 (2H, td, *J* = 12,0, 2,9 Hz), 2,20-2,14 (1H, m), 1,94-1,91 (2H, m), 1,88-1,82 (2H, m), 1,16 (6H, d, *J* = 6,3 Hz). MS *m/z* 325, 327 (M + H)⁺.

Etapa 2: Síntesis de N-isopropil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-carboxamida

25 La N-isopropil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-carboxamida se sintetizó con el procedimiento de H (ETAPA 2).

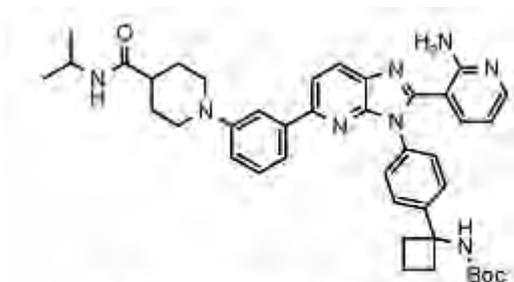


Peso Molecular = 372,3093
Fórmula Molecular = C₂₁H₃₃BN₂O₃

30 MS *m/z* 373 (M + H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[4-(isopropilcarbamoil)piperidin-1-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil) carbamato de terc-butilo

El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[4-(isopropilcarbamoil)piperidin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo se sintetizó con el procedimiento G.

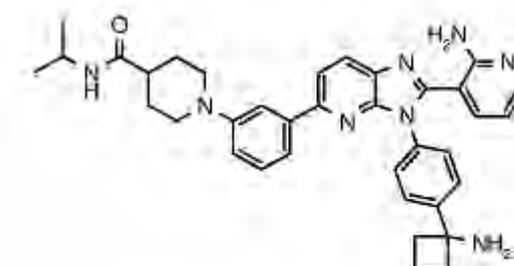


Peso Molecular = 700,8716
Fórmula Molecular = C₄₁H₄₈N₈O₃

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06-8,04 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, s), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,14 (1H, s a), 6,97-6,95 (1H, m), 6,65 (1H, s a), 6,36 (1H, dd, J = 7,7, 4,9 Hz), 5,22 (1H, s a), 4,14-4,09 (1H, m), 3,80-3,77 (2H, m), 2,81-2,76 (2H, m), 2,63-2,50 (4H, m), 2,23-2,13 (2H, m), 1,97-1,84 (5H, m), 1,41 (9H, s a), 1,16 (6H, d, J = 6,3 Hz). MS m/z 701 (M + H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N-isopropilpiperidin-4-carboxamida

15 La 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N-isopropilpiperidin-4-carboxamida se sintetizó con el procedimiento B.

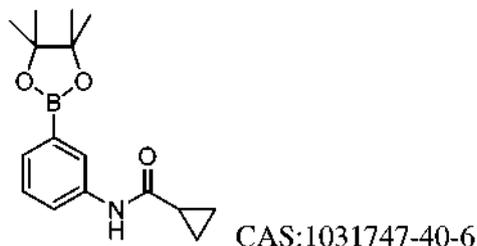


Peso Molecular = 600,7558
Fórmula Molecular = C₃₆H₄₀N₈O

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,53 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 6,6, 1,4 Hz), 7,87-7,83 (3H, m), 7,78-7,69 (4H, m), 6,86 (1H, dd, J = 7,4, 6,3 Hz), 4,02-3,97 (1H, m), 3,84-3,78 (4H, m), 2,93-2,87 (2H, m), 2,78-2,68 (3H, m), 2,37-2,15 (5H, m), 2,09-2,03 (1H, m), 1,18 (6H, d, J = 6,3 Hz). MS m/z 601 (M + H)⁺.

25 **Ejemplo 12: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)ciclopropanocarboxamida**

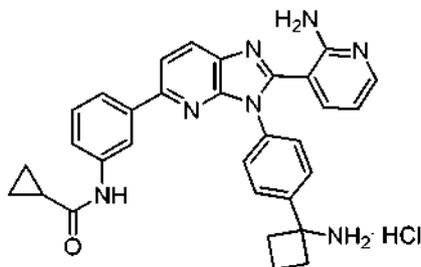
Etapa 1: Síntesis de N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropanocarboxamida



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,89-7,81 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,33 (s, 12H), 1,11-1,06 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 2H). LCMS: 288 [M+H].

5 Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)ciclopropanocarboxamida

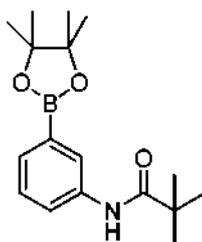
10 N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)ciclopropanocarboxamida clorhidrato de se sintetizó con los procedimientos G y B.



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,47 (s, 1H), 8,96-8,79 (m, 3H), 8,37 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,33-8,06 (m, 3H), 7,94 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,74 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,71-7,65 (m, 4H), 7,39 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,89-6,81 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 4H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H), 0,85-0,76 (m, 4H). LCMS: 516 [M+H].

20 **Ejemplo 13: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanamida**

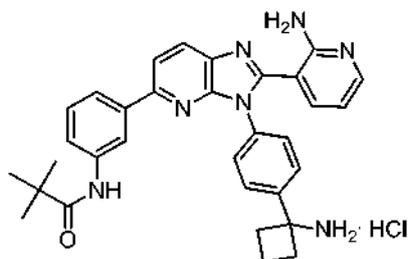
Etapa 1: Síntesis de 2,2-dimetil-N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanamida



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00-7,96 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,30 (s, 9H). LCMS: 304 [M+H].

30 Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanamida

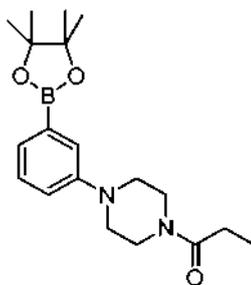
El clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanamida se sintetizó con el procedimiento de G y B.



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,38 (s, 1H), 8,95-8,79 (m, 3H), 8,40-8,33 (m, 2H), 8,26-8,05 (m, 2H), 7,95 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,78-7,64 (m, 6H), 7,39 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 6,88-6,80 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 4H), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,25 (s, 9H). LCMS: 532 [M+H].

Ejemplo 14: Síntesis de clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina

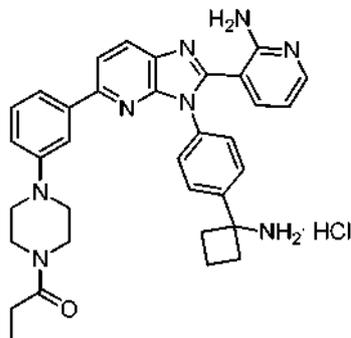
10 Etapa 1: Síntesis de 1-propionil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,34 (m, 2H), 7,29 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,05-7,01 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 4H), 2,39 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 1,34 (s, 12H), 1,18 (t, 3H, J = 7,6 Hz). LCMS: 345 [M+H].

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-propionil piperazin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina

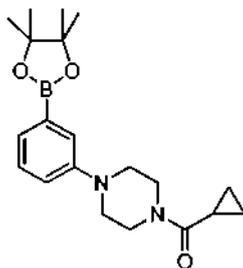
20 El clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina se sintetizó con el procedimiento de G y B.



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,02-8,86 (m, 3H), 8,60-8,33 (m, 2H), 8,17 (dd, 1H, J = 6,2, 1,4 Hz), 8,09 (d, 1H, J = Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,78 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,36 (t, 1H, J = Hz), 7,16-7,05 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H, J = 7,6, 6,2 Hz), 3,71-3,60 (m, 4H), 3,32-3,16 (m, 4H), 2,64 (t, 4H, J = 8,0 Hz), 2,39 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,02 (t, 3H, J = 7,3 Hz). LCMS: 573 [M+H].

30 **Ejemplo 15: Síntesis de clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina**

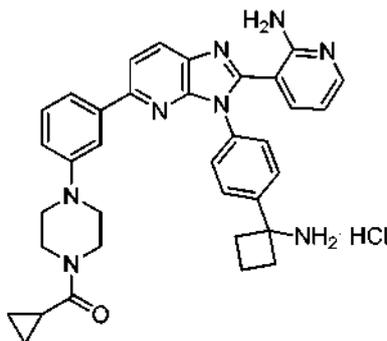
Etapa 1: Síntesis de 1-(ciclopropilcarbonil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40-7,38 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,30 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,06-7,02 (m, 1H), 3,89-3,75 (m, 4H), 3,30-3,15 (m, 4H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,82-0,76 (m, 2H). LCMS: 357 [M+H].

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-[4-(ciclopropil carbonil)piperazin-1-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina

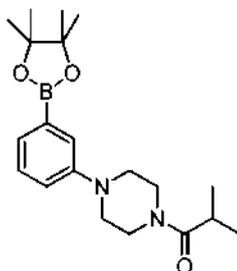
10 El clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-[4-(ciclopropil carbonil)piperazin-1-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina se sintetizó con los procedimientos de G y B.



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,02-8,80 (m, 3H), 8,48-8,26 (m, 2H), 8,19-8,13 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,77 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,53 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,32-3,14 (m, 4H), 2,70-2,56 (m, 4H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 0,80-0,69 (m, 4H). LCMS: 585 [M+H].

20 **Ejemplo 16: Síntesis de clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina**

Etapa 1: Síntesis de 1-isobutiril-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina



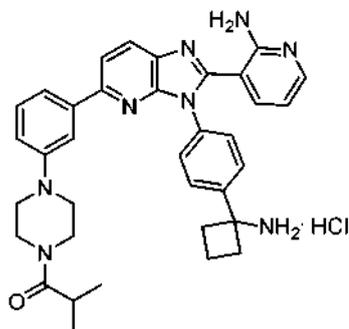
25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,34 (m, 2H), 7,30 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,06-7,02 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 4H), 2,89-2,78 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,16 (d, 6H, J = 6,4 Hz). LCMS: 359 [M+H].

30 Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina

El clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-

il)piridin-2-amina se sintetizó con los procedimientos de G y B.

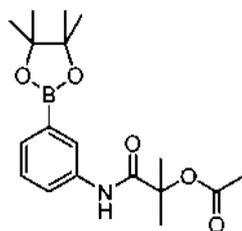


5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,00-8,85 (m, 3H), 8,52-8,30 (m, 2H), 8,16 (dd, 1H, $J = 6,0, 1,8$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = \text{Hz}$), 7,90 (dd, 1H, $J = 7,3, 1,8$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, $J = \text{Hz}$), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H, $J = 7,3, 6,0$ Hz), 3,74-3,62 (m, 4H), 3,29-3,14 (m, 4H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 4H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz). LCMS: 587 [M+H].

10 **Ejemplo 17: Síntesis de clorhidrato de acetato de 2-[(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetilo**

Etapa 1: Síntesis de acetato de 1,1-dimetil-2-oxo-2-[(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino]etilo

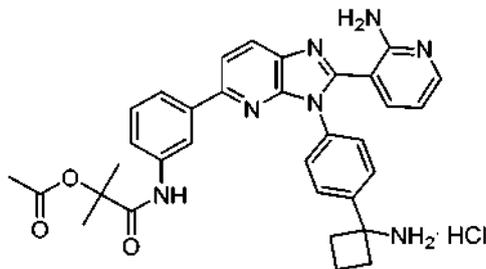
15 A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (220 mg) y trietilamina (0,182 ml) en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) enfriada a 0 °C se añadió acetato de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoetilo (0,175 ml) gota a gota. Después de agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1 M 3 veces la continuación con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en
20 columna (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) dio el producto (290 mg, 83 %).



25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00-7,96 (m, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,37 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 2,16 (s, 3H), 1,73 (s, 6H), 1,35 (s, 12H). LCMS: 348 [M+H].

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de acetato de 2-[(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetilo

30 El clorhidrato de acetato de 2-[(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetilo se sintetizó con los procedimientos de G y B.



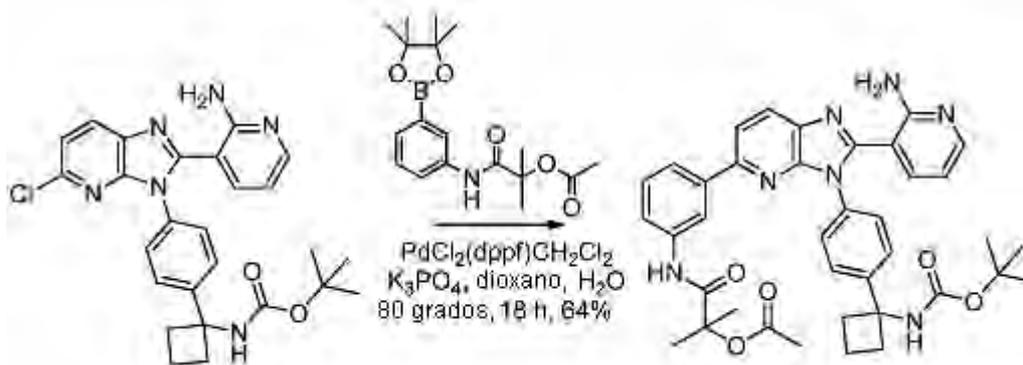
35 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 8,94-8,78 (m, 3H), 8,38 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,36-8,31 (m, 1H), 8,26-7,99 (m, 2H), 7,94 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,78-7,64 (m, 6H), 7,40 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,87-6,79 (m,

1H), 2,71-2,55 (m, 4H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,58 (s, 6H). LCMS: 576 [M+H].

Ejemplo 18: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

5

Etapa 1: Síntesis de acetato de 2-({3-[2-(2-aminopiridin-3-il)-3-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil) amino]ciclobutil}fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)amino)-1,1-dimetil-2-oxoetilo



10

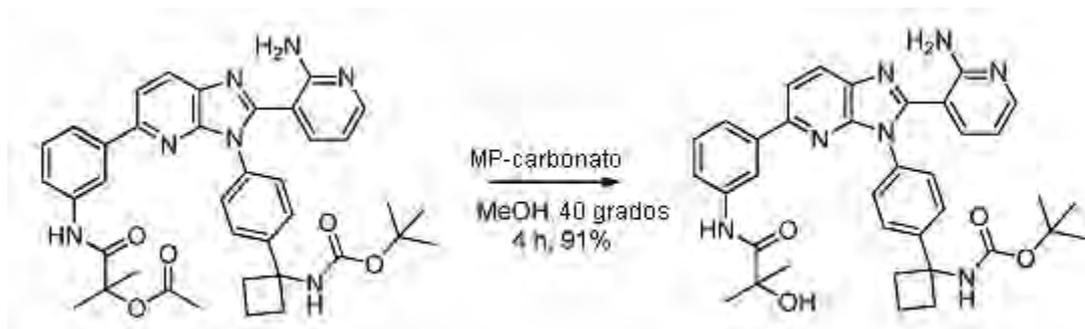
A una suspensión de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (50 mg) y acetato de 1,1-dimetil-2-oxo-2-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]amino]etilo (71 mg) y fosfato potásico (65 mg) y PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (8 mg) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,2 ml) se desgasificó durante 5 minutos y a continuación se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (2 veces: metanol al 0-10 % en cloroformo y a continuación metanol al 0-10 % en acetato de etilo) dio el producto (44 mg, 64 %).

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,65 (s a, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,22 (s a, 1H), 7,99 (dd, 1H, J = 4,6, 1,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,75-7,62 (m, 3H), 7,53 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,37 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,03 (s a, 2H), 6,32 (dd, 1H, J = 7,8, 5,0 Hz), 2,48-2,35 (m, 4H), 2,12-1,97 (m, 4H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,42-1,08 (m, 9H); LCMS: 676 [M+H].

20

Etapa 2: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropanoil)amino]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo



25

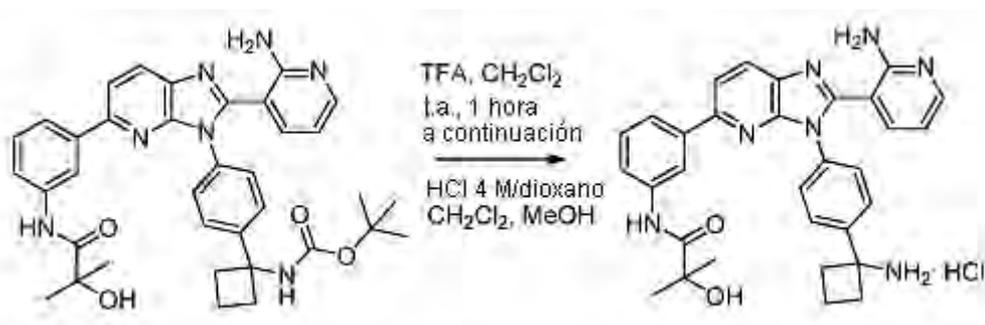
A una solución de acetato de 2-({3-[2-(2-aminopiridin-3-il)-3-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil) amino]ciclobutil}fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)amino)-1,1-dimetil-2-oxoetilo (24 mg) en metanol (6 ml) se añadió MP-carbonato (Argonaout technologies 2,91 mmol/g, 200 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a 40 °C durante 4 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (metanol al 0-10 % en cloroformo) dio el producto (20 mg, 91 %).

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,65 (s a, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 5,0, 1,8 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,53 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,05 (s a, 2H), 6,32 (dd, 1H, J = 7,6, 5,0 Hz), 5,76 (s, 1H), 2,48-2,37 (m, 4H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,40-1,10 (m, 15H); LCMS: 634 [M+H].

35

Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

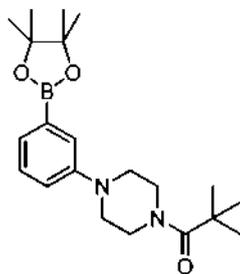


5 A una solución de 1-(4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropanoíl)amino]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (20 mg) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,6 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (5 ml) y MP-carbonato (Argonaout technologies 2,91 mmol/g, 200 mg). La mezcla se dejó en reposo durante 30 min. con agitación ocasional y a continuación se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en diclorometano (5 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 M, 0,04 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió con acetato de etilo y se filtró para dar el producto (15 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,71 (s, 1H), 8,93-8,79 (m, 3H), 8,49-8,45 (m, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 8,30-8,04 (m, 2H), 7,97 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,86-7,65 (m, 7H), 7,40 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,87-6,81 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,37 (s, 6H). LCMS: 534 [M+H].

15 **Ejemplo 19: Síntesis de clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-{3-[4-(2,2-dimetilpropanoíl)piperazin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina**

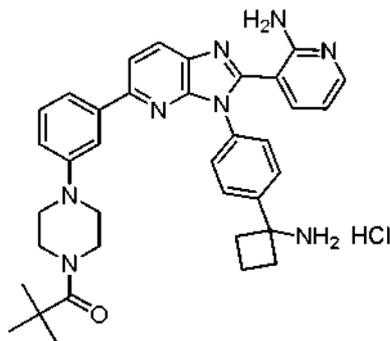
20 Etapa 1: Síntesis de 1-(2,2-dimetilpropanoíl)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,05-7,01 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 4H), 3,22-3,16 (m, 4H), 1,34 (s, 12H), 1,31 (s, 9H). LCMS: 373 [M+H].

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-{3-[4-(2,2-dimetilpropanoíl)piperazin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina

30 El clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-{3-[4-(2,2-dimetilpropanoíl)piperazin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina se sintetizó con el procedimiento F y B.



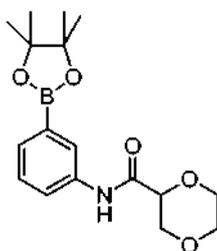
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,98-8,86 (m, 3H), 8,43-8,28 (m, 2H), 8,16 (dd, 1H, J = 6,2, 1,6 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,77 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 4H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,24 (s, 9H).

5 LCMS: 601 [M+H].

Ejemplo 20: Síntesis de clorhidrato de N-(3-[3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil)-1,4-dioxano-2-carboxamida

10 Etapa 1: Síntesis de N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,4-dioxano-2-carboxamida

A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (220 mg) y trietilamina (0,182 ml) en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) enfriada a 0 °C se añadió cloruro de 1,4-dioxano-2-carbonilo (preparado a partir de ácido 1,4-dioxano-2-carboxílico (159 mg) y cloruro de oxalilo (0,15 ml) en diclorometano (2,5 ml)) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1 M (3 veces) y a continuación con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) dio el producto (270 mg, 81 %).

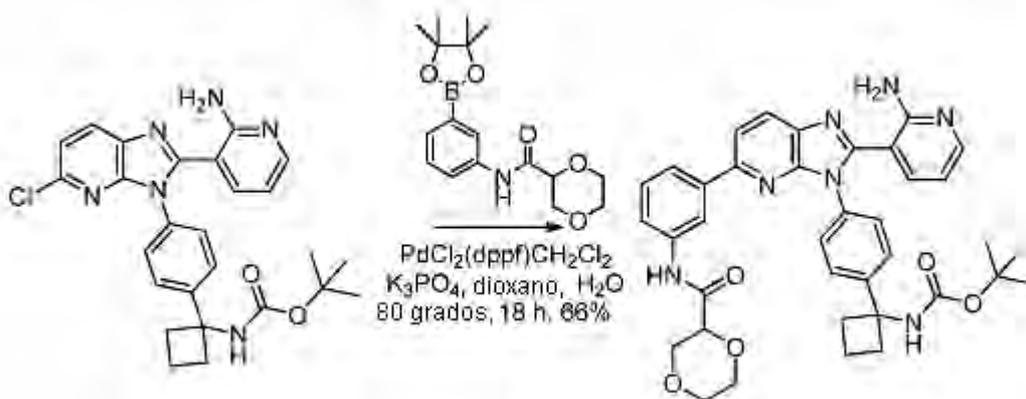


20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,30 (s a, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,26-4,21 (m, 2H), 3,96-3,76 (m, 3H), 3,63 (ddd, 1H, J = 11,3, 11,3, 3,1 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 12,2, 10,8 Hz), 1,34 (s, 12H). LCMS: 334 [M+H].

25

Etapa 2: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[(1,4-dioxan-2-ilcarbonil)amino]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo



30

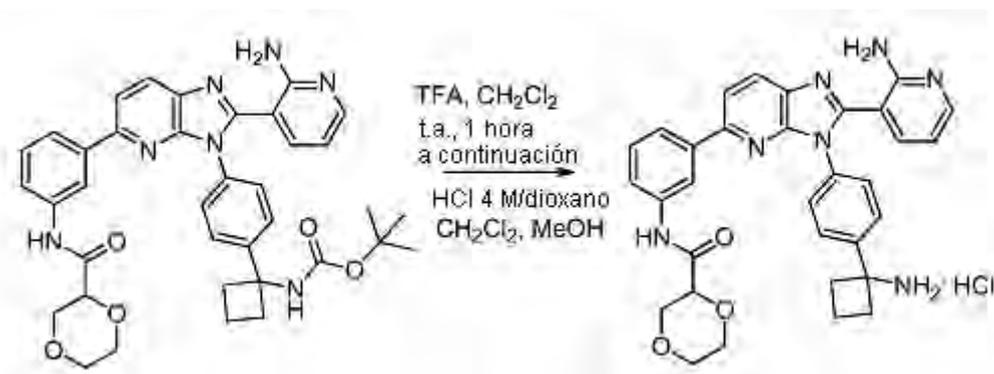
A una suspensión de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (50 mg) y N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,4-dioxano-2-carboxamida (68 mg) y fosfato potásico (65 mg) y PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (8 mg) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,2 ml) se desgasificó durante 5 minutos y a continuación se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (2 veces: metanol al 0-10 % en cloroformo y a continuación con metanol al 0-10 % en acetato de etilo) dio el producto (44 mg, 66 %).

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,86 (s a, 1H), 8,33-8,26 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H, J = 5,0, 1,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,77-7,63 (m, 3H), 7,53 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,22-7,09 (m, 1H), 7,03 (s a, 2H), 6,32 (dd, 1H, J = 7,8, 5,0 Hz), 4,24 (dd, 1H, J = 9,2, 3,2 Hz), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,61-3,52 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 4H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 1H), 1,41-1,06 (m, 9H); LCMS: 662 [M+H].

40

Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de N-(3-[3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil)-1,4-dioxano-2-carboxamida



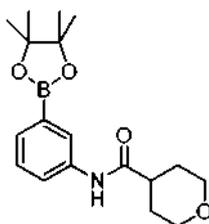
5 A una solución de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[(1,4-dioxan-2-ilcarbonil)amino]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (38 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (5 ml) y MP-carbonato (Argonaut technologies 2,91 mmol/g, 400 mg). La mezcla se dejó en reposo durante 30 min. con agitación ocasional y a continuación se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en diclorometano (5 ml) y metanol (0,4 ml) se añadió cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 M, 0,072 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió con acetato de etilo y se filtró para dar el producto (24 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,91 (s, 1H), 8,90-8,74 (m, 3H), 8,42-8,33 (m, 2H), 8,17-7,90 (m, 3H), 7,80-7,64 (m, 7H), 7,41 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,83-6,76 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H, J = 9,4, 3,0 Hz), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 4H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H); LCMS: 562 [M+H].

15 **Ejemplo 21: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida**

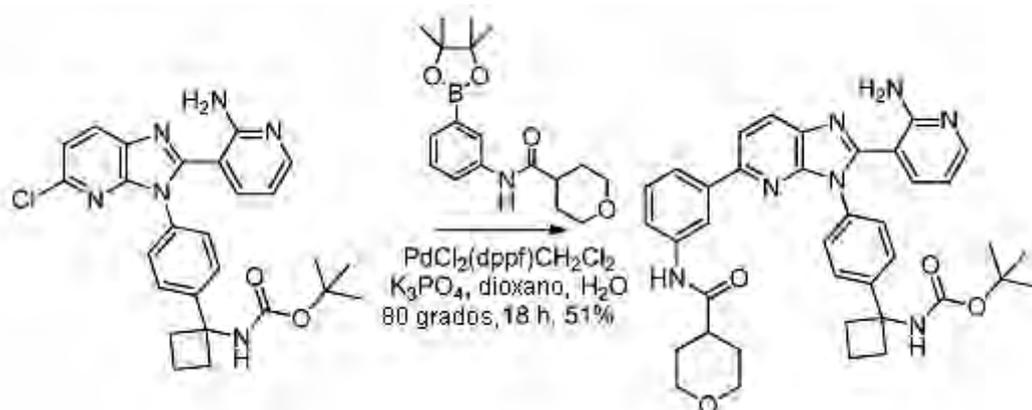
20 Etapa 1: Síntesis de N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (220 mg) y trietilamina (0,182 ml) en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) enfriada a 0 °C se añadió cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (preparado a partir de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (156 mg) y cloruro de oxalilo (0,15 ml) en diclorometano (2,5 ml)) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1 M (3 veces) y a continuación con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-100 % en hexanos) dio el producto (267 mg, 81 %).



30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92-7,87 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,14 (s, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,46 (ddd, 2H, J = 11,5, 11,5, 2,8 Hz), 2,51-2,42 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 4H), 1,34 (s, 12H); LCMS: 332 [M+H].

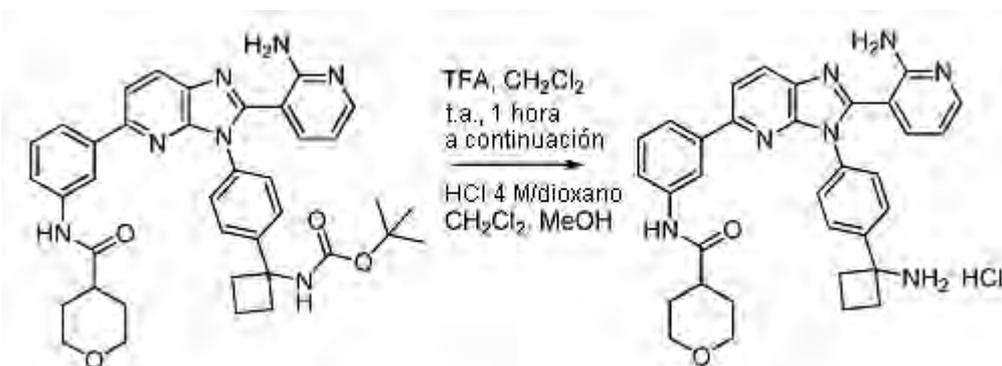
35 Etapa 2: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)amino]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil) carbamato de terc-butilo



A una suspensión de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (50 mg) y N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (67 mg) y fosfato potásico (65 mg) y PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (8 mg) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,2 ml) se desgasificó durante 5 minutos y a continuación se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (2 veces: metanol al 0-10 % en cloroformo en coordinación metanol al 0-10 % en acetato de etilo) dio el producto (34 mg, 51 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,03 (s a, 1H), 8,30-8,16 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H, J = 4,6, 1,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,74-7,60 (m, 3H), 7,53 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,36 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,22-7,07 (m, 1H), 7,02 (s a, 2H), 6,32 (dd, 1H, J = 7,8, 4,6 Hz), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,40-3,29 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 4H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,42-1,09 (m, 9H); LCMS: 660 [M+H].

Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



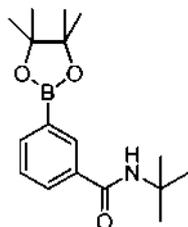
A una solución de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonyl)amino]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (29 mg) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (5 ml) y MP-carbonato (Argonaout technologies 2,91 mmol/g, 400 mg). La mezcla se dejó en reposo durante 30 min. con agitación ocasional y a continuación se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en diclorometano (5 ml) y metanol (0,4 ml) se añadió cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 M, 0,055 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió con acetato de etilo y se filtró para dar el producto (19 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,14 (s, 1H), 8,94-8,80 (m, 3H), 8,40-8,10 (m, 4H), 7,94 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,75 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,72-7,64 (m, 4H), 7,40 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,88-6,82 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,73-2,56 (m, 5H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 4H); LCMS: 560 [M+H].

Ejemplo 22: Síntesis de clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-N-terc-butylbenzamida

Etapa 1: Síntesis de N-terc-butyl-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

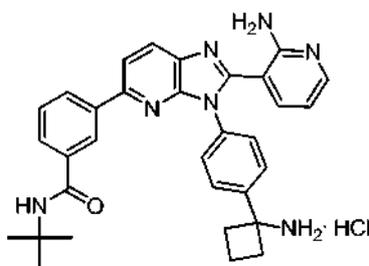
La N-terc-butyl-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida se sintetizó con el procedimiento de H (Etapa 3).



5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,03-8,00 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,44 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,00 (s a, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (s, 12H). LCMS: 304 [M+H].

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-N-terc-butilbenzamida

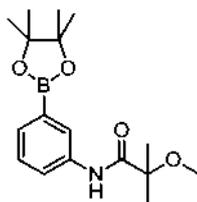
10 El clorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-N-terc-butilbenzamida se sintetizó con los procedimientos de G y B.



15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,94-8,84 (m, 3H), 8,43-8,09 (m, 7H), 7,95 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,76 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,54 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,88-6,82 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 4H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,41 (s, 9H). LCMS: 532 [M+H].

20 **Ejemplo 23: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-2-metoxi-2-metilpropanamida**

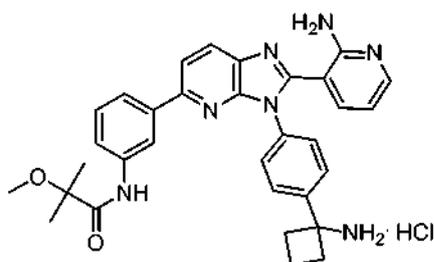
Etapa 1: Síntesis de 2-metoxi-2-metil-N-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanamida



25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,56 (s a, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,36 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,35 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,34 (s, 12H). LCMS: 373 [M+H].

30 Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-2-metoxi-2-metilpropanamida

El clorhidrato de N-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-2-metoxi-2-metilpropanamida se sintetizó con los procedimientos de G y B.



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,77 (s, 1H), 8,98-8,79 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,33-8,11 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,80-7,66 (m, 6H), 7,40 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,90-6,83 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,39 (s, 6H). LCMS: 548 [M+H].

Ejemplo 24: Síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

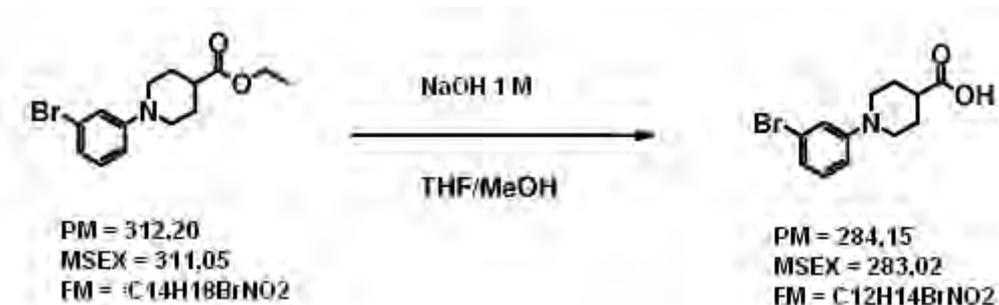
10 Etapa 1: Síntesis de 1-(3-bromofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo



15 A una solución de 1,3-dibromobenceno (10 g, 42 mmol) en tolueno (424 ml), se añadieron isonipecotato de etilo (6,5 ml, 42 mmol), rac-BINAP (2,0 g, 3,2 mmol), NaOtBu (4,9 g, 51 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,97 g, 1,1 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h y se diluyó con agua y acetato de etilo y se separó. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo de 10:0 a 9:1) para dar el compuesto del título (5,6 g, 42 %).

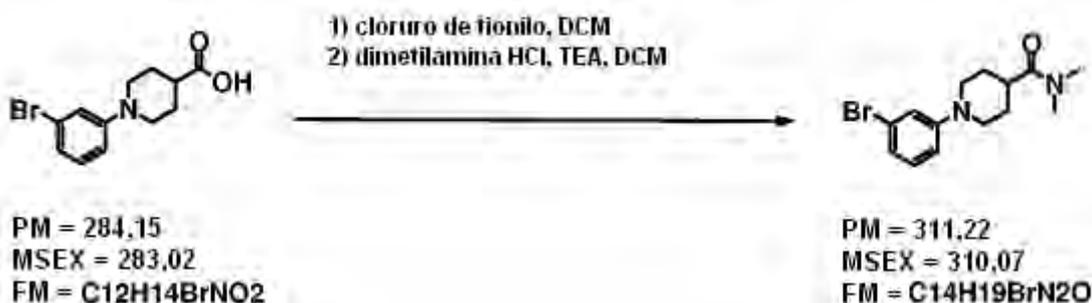
20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,09 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,94-6,92 (1H, m), 6,83 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,63 (2H, dt, J = 12,8, 3,4 Hz), 2,81 (2H, td, J = 12,0, 2,5 Hz), 2,44 (1H, tt, J = 11,2, 4,0 Hz), 2,01 (2H, dd, J = 13,5, 3,2 Hz), 1,84 (2H, ddd, J = 24,8, 11,3, 3,9 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz); LC/MS: 312 [M+H].

Etapa 2: Síntesis de ácido 1-(3-bromofenil)piperidin-4-carboxílico



25 A una solución de 1-(3-bromofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (5,6 g, 18 mmol) en THF/MeOH (360 ml, 1:1), se añadió una solución de NaOH (1 M, 90 ml) a ta. La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 min y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. La solución acuosa se mezcló con hielo y HCl 1 M (90 ml) y se extrajo con diclorometano/metanol. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El residuo se solidificó con diclorometano/hexano para dar el compuesto del título (4,4 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 12,23 (1H, s), 7,13 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 7,2, 1,4 Hz), 3,65 (2H, dt, J = 12,6, 3,4 Hz), 3,33 (1H, s), 2,79 (2H, td, J = 12,2, 2,3 Hz), 1,87 (2H, dd, J = 13,2, 2,9 Hz), 1,60 (2H, ddd, J = 24,6, 11,5, 4,0 Hz).

Etapa 3: Síntesis de 1-(3-bromofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-carboxamida



5 A una solución de ácido 1-(3-bromofenil)piperidin-4-carboxílico (2 g, 7,0 mmol) en dioxano (70 ml), se añadió cloruro de tionilo (2,6 ml, 35 mmol) a 0 °C. La mezcla se mantuvo a ta durante 1 h y se evaporó. El residuo se coevaporó con diclorometano y se disolvió en diclorometano (5 ml). A esta mezcla, se añadió la mezcla de sal de HCl de dimetilamina (1,7 g, 21 mmol), trietilamina (4,9 ml, 35 mmol) y diclorometano (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con agua y se separó. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo de 10:0 a 1:9) para dar el compuesto del título (2,2 g, 100 %).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,08 (1H, td, *J* = 8,2, 3,1 Hz), 7,03 (1H, s), 6,93 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,84 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 3,72 (2H, d, *J* = 10,3 Hz), 3,08 (3H, d, *J* = 2,9 Hz), 2,96 (3H, d, *J* = 2,3 Hz), 2,76 (2H, t, *J* = 12,3 Hz), 2,64 (1H, dc, *J* = 14,9, 3,8 Hz), 1,94 (2H, c, *J* = 12,4 Hz), 1,81 (2H, d, *J* = 13,2 Hz); LC/MS: 311 [M+H].

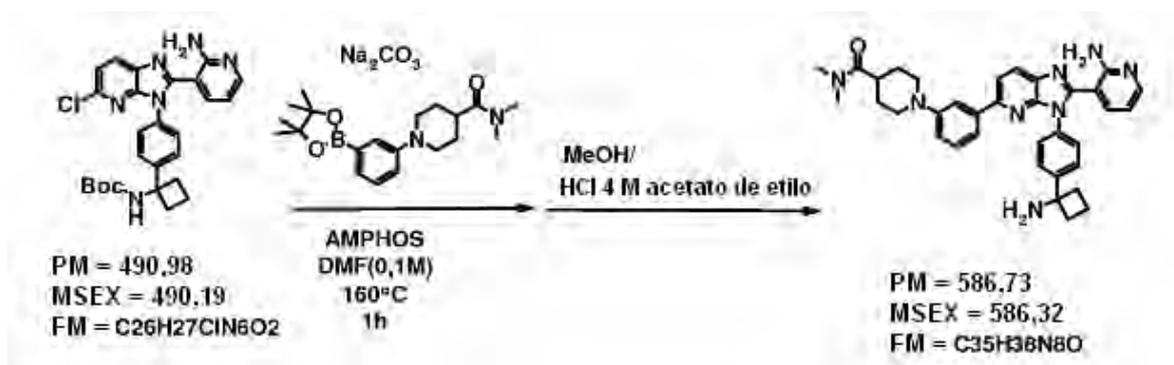
15 Etapa 4: Síntesis de *N,N*-dimetil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-carboxamida .



20 A una solución de 1-(3-bromofenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-carboxamida (2,2 g, 7,3 mmol) se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,8 g, 11 mmol), PdCl₂(dppf) (237 mg, 0,29 mmol) y KOAc (2,2 g, 22 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h y se diluyó con agua y acetato de etilo y a continuación se separó. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo de 10:0 a 0:10) para dar el compuesto del título (1,94 g, 75 %).

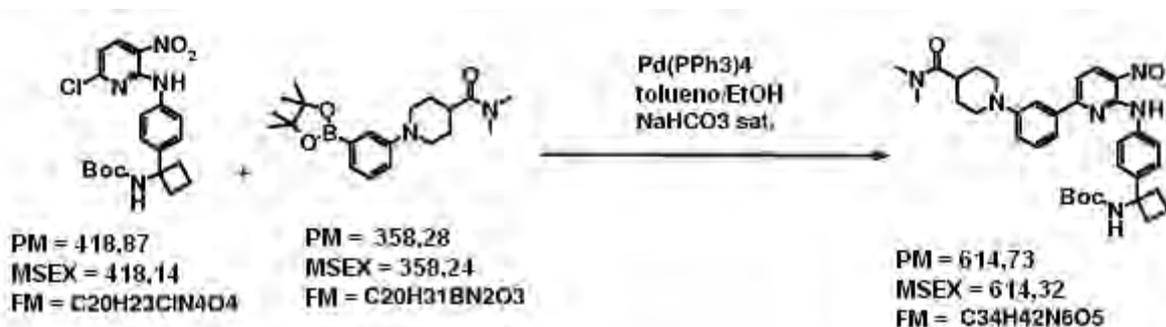
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,39 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 7,27 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,06-7,04 (1H, m), 3,78 (2H, d, *J* = 12,0 Hz), 3,09 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,74 (2H, td, *J* = 12,2, 2,7 Hz), 2,61 (1H, tt, *J* = 11,5, 3,4 Hz), 1,97 (2H, ddd, *J* = 24,8, 12,5, 3,9 Hz), 1,83 (2H, d, *J* = 13,2 Hz), 1,34 (12H, s).

30 Etapa 5a: Síntesis de sal de HCl de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il} fenil)-*N,N*-dimetilpiperidin-4-carboxamida



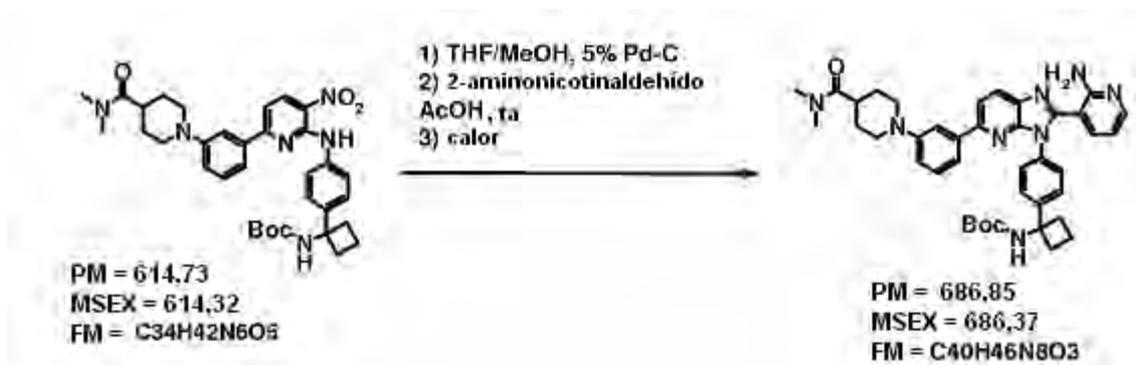
A una solución de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0,81 mmol) en DMF (8,1 ml)/agua (0,45 ml), se añadieron *N,N*-dimetil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-carboxamida (584 mg, 1,6 mmol), AMPHOS (58 mg, 0,08 mmol) y Na₂CO₃ (95 mg, 0,9 mmol). La mezcla se calentó a 160 °C durante 1 h en horno microondas. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol, de 10:0:0 a 0:10:1) para dar (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[4-(dimetilcarbamoi]piperidin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo. Este compuesto se desprotegió con metanol (15 ml) y HCl 4 M en acetato de etilo (15 ml) durante 18 h a ta. La mezcla se solidificó con éter dietílico y el sólido se purificó con HPLC y HCl se añadió a la fracción y se evaporó y a continuación se solidificó con éter dietílico para dar el compuesto del título (281 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.
 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 8,94 (3H, s), 8,52-8,39 (1H, m), 8,43 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 8,18 (1H, dd, *J* = 6,3, 1,7 Hz), 8,13 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,94 (1H, dd, *J* = 7,4, 1,7 Hz), 7,77 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,70 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 6,93 (1H, dd, *J* = 7,4, 6,3 Hz), 3,74-3,64 (2H, m), 3,09 (4H, s), 2,85 (3H, s), 2,69-2,58 (4H, m), 2,28-2,19 (1H, m), 1,95-1,81 (3H, m); LCMS: 587 [M+H].

Etapa 1 del Método Alternativo de Síntesis: Síntesis de (1-{4-[(6-{3-[4-(dimetilcarbamoi]piperidin-1-il]fenil}-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (1-{4-[(6-cloro-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (4,1 g, 9,8 mmol) en tolueno / EtOH / NaHCO₃ saturado (200/200/20 ml), se añadieron *N,N*-dimetil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-carboxamida (4,2 g, 12 mmol), Pd(PPh₃)₃ (563 mg, 0,49 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite, se separó y se evaporó. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol, 85:15:1,5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo pálido (5,4 g, 91 %).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 10,31 (1H, s), 8,56 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,77 (3H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,67 (1H, dd, *J* = 12,0, 8,0 Hz), 7,55 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,47 (5H, d, *J* = 6,9 Hz), 7,36 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,30 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,08 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,21 (1H, s), 3,85 (2H, d, *J* = 12,6 Hz), 3,11 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,86 (2H, t, *J* = 11,2 Hz), 2,75-2,66 (1H, m), 2,58-2,51 (3H, m), 2,14-1,95 (3H, m), 1,90-1,79 (3H, m), 1,46-1,20 (9H, m a).

Etapa 2: Síntesis de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[4-(dimetilcarbamoi]piperidin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (1-{4-[(6-{3-[4-(dimetilcarbamoyl)piperidin-1-il]fenil}-3-nitropiridin-2-il)amino]fenil)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (5,4 g, 8,9 mmol) en THF/MeOH (150 ml, 1:1), se añadió Pd sobre carbono (húmedo al 5 %, 1 g). La mezcla se agitó en atmósfera de gas hidrógeno (101 kPa) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de celite y se evaporó. El residuo se disolvió en ácido acético (30 ml) y se añadió 2-aminonicotinaldehído (1,1 g, 9,3 mmol) y a continuación la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h y la mezcla se vertió en agua y se neutralizó con hidróxido sódico (20 g). El sólido se recogió por filtración y se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo/metanol, 10:0:0 a 0:10:1) para dar un sólido de color naranja pálido. El sólido se suspendió en éter dietílico (200 ml) y se recogió para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,4 g, 62 %).

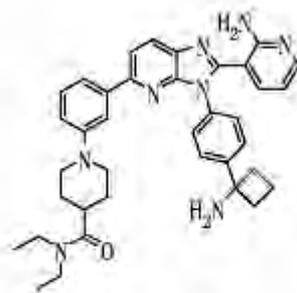
Etapa 3: Síntesis de sal de HCl de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida



El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[4-(dimetilcarbamoyl)piperidin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (3,4 g, 4,9 mmol) se desprotegió con metanol (15 ml) y HCl 4 M en acetato de etilo (15 ml) durante 18 h a ta. La mezcla se solidificó con acetato de etilo y se recogió concentración para dar el compuesto del título (2,9 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 25: Síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dietilpiperidin-4-carboxamida

La 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dietilpiperidin-4-carboxamida se sintetizó con el procedimiento usado en la síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida.

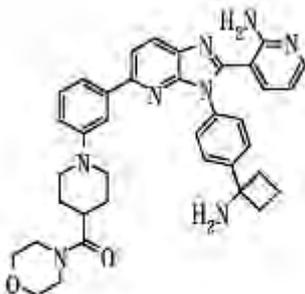


PM = 614,78
MSEX = 614,35
FM = C37H42N8O

5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 8,89 (3H, s), 8,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 6,3, 1,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,90 (1H, t, J = 6,6 Hz), 3,77-3,68 (1H, m), 3,39 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,28 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,69-2,57 (4H, m), 2,51-2,49 (2H, m), 2,27-2,18 (1H, m), 1,89-1,74 (3H, m), 1,17 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 615 [M+H].

10 **Ejemplo 26: Síntesis de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-{3-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina**

La 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-{3-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina se sintetizó con el procedimiento usado en la síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida.

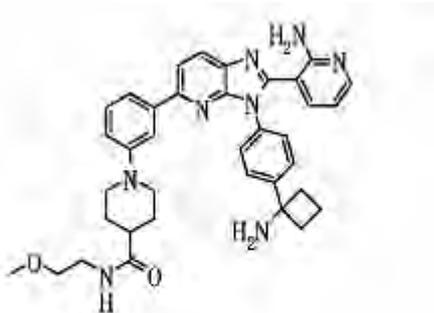


PM = 628,77
MSEX = 628,33
FM = C37H40N8O2

15 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 8,91 (3H, s), 8,41 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 6,3, 1,7 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64-7,40 (1H, m), 6,91 (1H, dd, J = 7,4, 6,3 Hz), 3,75-3,69 (1H, m), 3,62-3,60 (4H, m), 3,49-3,47 (4H, m), 3,10-2,95 (1H, m), 2,69-2,58 (4H, m), 2,28-2,19 (1H, m), 1,92-1,80 (3H, m); LCMS: 629 [M+H].

20 **Ejemplo 27: Síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N-(2-metoxietil)piperidin-4-carboxamida**

25 La 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N-(2-metoxietil)piperidin-4-carboxamida se sintetizó con el procedimiento usado en la síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida.

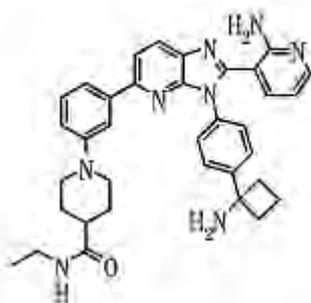


PM = 616,76
 MSEX = 616,33
 FM = C36H40N8O2

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,99 (1H, dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz), 7,91 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,69 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,64 (2H, s), 7,63 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,46 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,38 (1H, dd, *J* = 7,7, 2,0 Hz), 7,29 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,02 (1H, dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz), 6,50 (1H, dd, *J* = 7,4, 5,2 Hz), 3,78 (2H, d, *J* = 12,6 Hz), 3,46 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 3,35 (3H, s), 2,88-2,75 (4H, m), 2,68-2,62 (4H, m), 2,42-2,34 (1H, m), 2,32-2,23 (1H, m), 2,06-1,97 (1H, m); LCMS: 617 [M+H].

10 **Ejemplo 28: Síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N-etilpiperidin-4-carboxamida**

15 La 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N-etil-piperidin-4-carboxamida se sintetizó con el procedimiento usado en la síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida.

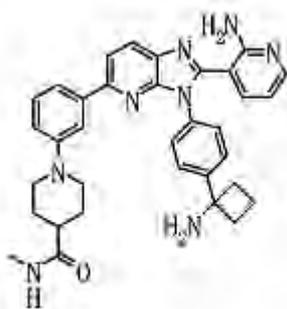


PM = 586,73
 MSEX = 586,32
 FM = C35H38N8O

20 RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,25 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,00 (1H, dd, *J* = 5,7, 1,7 Hz), 7,96 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,67 (2H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,60 (1H, dd, *J* = 7,4, 1,7 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,33 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,10 (1H, dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz), 6,66 (1H, dd, *J* = 7,4, 5,7 Hz), 3,79 (2H, d, *J* = 12,6 Hz), 3,21 (2H, c, *J* = 7,4 Hz), 2,92-2,82 (4H, m), 2,70-2,61 (4H, m), 2,41-2,33 (1H, m), 2,33-2,25 (1H, m), 2,08-1,99 (1H, m), 1,13 (3H, t, *J* = 7,4 Hz); LCMS: 587 [M+H].

25 **Ejemplo 29: Síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida**

30 La 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida se sintetizó con el procedimiento usado en la síntesis de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida.

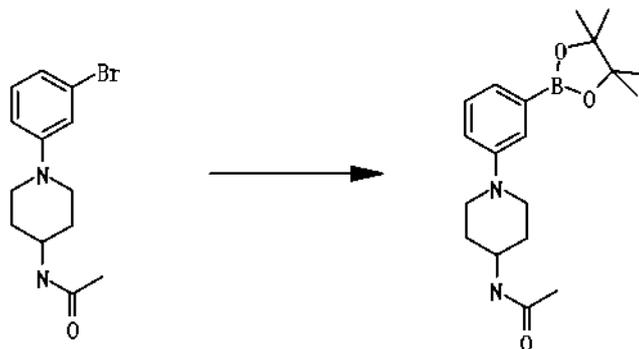


PM = 572,70
 MSEX = 572,30
 FM = C₃₄H₃₆N₈O

5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 8,94 (2H, s), 8,42 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 6,3, 1,7 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (2H, dd, J = 8,0, 1,7 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,2 Hz), 3,75-3,66 (2H, m), 2,67-2,58 (5H, m), 2,61 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,27-2,20 (1H, m), 2,01-1,92 (2H, m), 1,89-1,81 (1H, m); LCMS: 573 [M+H].

10 **Ejemplo 30: Síntesis de triclorhidrato de N-[1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)piperidin-4-il]acetamida**

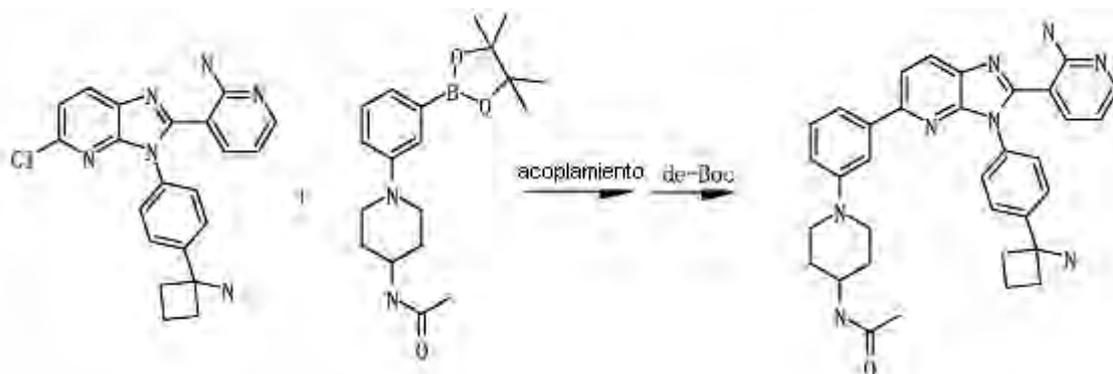
Etapa 1: Síntesis de N-[1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il] acetamida



15 Una mezcla de N-[1-(3-bromofenil)piperidin-4-il]acetamida (338 mg, 1,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (347 mg, 1,36 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (47 mg, 0,0570 mmol) y acetato potásico (336 mg, 3,42 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 100:0 → 90:10) para proporcionar el producto deseado (397 mg, cuant.) en forma de un sólido de color marrón.

20 500 M Hz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,65 (dt, J = 12,6 Hz y 3,4 Hz, 2H), 2,87 (td, J = 12,6 Hz y 2,3 Hz, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,34 (s, 12H); LCMS: 345 [M+H].

25 Síntesis de triclorhidrato de N-[1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)piperidin-4-il]acetamida



Etapa 2: Acoplamiento

5 (1-{4-[2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutilo}carbamato. (1-{4-[2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutilo}carbamato. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutilo}carbamato de terc-butilo (50,0 mg, 0,101 mmol), N-{1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-il}acetamida (53 mg, 0,153 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂·DCM (8 mg, 0,0102 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (0,056 ml, 0,112 mmol) en DME (2,5 ml) se trató con microondas (130 °C durante 1 hora, y a continuación a 160 °C durante 2 horas). La mezcla se diluyó con AcOEt, a continuación se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 x 3) para proporcionar el producto deseado (39 mg, 57 %) en forma de un sólido de color marrón.

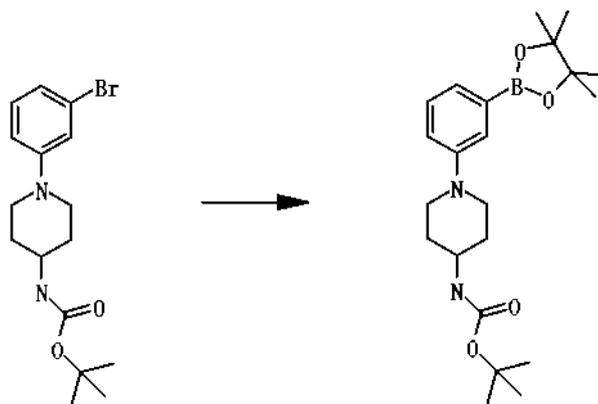
Etapa 3: de-Boc

Al material de partida (39 mg, 0,0580 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió HCl 4 N-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 16,5 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (39 mg, 99 %) en forma de un sólido de color marrón.

500 M Hz RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,85-8,82 (m, 2H), 8,40-8,36 (m, 1H), 8,34-8,22 (m, 1H), 8,15 (dd, *J* = 6,3 Hz y 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,61-7,39 (m, 2H), 6,88 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,73-3,63 (m, 5H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 4H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 5H); LCMS: 573 [M+H].

Ejemplo 31: Síntesis de tetraclorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-aminopiperidin-1-il)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]piridin-2-amina

Etapa 1: Síntesis de {1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-il} carbamato de terc-butilo

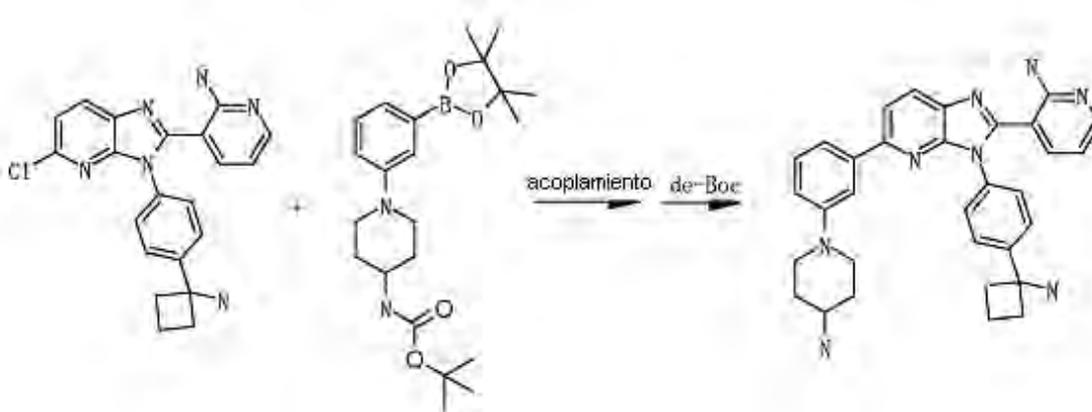


Una mezcla de [1-(3-bromofenil)piperidin-4-il]carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,225 mmol), bis(pinacolato)diboro (69 mg, 0,270 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (9 mg, 0,0113 mmol) y acetato potásico (66 mg, 0,675 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C durante 43 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 90:10 → 75:25) para proporcionar el producto deseado (99 mg, cuant.) en forma de un sólido de

color amarillo pálido.

500 M Hz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,38 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 3H), 2,84 (td, *J* = 12,0, 1,7 Hz, 2H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,53 (s, 12H), 1,44 s, (9H); LCMS: 403 [M+H].

- 5 Síntesis de tetraclorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-aminopiperidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]piridin-2-amina



- 10 Etapa 2: Acoplamiento

(1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (101 mg, 0,205 mmol), {1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-il}carbamato de *tert*-butilo (99 mg, 0,246 mmol), Bis(*di-tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio(II) (15 mg, 0,0205 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (0,113 ml, 0,226 mmol) en DMF (3,5 ml) se trató con microondas (160 °C durante 1 hora). La mezcla se diluyó con AcOEt, a continuación se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (AcOEt solamente x2), y se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa en capa fina (CH₂Cl₂/AcOEt = 5:2 x 2) para proporcionar el producto deseado (66 mg, 51 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

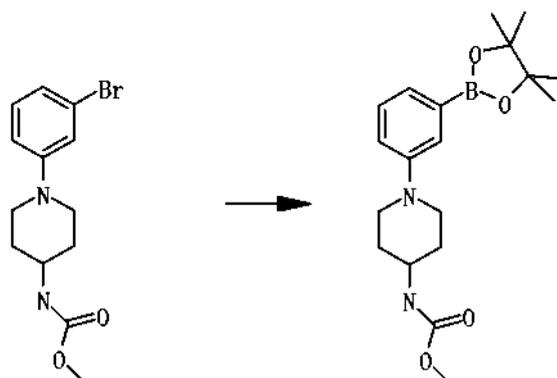
- 25 Etapa 3: de-Boc

Al material de partida (66 mg, 0,105 mmol) en MeOH (1 ml) e añadió HCl 4 N-dioxano (3 ml) y se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (59 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo.

500 M Hz RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 8,85-8,81 (m, 2H), 8,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 4H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H); LCMS: 531 [M+H].

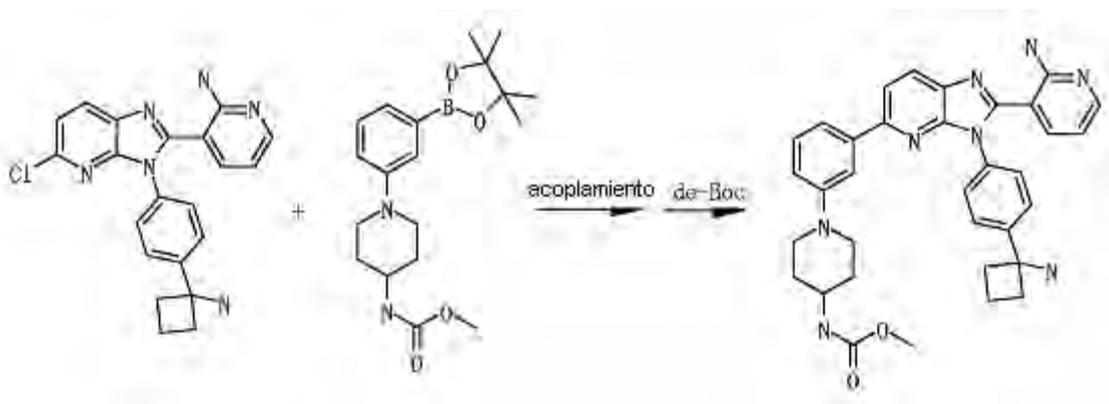
- 35 **Ejemplo 32: Síntesis de triclorhidrato de [1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenil]piperidin-4-il]carbamato de metilo**

Etapa 1: Síntesis de {1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-il}carbamato de metilo



- Una mezcla de [1-(3-bromofenil)piperidin-4-il]carbamato de metilo (127 mg, 0,406 mmol), bis(pinacolato)diboro (124 mg, 0,487 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (17 mg, 0,0203 mmol) y acetato potásico (120 mg, 1,22 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 80 °C durante 17,5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 75:25 → 50:50) para proporcionar el producto deseado (102 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 500 M Hz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,51-7,48 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,86-5,80 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 5H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,34 (s, 12H); LCMS: 361 [M+H].

- Síntesis de triclóhidrato de [1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)piperidin-4-il]carbamato de metilo



Etapa 2: Acoplamiento

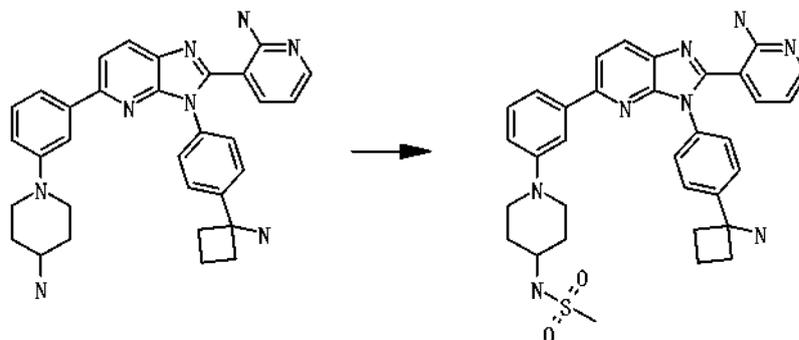
- (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de metilo. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,142 mmol), {1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-il}carbamato de metilo (102 mg, 0,283 mmol), Bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil) fosfina)dicloropaldio (II) (10 mg, 0,0142 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (0,078 ml, 0,156 mmol) en DMF (3 ml) se trató con microondas (160 °C durante 1 hora). La mezcla se diluyó con AcOEt, a continuación se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (AcOEt solamente x2), a continuación con cromatografía preparativa en capa fina (AcOEt/MeOH = 20:1), y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano/AcOEt = 50:50 → 35:65) para proporcionar el producto deseado (38 mg, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: de-Boc

- Al material de partida (38 mg, 0,0552 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió HCl 4 N-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 13,5 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (36 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 500 M Hz RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 8,86-8,82 (m, 2H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,16 (dd, *J* = 5,7 Hz y 1,7 Hz, 1H), 8,10 (d,

$J = 8,6$ Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,52-7,31 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,73-3,65 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,51-3,44 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H); LCMS: 589 [M+H].

5 **Ejemplo 33: Síntesis de N-[1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)piperidin-4-il]metanosulfonamida**



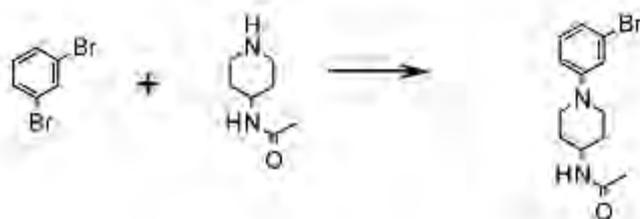
10 A una solución de tetraclorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-aminopiperidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-amina (49 mg, 0,0731 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió trietilamina (0,061 ml, 0,439 mmol), a continuación cloruro de metanosulfonilo (0,006 ml, 0,0804 mmol) a 0 °C y se agitó a ta durante 3,5 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó con NaOH 0,5 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 5:1$) para proporcionar el producto deseado (24 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 500 M Hz RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 8,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 3H), 6,43 (dd, $J = 7,2$ Hz y 3,6 Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,50-2,44 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 2H); LCMS: 609 [M+H].

20 **Ejemplo 34: Síntesis de triclorhidrato de N-[1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida**

Etapa 1: Síntesis de N-[1-(3-bromofenil)-4-piperidil]acetamida

25

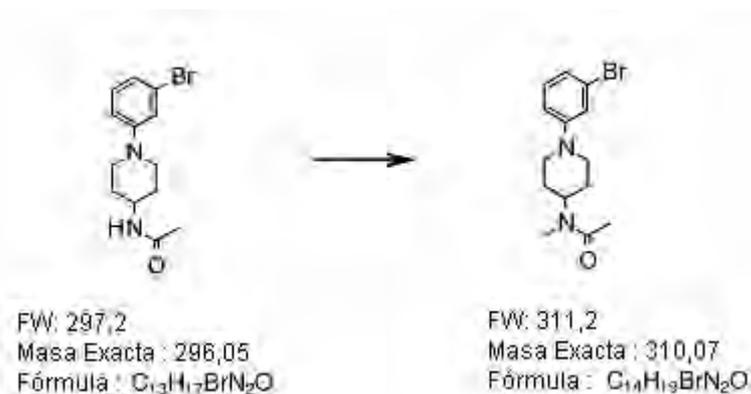


FW: 297,2
Masa Exacta : 296,05
Fórmula : $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$

30 Una mezcla de 1,3-dibromobenceno (7,98 ml, 49,2 mmol), N-(4-piperidil)acetamida (7,00 g, 49,2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,25 g, 2,46 mmol), (rac)-BINAP (2,30 g, 3,69 mmol) y terc-butóxido sódico (5,68 g, 59,1 mmol) en tolueno (492 ml) se calentó a 80 °C durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 50:50 a 0:100) para proporcionar el producto deseado (11,6 g, 80 %) en forma de un sólido de color naranja pálido.

35 500 M Hz RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,09 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,04 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 6,95-6,93 (1H, m), 6,83 (1H, dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz), 5,37-5,35 (1H, m), 3,99-3,91 (1H, m), 3,64-3,60 (2H, m), 2,88 (2H, td, $J = 12,6, 2,3$ Hz), 2,06-2,01 (2H, m), 1,99 (3H, s), 1,56-1,48 (2H, m); LCMS: 297, 299 [M+H].

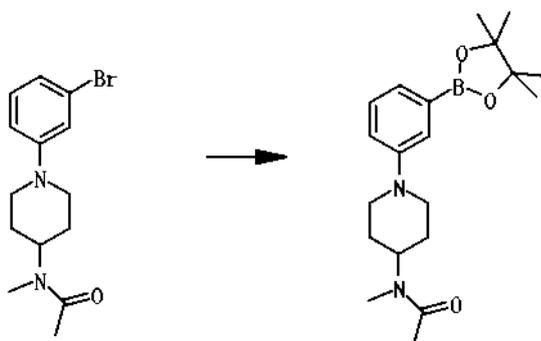
Etapa 2: Síntesis de N-[1-(3-bromofenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida



Una solución de N-[1-(3-bromofenil)-4-piperidil]acetamida (11,6 g, 39,2 mmol) en THF (392 ml) se añadió a hidruro sódico (6,84 g, 55 % en aceite mineral, 157 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se añadió a yodometano (7,32 ml, 118 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se inactivó lentamente con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 80:20^0:100) para proporcionar el producto deseado (12,6 g, cuant.) en forma de un aceite de color marrón.

500 M Hz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,13-7,08 (1H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 6,99-6,93 (1H, m), 6,86-6,82 (1H, m), 4,70-4,63 (1H, m), 3,79-3,65 (2H, m), 2,90-2,78 (5H, m), 2,17 (1H, s), 2,11 (2H, s), 2,00-1,92 (0,5H, m), 1,82-1,73 (2H, m), 1,71-1,67 (1,5H, m); LCMS: 311, 313 [M+H].

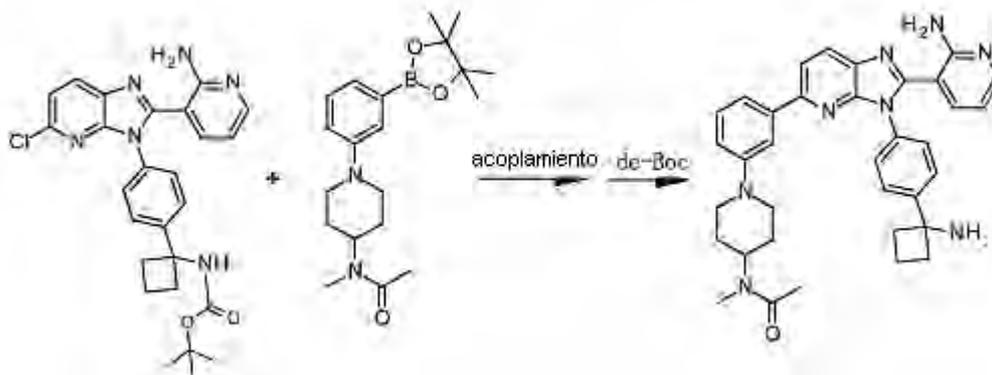
15 Etapa 3: Síntesis de N-metil-N-[1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-il acetamida



Una mezcla de N-[1-(3-bromofenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida (68 mg, 0,217 mmol), bis(pinacolato)diboro (66 mg, 0,260 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (9 mg, 0,0109 mmol) y acetato potásico (64 mg, 0,651 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C durante 13 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 35:65 → 0:100) para proporcionar el producto deseado (61 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

500 M Hz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,41-7,38 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,11 (s, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,72-1,69 (m, 1H), 1,34-1,34 (m, 12H); LCMS: 359 [M+H].

30 Síntesis de triclorhidrato de N-[1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)piperidin-4-il]-N-metilacetamida



Etapa 4: Acoplamiento

5 (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutil}carbamato de *tert*-butilo (56 mg, 0,113 mmol), *N*-metil-*N*-{1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-il}acetamida (61 mg, 0,170 mmol), Bis(*di-tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) (8 mg, 0,0113 mmol) y Na_2CO_3 ac. 2 M (0,062 ml, 0,124 mmol) en DMF (2,5 ml) se trató con microondas (160 °C
10 durante 1 hora). La mezcla se diluyó con AcOEt, a continuación se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (AcOEt/MeOH = 20:1), y se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa en capa fina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:132$) para proporcionar el producto deseado (14 mg, 18 %) en forma de un sólido de color
15 amarillo.

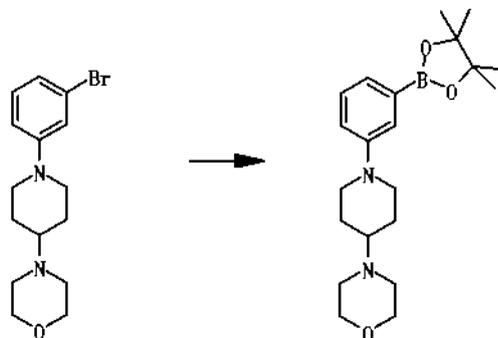
Etapa 5: de-Boc

Al material de partida (14 mg, 0,0204 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 *N*-dioxano (3 ml) y se agitó a ta durante 14 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (19 mg, cuant.) en forma de un sólido de
20 color amarillo pálido.

500 M Hz RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,86-8,82 (m, 2H), 8,41-8,37 (m, 1H), 8,36-8,23 (m, 2H), 8,27 (dd, $J = 10,0$ Hz y 5,0 Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,6$ Hz y 2,9 Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,51-7,36 (m, 2H), 6,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,68-2,57 (m, 4H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 2H);
25 LCMS:587 [M+H].

Ejemplo 35: Síntesis de tetraclorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]piridin-2-amina

30 Etapa 1: Síntesis de 4-{1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-il}morfolina

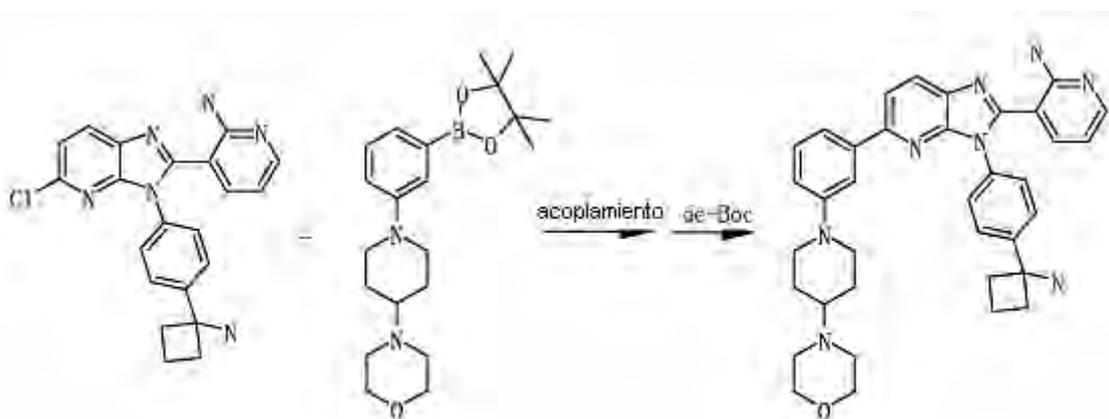


Una mezcla de 4-[1-(3-bromofenil)piperidin-4-il]morfolina (326 mg, 1,01 mmol), bis(pinacolato)diboro (306 mg, 1,21 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (41 mg, 0,0505 mmol) y acetato potásico (297 mg, 3,03 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100:0 \rightarrow 95:5$) para proporcionar el producto deseado (444 mg, cuant.) en forma de un aceite de color marrón oscuro.
35

500 M Hz RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 4H), 2,72

(td, $J = 12,0$ Hz y $2,3$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 4,0$ Hz, 4H), 2,35-2,29 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 4H), 1,66 (ddd, $J = 24,1$ Hz y $12,0$ Hz y $4,0$ Hz, 2H), 1,33 (s, 12H); LCMS: 373 [M+H].

5 Síntesis de tetraclorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-
b]piridin-2-il}piridin-2-amina



10 Etapa 2: Acoplamiento

(1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutil}carbamato. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,102 mmol), 4-{1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-il}morfolina (114 mg, 0,306 mmol), Bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina) dicloropaladio (II) (14 mg, 0,0204 mmol) y Na_2CO_3 ac. 2 M (0,056 ml, 0,112 mmol) en DMF (2,5 ml) se trató con microondas (160 °C durante 2 horas). La mezcla se diluyó con AcOEt, a continuación se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$), y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (AcOEt solamente) para proporcionar el producto deseado (26 mg, 36 %) en forma de un sólido de color amarillo.

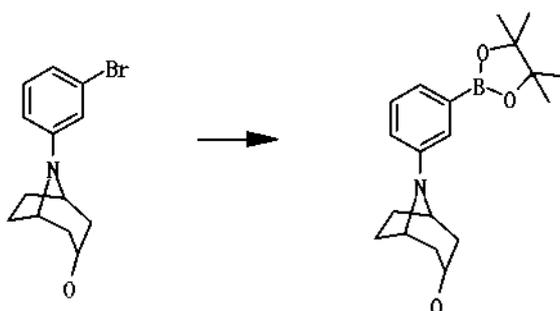
Etapa 3: de-Boc

25 Al material de partida (26 mg, 0,0371 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 N-dioxano (3 ml) y se agitó a ta durante 67 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (25 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 500 M Hz RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,89-8,82 (m, 2H), 8,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 6,9$ Hz y $1,7$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 3H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 3H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 3H), 0,87-0,77 (m, 2H); LCMS: 601 [M+H].

35 **Ejemplo 36: Síntesis de triclóridrato de 8-[3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol**

Etapa 1: Síntesis de 8-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol

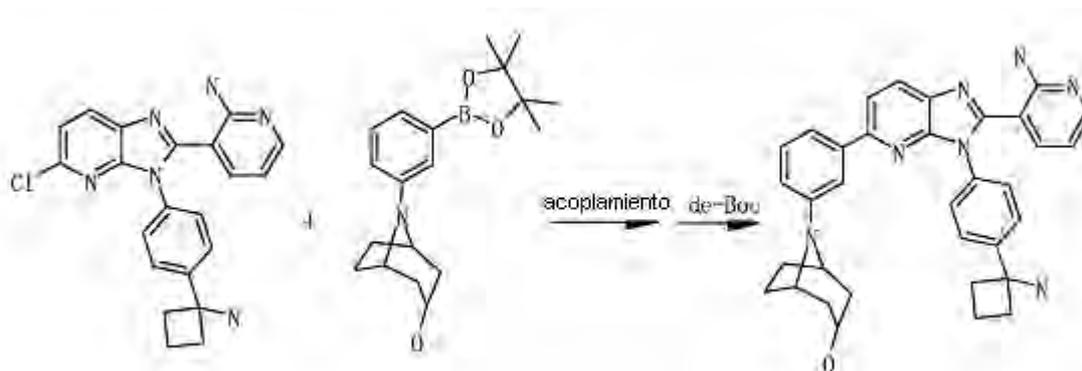


Una mezcla de 8-(3-bromofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (58 mg, 0,206 mmol), bis(pinacolato)diboro (63 mg, 0,247 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (8 mg, 0,0103 mmol) y acetato potásico (61 mg, 0,618 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C durante 14,5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 85:15 → 75:25) para proporcionar el producto deseado (37 mg, 55 %) en forma de un aceite incoloro.

5

10

Síntesis de triclorhidrato de 8-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol



Etapa 2: Acoplamiento

15

(1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (55 mg, 0,112 mmol), 8-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (37 mg, 0,112 mmol), Bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil) fosfina)dicloropaladio (II) (8 mg, 0,0112 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (0,062 ml, 0,123 mmol) en DMF (3 ml) se trató con microondas (160 °C durante 1 hora). La mezcla se diluyó con AcOEt, a continuación se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 x 2) para proporcionar el producto deseado (8 mg, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20

25

Etapa 3: de-Boc

Al material de partida (8 mg, 0,0122 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió HCl 4 N-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (10 mg, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.

30

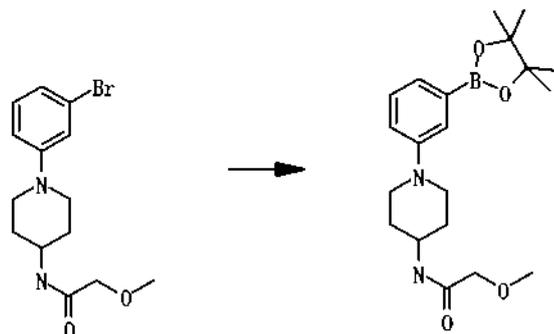
500 M Hz RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,92-8,87 (2H, m), 8,53-8,43 (m, 1H), 8,38-8,32 (m, 1H), 8,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,92 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,37-7,22 (m, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 4H), 3,51-3,45 (m, 4H), 2,63 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 1H); LCMS: 558 [M+H].

35

Ejemplo 37: Síntesis de triclorhidrato de N-[1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)piperidin-4-il]-2-metoxiacetamida

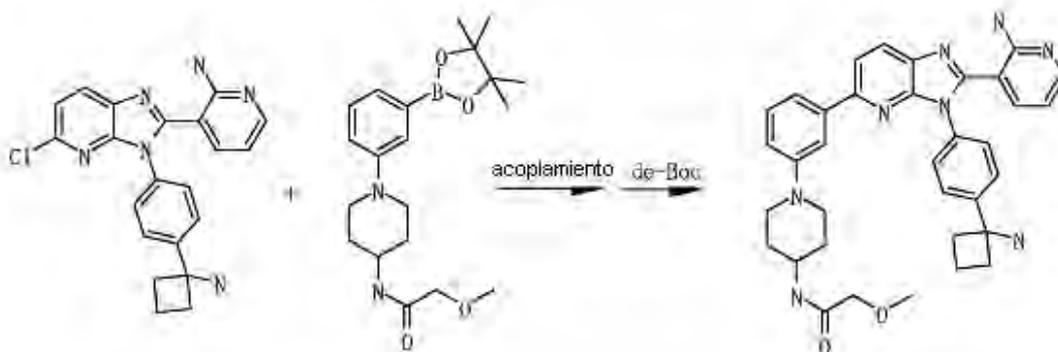
40

Etapa 1: Síntesis de 2-metoxi-N-[1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il]acetamida



Una mezcla de N-[1-(3-bromofenil)piperidin-4-il]-2-metoxiacetamida (66 mg, 0,202 mmol), bis(pinacolato)diboro (61 mg, 0,242 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (8 mg, 0,0101 mmol) y acetato potásico (59 mg, 0,606 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C durante 15,5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt = 25:75 → 0:100) para proporcionar el producto deseado (61 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS: 375 [M+H].

Síntesis de triclorhidrato de N-[1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)piperidin-4-il]-2-metoxiacetamida



Etapa 2: Acoplamiento

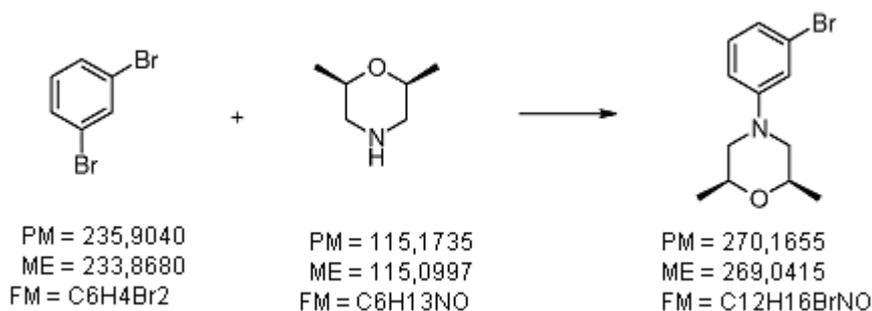
(1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}fenil]ciclobutil}carbamato. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (53 mg, 0,109 mmol), 2-metoxi-N-[1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-4-il]acetamida (61 mg, 0,163 mmol), Bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (8 mg, 0,0109 mmol) y Na₂CO₃ ac. 2 M (0,065 ml, 0,131 mmol) en DMF (3 ml) se trató con microondas (160 °C durante 1 hora). La mezcla se diluyó con AcOEt, a continuación se lavó con agua (x3) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (AcOEt solamente x2), a continuación cromatografía preparativa en capa fina (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1 x 2) para proporcionar el producto deseado (17 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3: de-Boc

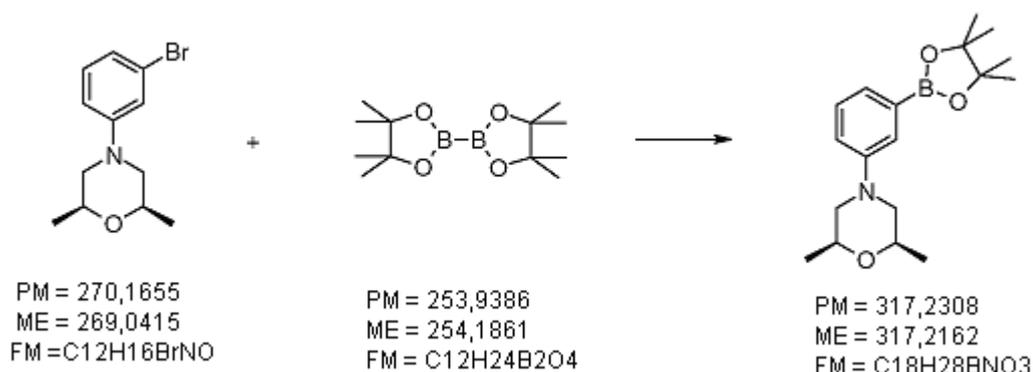
Al material de partida (17 mg, 0,0242 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 4 N-dioxano (2 ml) y se agitó a ta durante 2,5 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (18 mg, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

500 M Hz RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,80-8,77 (m, 2H), 8,36 (dd, *J* = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 6,3, 1,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,43-7,33 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,78-3,69 (m, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,04-2,79 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 4H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H); LCMS: 603 [M+H].

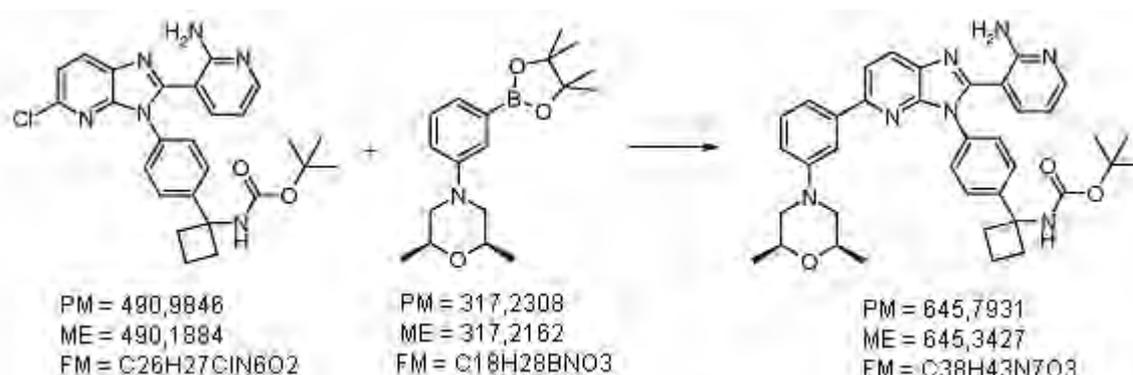
Ejemplo 38: Síntesis de triclorhidrato de 3-(3-[4-(1-Aminociclobutil)fenil]-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina.



- 5 Etapa 1: *cis*-4-(3-Bromofenil)-2,6-dimetilmorfolina. Una mezcla de 1,3-dibromobenceno (242 μ l, 2,00 mmol), *cis*-2,6-dimetilmorfolina (248 μ l, 2,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (45,8 mg, 0,0500 mmol), *rac*-BINAP (96,3 mg, 0,150 mmol) y NaOtBu (231 mg, 2,40 mmol) en tolueno se calentó a 80 °C durante 11 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 98:2 → 97:3) para proporcionar el producto deseado (356 mg, 65,8 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 10 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7,11 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,49-3,36 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).



- 15 Etapa 2: *cis*-2,6-Dimetil-4-13-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina. Una mezcla de *cis*-4-(3-bromofenil)-2,6-dimetilmorfolina (356 mg, 1,32 mmol), bis(pinacolato)diboro (368 mg, 1,45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ DCM (215 mg, 0,263 mmol) y acetato potásico (400 mg, 3,95 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante 11 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 95:5→90:10) para proporcionar el producto deseado (312 mg, 74,7 %) en forma de un aceite de color naranja.
- 20 500 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7,39-7,25 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,53-3,46 (m, 2H), 2,42 (dd, *J* = 12,0 Hz y 10,3 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

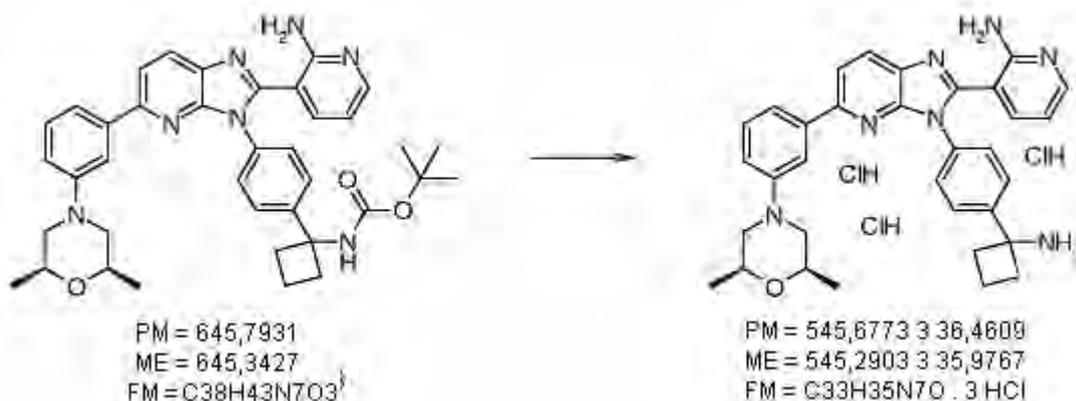


25

Etapa 3: (1-{4-[2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-{3-[*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-

b]piridin-3-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo (50,0 mg, 0,101 mmol), *cis*-2,6-dimetil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina (58,5 mg, 0,153 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂-DCM (8,32 mg, 0,0102 mmol) y NaOH 2 M ac. (0,150 ml, 0,310) en DME (2 ml) se calentó a 80 °C durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/EtOAc = 2:1 → 1:1 → 1:2) para proporcionar el producto deseado (29,0 mg, 44,1 %) en forma de una espuma de color amarillo.

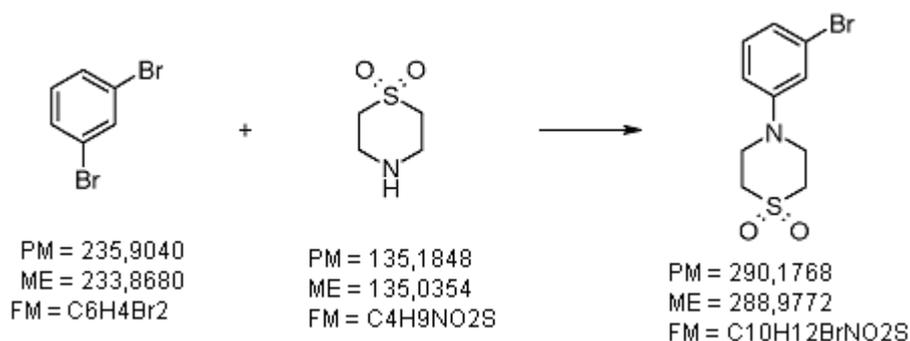
400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,66-7,49 (m, 4H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,93 (dd, *J* = 7,9 Hz y 2,3 Hz, 1H), 6,73-6,55 (m, 2H), 6,34 (dd, *J* = 7,7 Hz y 5,0 Hz, 1H), 5,23 (s a, 1H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,59-3,44 (m, 2H), 2,69-2,33 (m, 6H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 1H), 1,40 (s a, 9H), 1,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).



15 Etapa 4: Triclorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]piridin-2-amina. El (1-[4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-[3-*cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo (29,0 mg, 0,0449 mmol) se disolvió en DCM (1 ml). Se añadió HCl 4 M/dioxano (1 ml) se añadió a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y se solidificó con éter. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter para proporcionar el producto deseado (27,9 mg, 94,7 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

400 MHz RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 8,82 (s a, 2H), 8,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (s a, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 4H), 2,71-2,53 (m, 4H), 2,39-2,16 (m, 3H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H); LCMS: 546 [M+H].

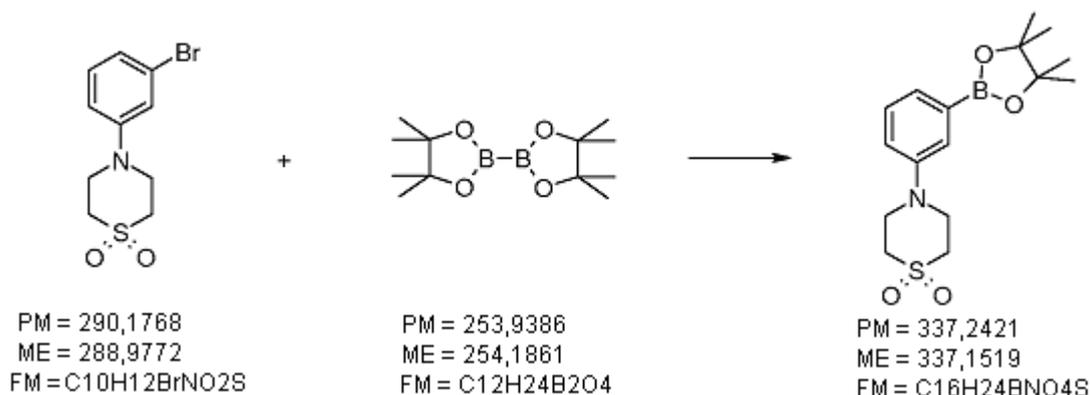
25 **Ejemplo 39: Síntesis de triclorhidrato de 3-[3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]piridin-2-amina.**



30 Etapa 1: 1,1-Dióxido de 4-(3-bromofenil)tiormorfolina. Una mezcla de 1,3-dibromobenceno (242 μl, 2,00 mmol), 1,1-dióxido de tiormorfolina (270 mg, 2,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (45,8 mg, 0,0500 mmol), *rac*-BINAP (96,3 mg, 0,150 mmol) y NaOtBu (231 mg, 2,40 mmol) en tolueno se calentó a 80 °C durante 11 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 90:10 → 80:20 → 75:25) para proporcionar el producto deseado (281 mg, 48,4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

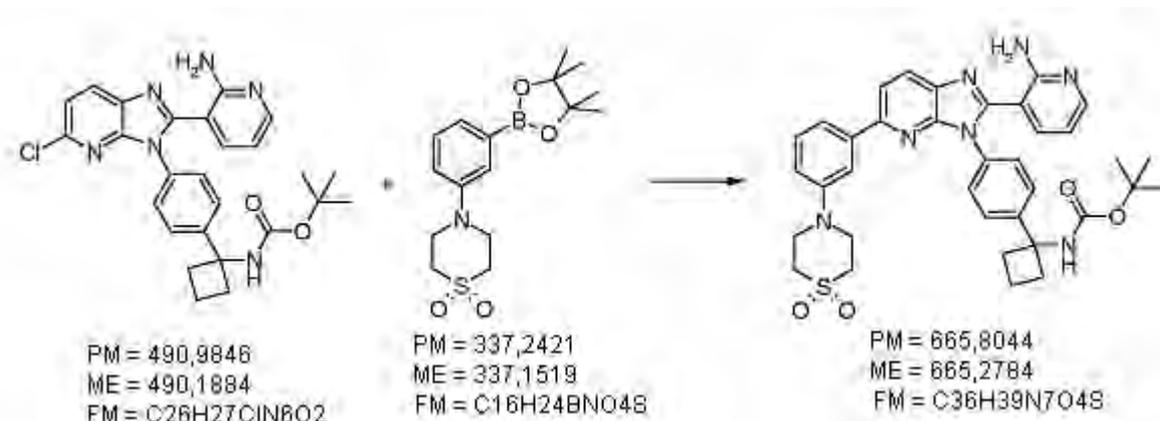
400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,16 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 4H), 3,20-

3,02 (m, 4H).



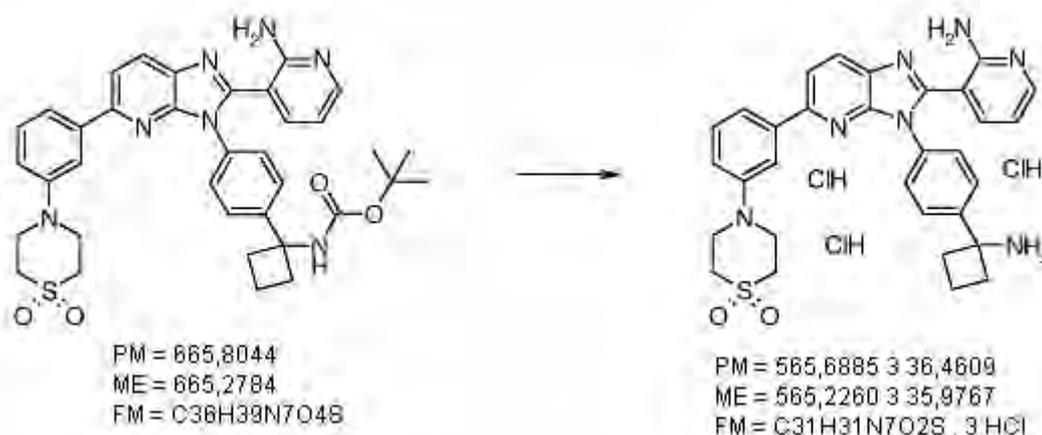
- 5 Etapa 2: 1,1-Dióxido de 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tiomorfolina. Una mezcla de 1,1-dióxido de 4-(3-bromofenil)tiomorfolina (281 mg, 0,968 mmol), bis(pinacolato)diboro (270 mg, 1,06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ DCM (158 mg, 0,194 mmol) y acetato potásico (294 mg, 2,90 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante 11 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 90:10 → 85:15 → 80:20 → 17:25) para proporcionar el producto deseado (247 mg, 75,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 4H), 1,34 (s, 12H).



- 15 Etapa 3: [1-(4-{2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-[3-(1,1-dioxido tiomorfolin-4-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}fenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo (50,0 mg, 0,101 mmol), 1,1-dióxido de 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]tiomorfolina (51,5 mg, 0,153 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ DCM (8,32 mg, 0,0102 mmol) y NaOH ac. 2 M (0,150 ml, 0,310) en DME (2 ml) se calentó a 80 °C durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/EtOAc = 2:1 → 1:1 → 1:2) para proporcionar el producto deseado (38,4 mg, 56,6 %) en forma de una espuma de color amarillo.

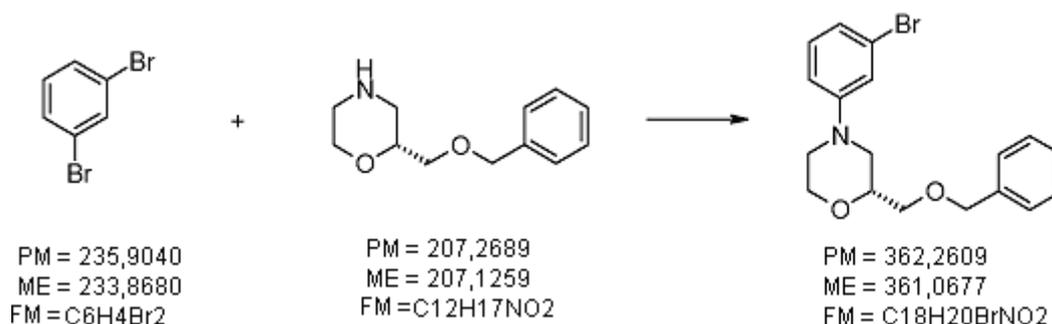
25 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18-8,01 (m, 2H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,47-7,33 (m, 3H), 7,20-7,09 (m, 1H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,77-6,60 (m, 2H), 6,43-6,29 (m, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,00-3,83 (m, 4H), 3,21-3,05 (m, 4H), 2,70-2,34 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 1H), 2,06-1,82 (m, 1H), 1,41 (s a, 9H).



Etapa 4: Triclorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il}piridin-2-amina. El [1-(4-{2-(2-aminopiridin-3-il)-5-13-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il}fenil)ciclobutil]carbarnato de terc-butilo (29,0 mg, 0,0449 mmol) se disolvi6 en DCM (1 ml). HCl 4 M/dioxano (1 ml) se a6adi6 a la mezcla y se agiti6 a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentr6 y se solidific6 con 6ter. Los s6lidos precipitados se recogieron por filtraci6n y se lavaron con 6ter para proporcionar el producto deseado (33,2 mg, 85,1 %) en forma de un s6lido de color amarillo p6ldido.

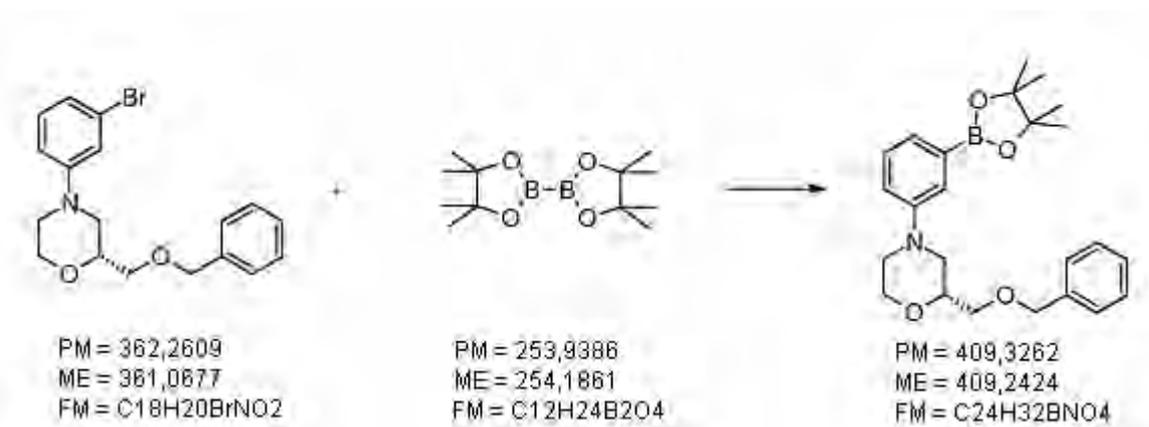
400 MHz RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 8,85 (s a, 2H), 8,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 6,0 Hz y 1,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,85-7,72 (m, 3H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,2 Hz y 2,3 Hz, 1H), 6,88-6,80 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 4H), 3,21-3,13 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 4H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H); LCMS [M+H]: 566,

Ejemplo 40: Sntesis de triclorhidrato de [(2*R*)-4-(3-[3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il}fenil)morfolin-2-il]metanol.



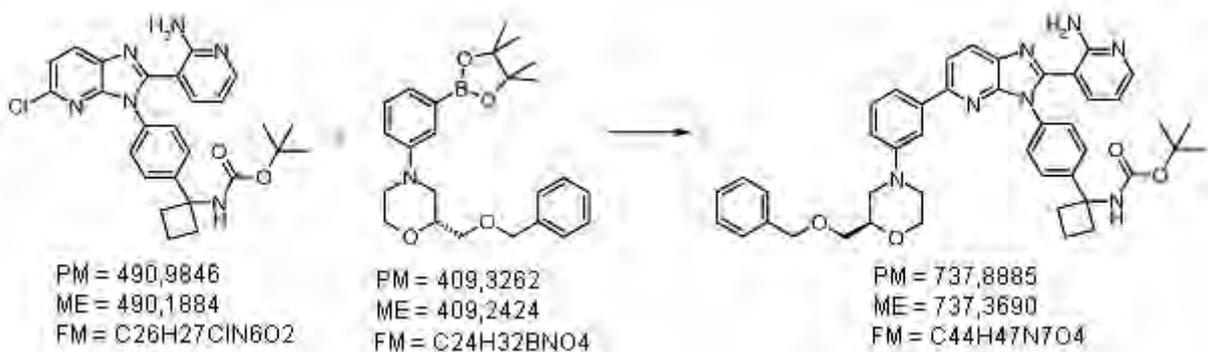
Etapa 1: (2*R*)-2-[(Benciloxi)metil]-4-(3-bromofenil)morfolina.

400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,40-7,26 (m, 5H), 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,81 (dd, *J* = 8,5 Hz y 2,5 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,78 (td, *J* = 11,4 Hz y 2,7 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,1 Hz y 5,5 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 10,1 Hz y 5,0 Hz, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,87 (td, *J* = 11,8 Hz y 3,5 Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H).



Etapa 2: (2R)-2-[(Benciloxi)metil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina.

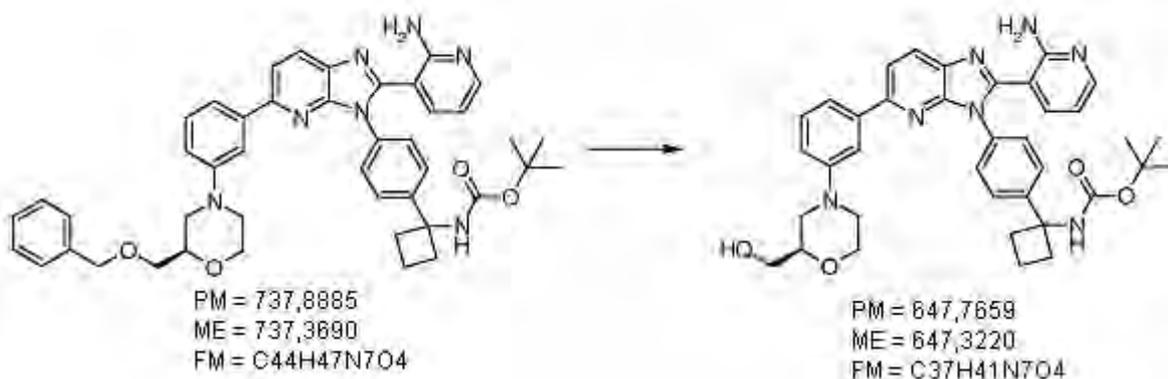
400 MHz RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,39-7,25 (m, 8H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,81 (td, $J = 11,6$ Hz y 2,6 Hz, 1H), 3,63-3,51 (m, 3H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,87 (td, $J = 11,7$ Hz y 3,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, $J = 11,7, 10,5$ Hz, 1H), 1,34 (s, 12H).



10 Etapa 3: (1-{4-[2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-(3-((2R)-2-[(benciloxi)metil]morfolin-4-il)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil} ciclobutil)carbamato de terc-butilo. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (50,0 mg, 0,101 mmol), (2R)-2-[(benciloxi)metil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina (83,4 mg, 0,204 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (7,21 mg, 0,0102 mmol) y NaOH ac. 2 M (0,150 ml, 0,310) en DME (2 ml) se calentó a 160 °C durante 2 horas o radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98:2$) y PTLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9:1$) para proporcionar el producto deseado (31,5 mg, 41,9 %) en forma de una espuma de color amarillo.

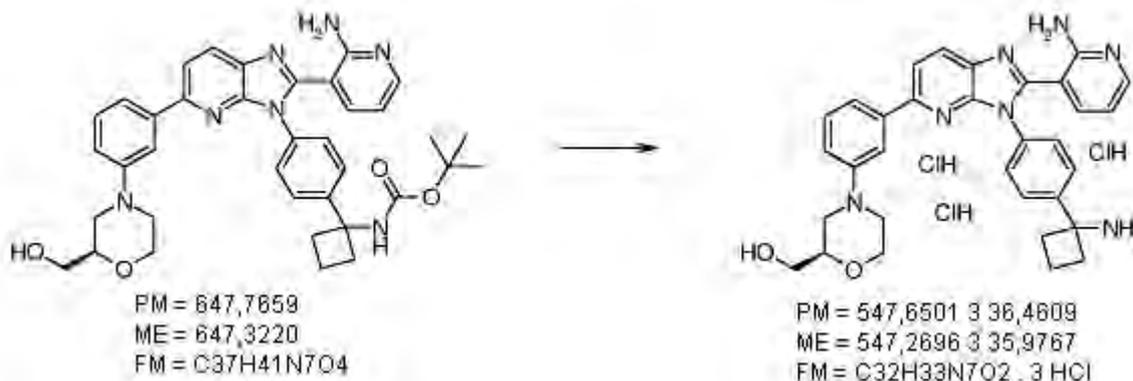
20 400 MHz RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 5,0$ Hz y 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,61-7,50 (m, 4H), 7,45-7,25 (m, 8H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 7,9$ Hz y 2,0 Hz, 1H), 6,65 (s a, 2H), 6,35 (dd, $J = 7,7$ Hz y 4,5 Hz, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,63 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,84 (td, $J = 11,4$ Hz y 2,6 Hz, 1H), 3,66-3,42 (m, 4H), 3,01-2,83 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,63-2,26 (m, 4H), 2,23-2,09 (m, 1H), 2,05-1,83 (m, 1H), 1,40 (s a, 9H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]$: 738.

25



Etapa 4: (1-{4-[2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil) morfolin-4-il]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo. Se añadió Pd al 10 %/C (30 mg) a una solución de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-(3-[(2*R*)-2-[(benciloxi)metil]morfolin-4-il]fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil}ciclobutil) carbamato de terc-butilo (31,5 mg, 0,0427 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y 7,5 horas a 50 °C en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por PTLC (CHCl₃/MeOH = 9:1) para proporcionar el compuesto deseado (5,2 mg, 18,8 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

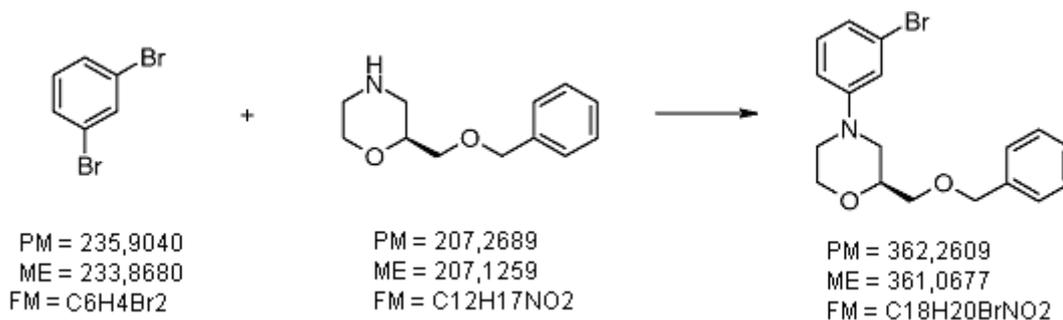
400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,5 Hz y 2,5 Hz, 1H), 6,68 (s a, 2H), 6,37 (dd, *J* = 7,8 Hz y 5,0 Hz, 1H), 5,31 (s a, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,90-3,69 (m, 4H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,72 (dd, *J* = 11,4 Hz y 10,5 Hz, 1H), 2,67-2,29 (m, 4H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,06-1,58 (m, 2H), 1,40 (s a, 9H); LCMS [M+H]: 648.



Etapa 5: Triclorhidrato de [(2*R*)-4-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenil)morfolin-2-il]metanol. El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]fenil}-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (5,20 mg, 0,00803 mmol) se disolvió en DCM (1 ml). Se añadió HCl 4 M /dioxano (1 ml) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró y se solidificó con éter. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter para proporcionar el producto deseado (4,36 mg, 82,7 %) en forma de un sólido de color amarillo.

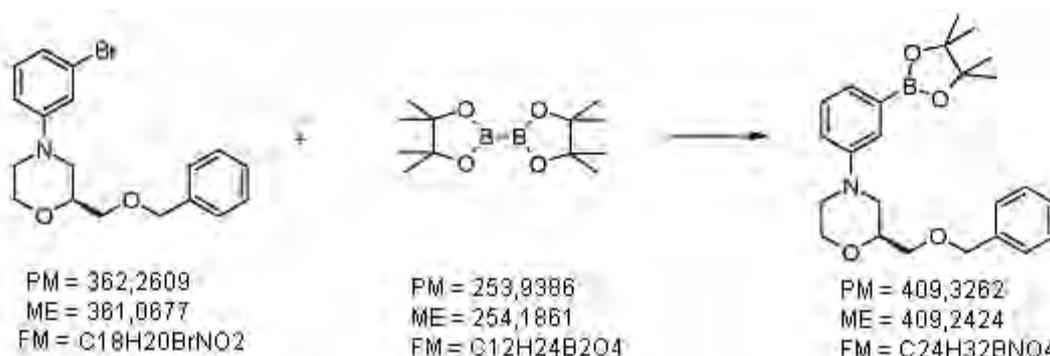
400 MHz RMN ¹H (CD₃OD) δ: 8,63-8,51 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,27-8,12 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,95-7,63 (m, 7H), 6,92-6,82 (m, 1H), 4,36-4,12 (m, 3H), 3,84-3,54 (m, 6H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,42-2,23 (m, 1H), 2,14-1,97 (m, 1H); LCMS [M+H]: 548,

Ejemplo 41: Síntesis de Triclorhidrato de [(2*S*)-4-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenil)morfolin-2-il]metanol.



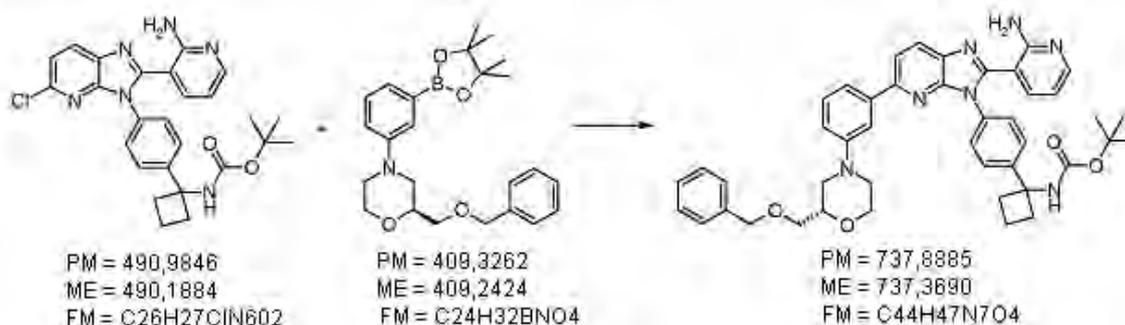
Etapas 1: (2S)-2-[(Benciloxi)metil]-4-(3-bromofenil)morfolina.

5 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,40-7,26 (m, 5H), 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,81 (dd, *J* = 8,2 Hz y 1,8 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,78 (td, *J* = 11,7 Hz y 2,7 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,1 Hz y 5,5 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 10,1 Hz y 5,0 Hz, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,86 (td, *J* = 11,8 Hz y 3,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 11,8 Hz y 10,5 Hz, 1H).



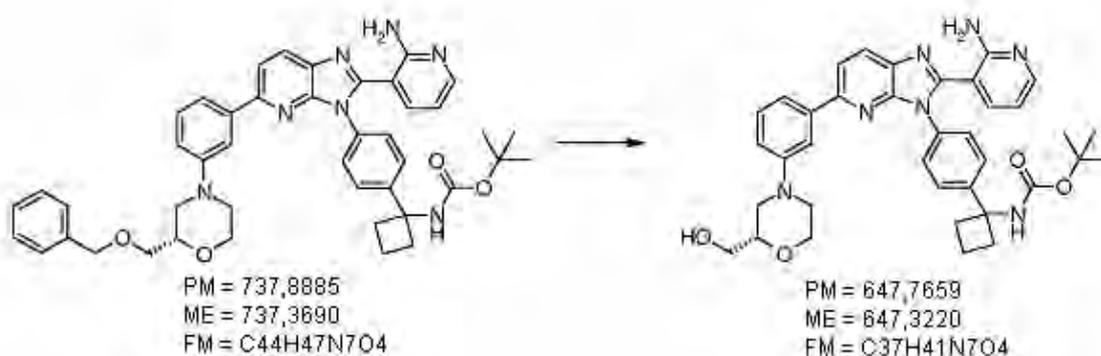
10 Etapas 2: (2S)-2-[(Benciloxi)metil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina.

15 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,39-7,25 (m, 8H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,63 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,81 (td, *J* = 11,4 Hz y 2,7 Hz, 1H), 3,64-3,51 (m, 3H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,87 (td, *J* = 11,7 Hz y 3,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* = 11,7 Hz y 10,5 Hz, 1H), 1,34 (s, 12H).



20 Etapas 3: (1-{4-[2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-(3-[(2S)-2-[(benciloxi)metil]morfolin-4-il]fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (50,0 mg, 0,101 mmol), (2S)-2-[(benciloxi)metil]-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina (82,4 mg, 0,204 mmol), bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (7,21 mg, 0,0102 mmol) y NaOH ac. 2 M (0,150 ml, 0,310) en DME (2 ml) se calentó a 160 °C durante 2 horas con radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH = 98:2) y PTLC (CHCl₃/MeOH = 9:1) para proporcionar el producto deseado (36,0 mg, 47,9 %) en forma de una espuma de color amarillo.

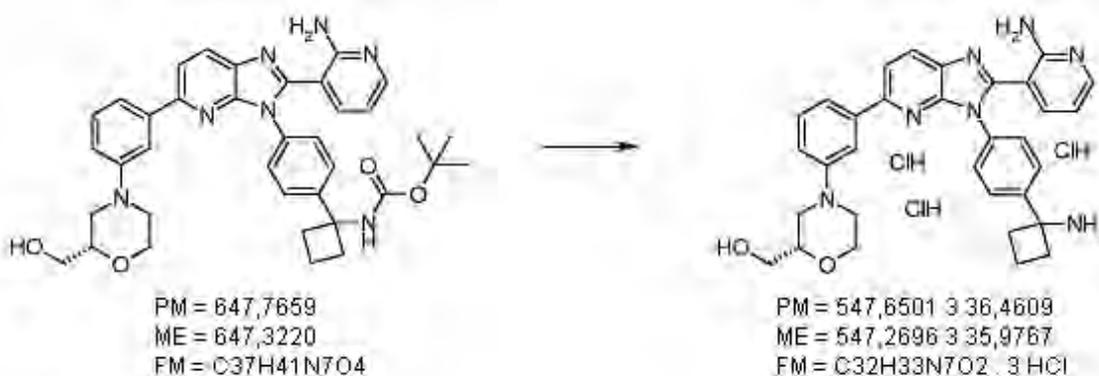
25 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 4,8 Hz y 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 4H), 7,44-7,25 (m, 8H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,93 (dd, *J* = 7,9 Hz y 2,0 Hz, 1H), 6,65 (s a, 2H), 6,35 (dd, *J* = 7,9 Hz y 4,8 Hz, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,64 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,84 (td, *J* = 11,4 Hz y 2,6 Hz, 1H), 3,66-3,42 (m, 4H), 3,01-2,82 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,63-2,26 (m, 4H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,05-1,74 (m, 1H), 1,40 (s a, 9H); LCMS [M+H]: 738.



5 Etapa 4: (1-{4-[2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-{3-[(2S)-2-(hidroximetil) morfolin-4-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo. Se añadió Pd al 10 %/C (30 mg) a una solución de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-(3-{(2S)-2-[(benciloxi)metil]morfolin-4-il]fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil) carbamato de terc-butilo (36,0 mg, 0,0488 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y 7,5 horas a 50 °C en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por PTLC (CHCl₃/MeOH = 9:1) para proporcionar el compuesto deseado (4,6 mg, 14,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,0 Hz y 2,5 Hz, 1H), 6,67 (s a, 2H), 6,37 (dd, J = 7,6 Hz y 4,8 Hz, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,90-3,69 (m, 4H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 11,4 Hz y 10,5 Hz, 1H), 2,66-2,30 (m, 4H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,05-1,55 (m, 2H), 1,40 (s a, 9H); LCMS [M+H]: 648.

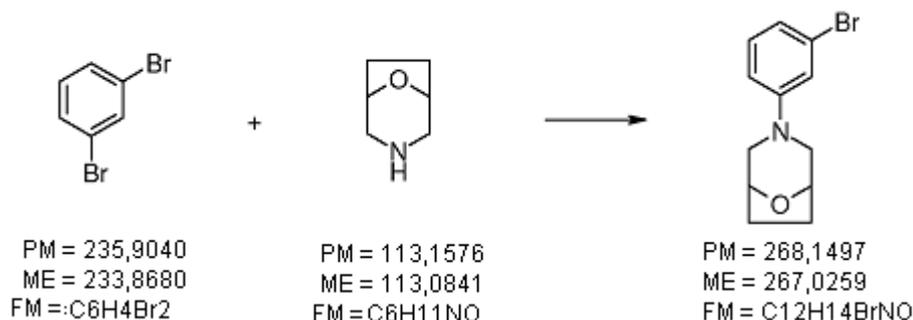
15



20 Etapa 5: Triclorhidrato de [(2S)-4-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil}morfolin-2-il]metanol. El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de terc-butilo (4,60 mg, 0,00710 mmol) se disolvió en DCM (1 ml). HCl 4 M/dioxano (1 ml) se añadió a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró y se solidificó con éter. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter para proporcionar el producto deseado (3,42 mg, 73,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

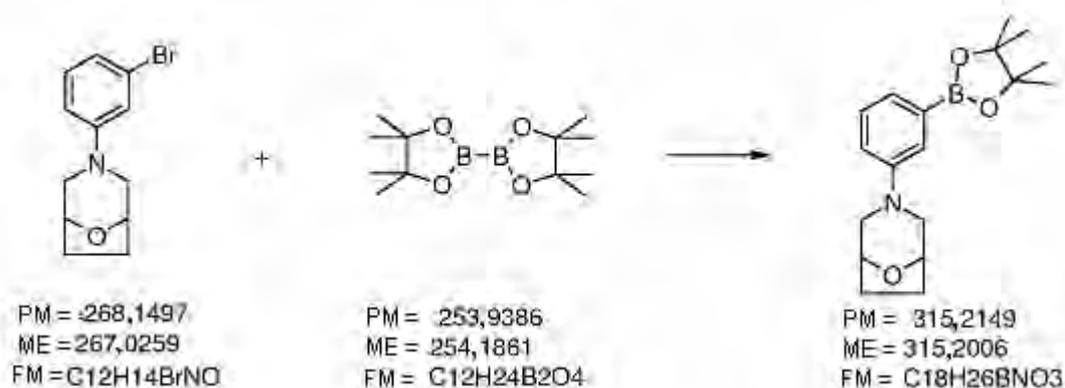
25 400 MHz RMN ¹H (CD₃OD)δ: 8,58-8,48 (m, 1H), 8,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,25-8,12 (m, 2H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,92-7,64 (m, 7H), 6,91-6,82 (m, 1H), 4,32-4,12 (m, 3H), 3,81-3,52 (m, 6H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 1H), 2,14-1,97 (m, 1H); LCMS [M+H]: 548.

30 **Ejemplo 42: Síntesis de Triclorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-[3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-2-amina.**



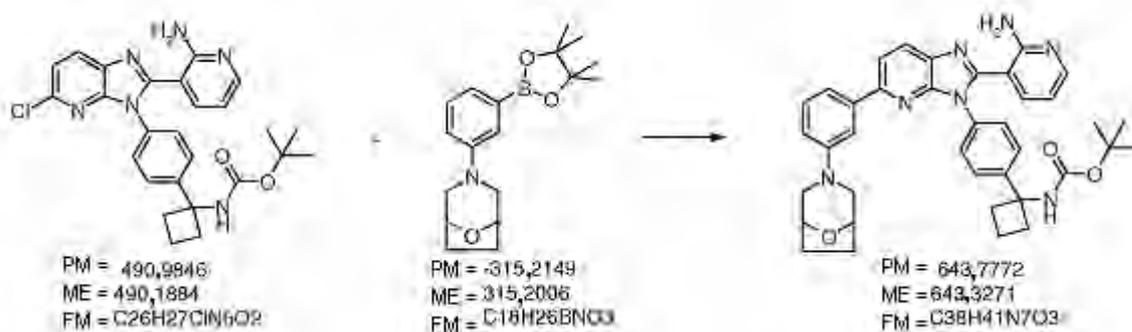
5 Etapa 1: 3-(3-Bromofenil)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano. Una mezcla de 1,3-dibromobenceno (242 μ l, 2,00 mmol), 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (226 mg, 2,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (45,8 mg, 0,0500 mmol), *rac*-BINAP (96,3 mg, 0,150 mmol) y NaOtBu (231 mg, 2,40 mmol) en tolueno se calentó a 80 °C durante 13 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 9:1) para proporcionar el producto deseado (361 mg, 67,3 %) en forma de un aceite incoloro.

10 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7,09 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,74-6,68 (m, 1H), 4,53-4,43 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,01 (dd, *J* = 11,7 Hz y 2,5 Hz, 2H), 2,03-1,86 (m, 4H); LCMS [M+H]: 268.



15 Etapa 2: 3-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano. Una mezcla de 3-(3-bromofenil)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (361 mg, 1,35 mmol), bis(pinacolato)diboro (376 mg, 1,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (220 mg, 0,269 mmol) y acetato potásico (409 mg, 4,04 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 80 °C durante 14 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 95:5 → 90:10 → 80:20) para proporcionar el producto deseado (375 mg, 88,3 %) en forma de un sólido de color naranja.

20 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ : 7,30-7,23 (m, 3H), 6,94-6,87 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,01 (dd, *J* = 11,3 Hz y 2,3 Hz, 2H), 2,00-1,89 (m, 4H), 1,33 (s, 12H); LCMS [M+H]: 316.



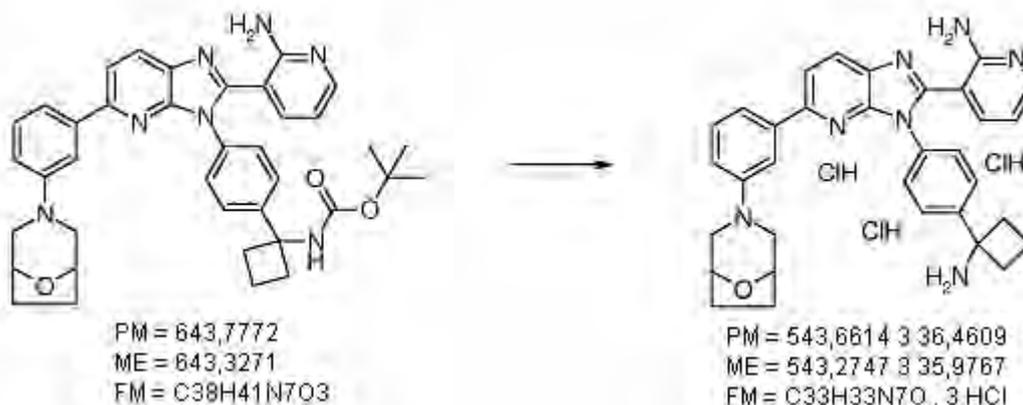
25

Etapa 3: [1-(4-{2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-[3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il}fenil)ciclobutil]carbamato de terc-butilo. Una mezcla de (1-(4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-

b]piridin-3-il]fenil]ciclobutil]carbamato de terc-butilo (50,0 mg, 0,101 mmol), 3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il]fenil]-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (64,2 mg, 0,204 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil]fosfina)dichloropaladio (II) (7,21 mg, 0,0102 mmol) y NaOH ac. 2 M (0,150 ml, 0,310) en DMF (2 ml) se calentó a 160 °C durante 2 horas con radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la

mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (53) y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:4 → 1:2 → 1:1 → 2:1 → EtOAc) para proporcionar el producto deseado (62,1 mg, 94,7 %) en forma de una espuma de color naranja.

400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 4,8 Hz y 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 8,2 Hz y 2,3 Hz, 1H), 6,61 (s a, 2H), 6,35 (dd, J = 7,8 Hz y 4,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 3,39 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,06 (dd, J = 11,4 Hz y 2,3 Hz, 2H), 2,75-2,29 (m, 4H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 5H), 1,40 (s a, 9H); LCMS [M+H]: 644.

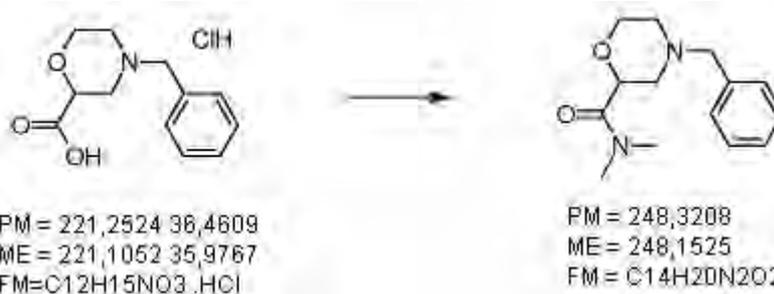


Etapa 4: Triclorhidrato de 3-{3-[4-(1-aminociclobutil]fenil]-5-[3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-2-amina. El

[1-(4-{2-(2-aminopiridin-3-il)-5-[3-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil]ciclobutil]carbamato de terc-butilo (62,1 mg, 0,0965 mmol) se disolvió en DCM (1 ml)-MeOH (1 ml). HCl 4 M/dioxano (1 ml) se añadió a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 horas. La mezcla se concentró y se solidificó con éter. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter para proporcionar el producto deseado (54,8 mg, 87,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

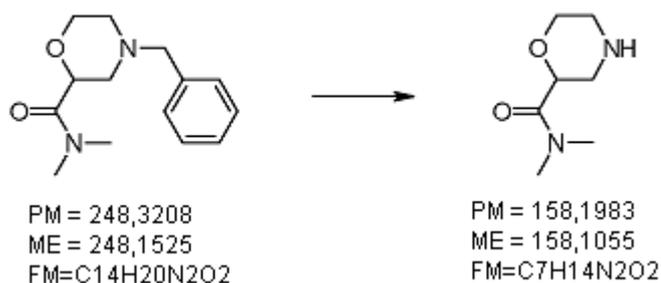
400 MHz RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,90 (s a, 2H), 8,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 6,2 Hz y 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,6 Hz y 1,6 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 4,50-4,43 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,31-2,15 (m, 1H), 1,98-1,69 (m, 5H); LCMS [M+H]: 544.

Ejemplo 43: Síntesis de Triclorhidrato de 4-{3-[3-[4-(1-aminociclobutil]fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]fenil]-N,N-dimetilmorfolina-2-carboxamida.



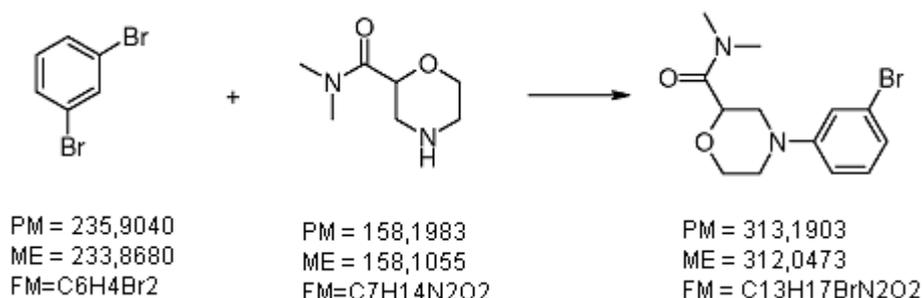
Etapa 1: 4-Bencil-N,N-dimetilmorfolina-2-carboxamida. Se añadió cloruro de oxalilo (372 µl, 4,27 mmol) a una mezcla de clorhidrato del ácido 4-bencilmorfolin-2-carboxílico (1,00 g, 3,88 mmol) y N,N-dimetilformamida (15,0 µl, 0,194 mmol) en DCE (20 ml). La mezcla se calentó a 65 °C durante 3 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadió Me₂NH (solución 2 M en THF, 9,70 ml, 19,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado (803 mg, 83,4 %) en forma de un aceite de color marrón. 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,40-7,21 (m, 5H), 4,28 (dd, J = 10,3 Hz y 2,5 Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,71 (td, J = 11,3 Hz y 2,4 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,27 (td, J = 11,4 Hz y 3,2 Hz, 1H);

LCMS [M+H]: 249.

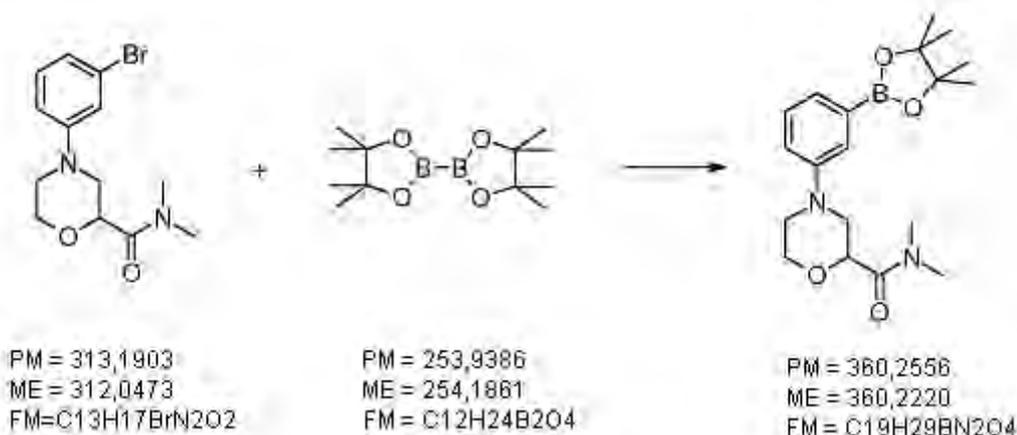


- 5 Etapa 2: *N,N*-Dimetilmorfolina-2-carboxamida. Una mezcla de 4-bencil-*N,N*-dimetilmorfolina-2-carboxamida (803 mg, 3,23 mmol), formiato amónico (2,15 g, 32,3 mmol) y Pd al 10 %/C (400 mg) en EtOH (20 ml) se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el catalizador se retiró por filtración, se lavó con EtOH. El filtrado y los lavados combinados se concentraron, y el residuo se disolvió en EtOH (20 ml). A la mezcla se añadieron formiato de amonio (2,15 g, 32,3 mmol) y Pd al 10 %/C (400 mg). La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el catalizador se retiró por filtración, se lavó con EtOH. El filtrado y los lavados combinados se concentraron para proporcionar el producto deseado (506 mg, 98,9 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,44-4,37 (m, 1H), 3,93 (td, *J* = 7,6 Hz y 3,8 Hz, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,49 (s a, 1H), 3,19-3,14 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,96 (s, 3H); LCMS [M+H]: 159.

15



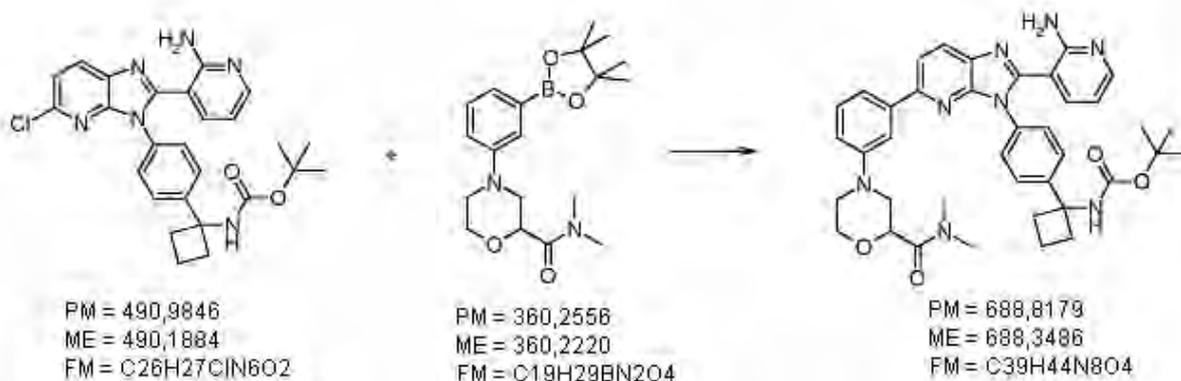
- 20 Etapa 3: 4-(3-Bromofenil)-*N,N*-dimetilmorfolina-2-carboxamida. Una mezcla de 1,3-dibromobenceno (387 μl, 3,20 mmol), *N,N*-dimetilmorfolina-2-carboxamida (506 mg, 3,20 mmol), Pd₂(dba)₃ (73,3 mg, 0,0800 mmol), *rac*-BINAP (154 mg, 0,240 mmol) y NaOtBu (369 mg, 3,84 mmol) en tolueno (8 ml) se calentó a 80 °C durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 95:5 → 90:10 → 80:20 → 67:33 → 50:50) para proporcionar el producto deseado (424 mg, 42,3 %) en forma de un aceite de color naranja.
- 25 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 10,1 Hz y 2,7 Hz, 1H), 4,07 (ddd, *J* = 11,4 Hz, 3,2 Hz y 1,8 Hz, 1H), 3,80 (td, *J* = 11,3 Hz y 2,9 Hz, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,12 (dd, *J* = 12,4 Hz y 10,1 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,95 (td, *J* = 11,9 Hz y 3,5 Hz, 1H); LCMS [M+H]: 313.



30

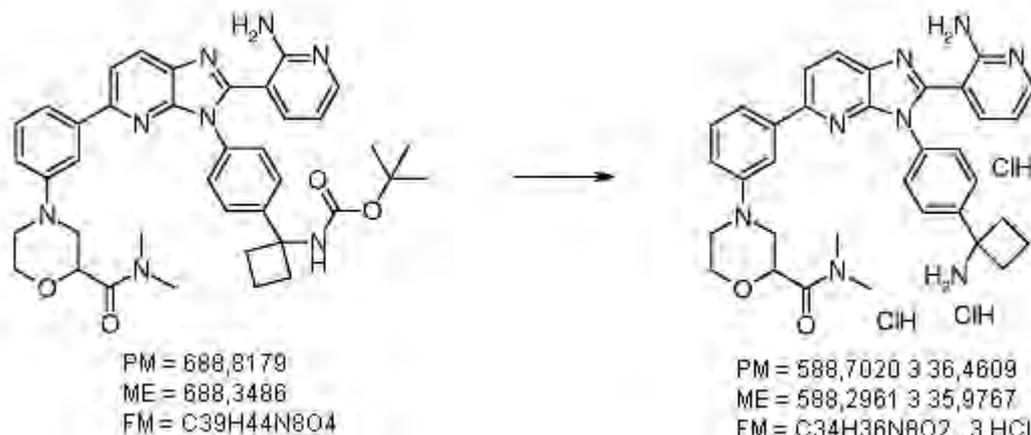
Etapa 4: *N,N*-Dimetil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina-2-carboxamida. Una mezcla de 4-(3-bromofenil)-*N,N*-dimetil morfolina-2-carboxamida (424 mg, 1,35 mmol), bis(pinacolato)diboro (378 mg, 1,49 mmol), Pd(dppf)Cl₂DCM (221 mg, 0,271 mmol) y acetato potásico (411 mg, 4,06 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 80 °C durante 11,5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado y los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 90:10 → 33:67 → 50:50) para proporcionar el producto deseado (309 mg, 63,4 %) en forma de un sólido de color naranja.

5 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,42-7,38 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 4,36 (dd, *J* = 10,2 Hz y 2,5 Hz, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,82 (td, *J* = 11,6 Hz y 2,6 Hz, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,09 (dd, *J* = 12,2 Hz y 10,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,94 (td, *J* = 12,2 Hz y 3,2 Hz, 1H), 1,33 (s, 12H); LCMS [M+H]: 361.



15 Etapa 5: de *tert*-butilo (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[2-(dimetilcarbamoi)]morfolin-4-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil}ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo (50,0 mg, 0,101 mmol), *N,N*-dimetil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]morfolina-2-carboxamida (73,4 mg, 0,204 mmol), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (7,21 mg, 0,0102 mmol) y NaOH ac. 2 M (0,150 ml, 0,310) en DMF (2 ml) se calentó a 160 °C durante 2 horas con radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/EtOAc = 1:1 → 1:2 → EtOAc) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se suspendió en éter y se recogió por filtración. A continuación el sólido se lavó con éter para proporcionar el producto deseado (25,6 mg, 36,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 3H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,0 Hz y 2,1 Hz, 1H), 6,64 (s a, 2H), 6,37 (dd, *J* = 7,6 Hz y 4,8 Hz, 1H), 5,47 (s a, 1H), 4,38 (dd, *J* = 10,1 Hz y 2,3 Hz, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,86 (td, *J* = 11,4 Hz y 2,7 Hz, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,03-3,02 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,76-2,32 (m, 4H), 2,24-2,08 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 1H), 1,39 (s a, 9H); LCMS [M+H]: 689.

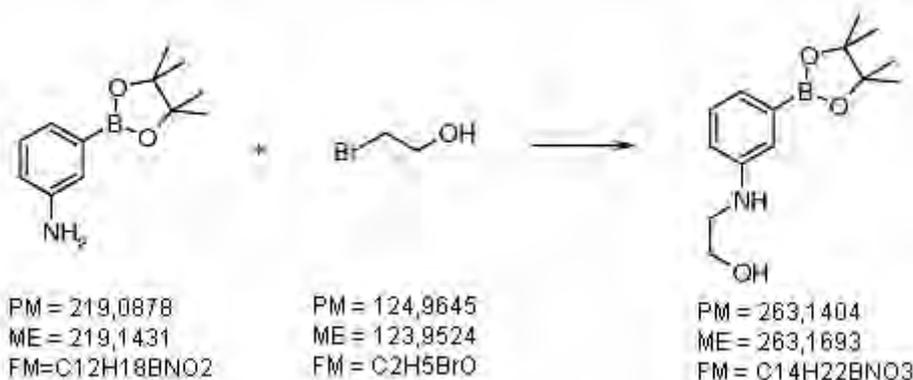


35 Etapa 6: Triclorhidrato de 4-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenil}-*N,N*-dimetilmorfolina-2-carboxamida. El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[2-(dimetil-carbamoi)]morfolin-4-il]fenil}-3H-

imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo (25,6 mg, 0,0372 mmol) se disolvió en DCM (1 ml)-MeOH (1 ml). Se añadió HCl 4 M/dioxano (1 ml) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró y se solidificó con éter. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter para proporcionar el producto deseado (25,6 mg, 98,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

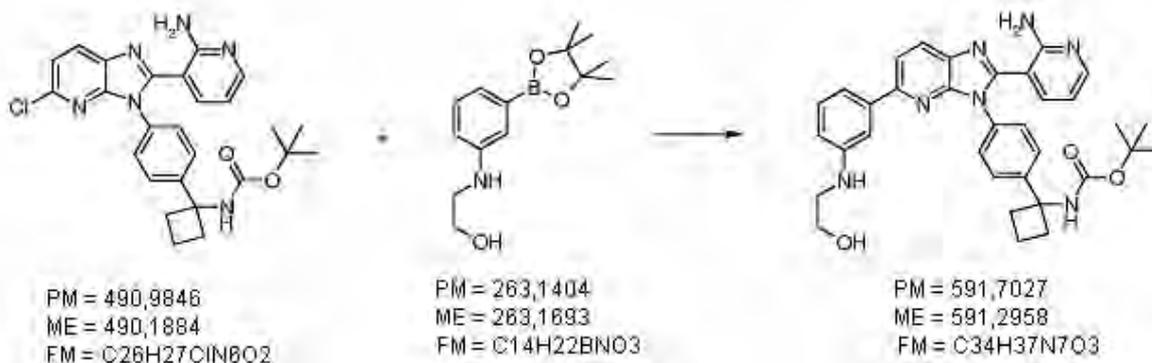
5 400 MHz RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 8,81 (s a, 2H), 8,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,80-7,66 (m, 5H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,86-3,21 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 4H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H); LCMS [M+H]: 589.

10 **Ejemplo 44: Síntesis de Triclorhidrato de 2-[(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-il]fenil)amino]etanol.**



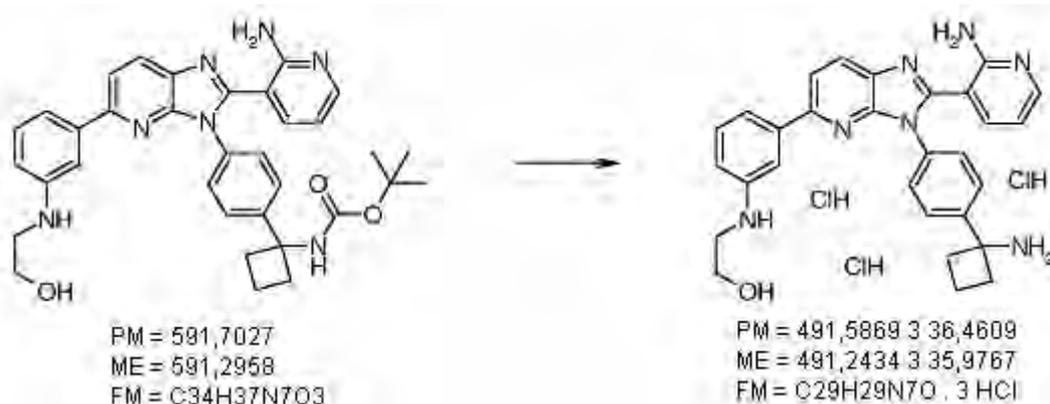
15 Etapa 1: 2-[(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino]etanol. Una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (219 mg, 1,00 mmol), 2-bromoetanol (82,7 μl, 1,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (261 μl, 1,50 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a reflujo durante 22 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 2:1 → 1:1) para proporcionar el producto deseado (76,3 mg, 29,0 %) en forma de un aceite incoloro.

20 400 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,23-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 3,79 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,30 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,19 (s a, 1H), 1,33 (s, 12H); LCMS [M+H]: 264.



25 Etapa 2: (1-{4-[2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-{3-[(2-hidroxi)etil] amino]fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo. Una mezcla de (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-cloro-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo (70,0 mg, 0,143 mmol), 2-[(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino]etanol (75,0 mg, 0,285 mmol), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil) fosfina)dichloropaldio (II) (10,1 mg, 0,0143 mmol) y NaOH ac. 2 M (0,430 ml, 0,214) en DMF (2 ml) se calentó a 160 °C durante 1 hora con radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 x) y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃/EtOAc = 1:1 → 1:2 → EtOAc) para proporcionar el producto deseado (73,0 mg, 86,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.

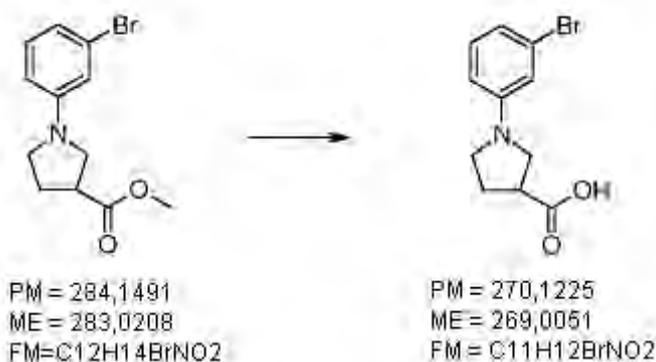
35 500 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,43-7,06 (m, 5H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76-6,56 (m, 3H), 6,34 (dd, *J* = 7,7 Hz y 4,9 Hz, 1H), 5,59-5,16 (m, 1H), 3,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,39-3,27 (m, 2H), 2,67-2,08 (m, 6H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,64-1,03 (m, 9H); LCMS [M+H]: 592.



Etapa 3: Triclorhidrato de 2-[(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)amino]etanol. El (1-{4-[2-(2-aminopiridin-3-il)-5-{3-[(2-hidroxi)etil]amino}fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il}fenil)ciclobutil)carbamato de terc-butilo (73,0 mg, 0,123 mmol) se disolvió en DCM (1 ml). Se añadió HCl 4 M/dioxano (1 ml) al minuto y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se concentró y se solidificó con éter. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter para proporcionar el producto deseado (61,2 mg, 82,6 %) en forma de un sólido de color amarillo.

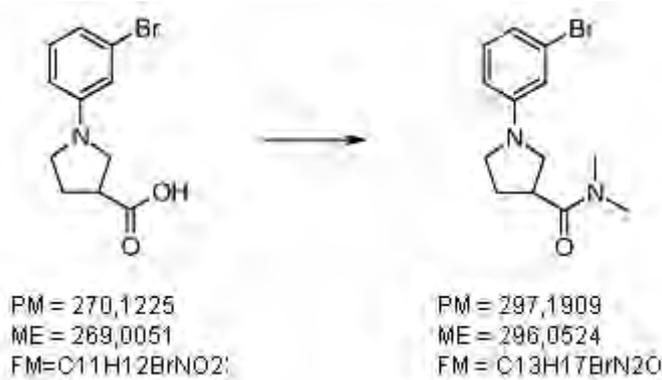
400 MHz RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,83 (s a, 2H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 6,2 Hz y 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,52-7,32 (m, 2H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,75 (m, 1H), 6,87 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74-2,53 (m, 4H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H); LCMS [M+H]: 492.

Ejemplo 45: Síntesis de Triclorhidrato de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dimetilpirrolidina-3-carboxamida.

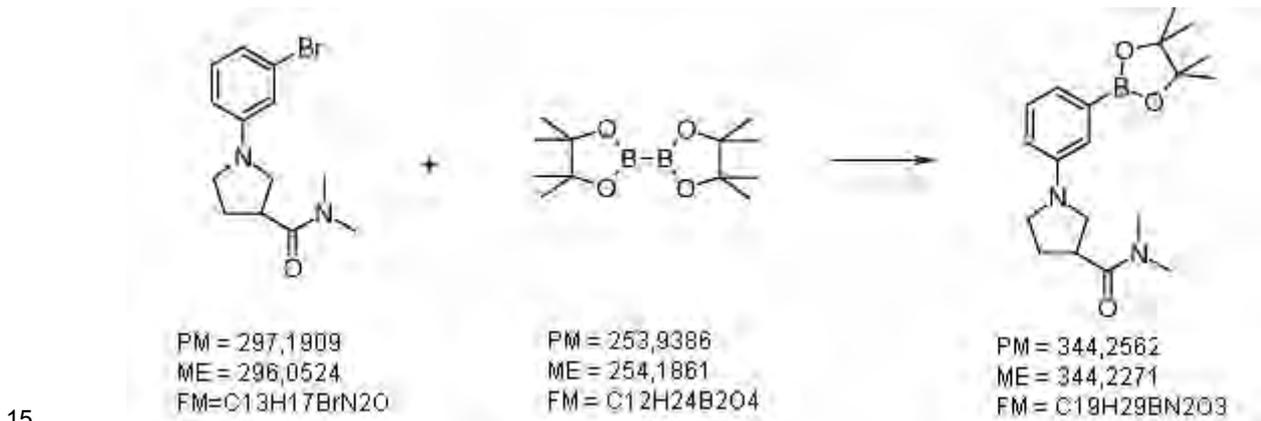


Etapa 1: Ácido 1-(3-bromofenil)pirrolidina-3-carboxílico. Se añadió NaOH 1 M ac. (2 ml) a una solución de 1-(3-bromofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo en THF-MeOH (1 ml-1 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con NaOH 1 M ac. y se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M ac. y se extrajo con DCM (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto deseado (293 mg, 83,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

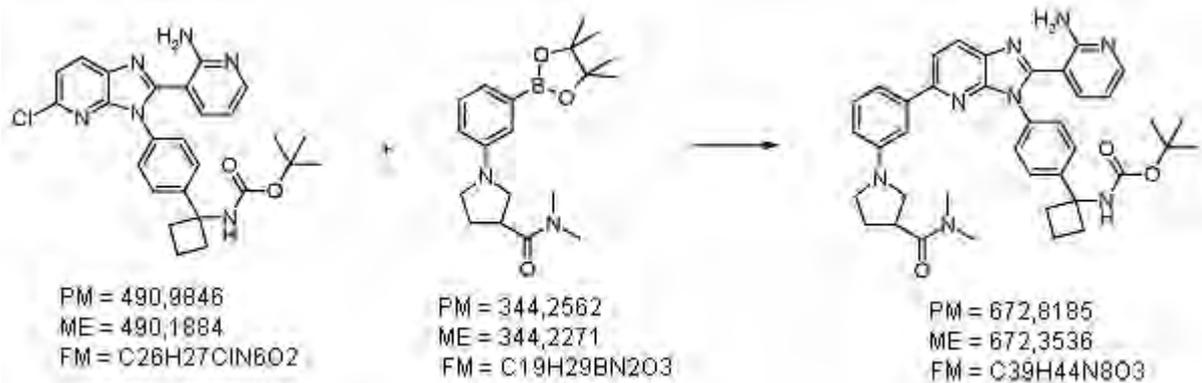
500 MHz RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,05 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,67 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,34-3,18 (m, 2H), 2,37-2,22 (m, 2H); LCMS: 272 [M+H].



Etapa 2: 1-(3-Bromofenil)-*N,N*-dimetilpirrolidina-3-carboxamida. Se añadió cloruro de oxalilo (104 μ l, 1,19 mmol) a una mezcla de ácido 1-(3-bromofenil)pirrolidina-3-carboxílico (293 mg, 1,08 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (8,4 μ l, 0,108 mmol) en DCE (5 ml). Después de calentar la mezcla a 65 °C durante 2 horas, la mezcla se coevaporó con tolueno. El residuo se diluyó con THF (5 ml) y se añadió Me_2NH (2 M/THF, 2,71 ml, 5,42 mmol) a la mezcla a 0 °C. Después de agitar la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 9:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow 2:1) para proporcionar el producto deseado (168 mg, 48,0 %) en forma de un aceite de color naranja. 400 MHz RMN 1H ($CDCl_3$) δ : RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 7,05 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,68 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz, 1H), 3,56-3,28 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,38-2,16 (m, 2H); LCMS: 297 [M+H].



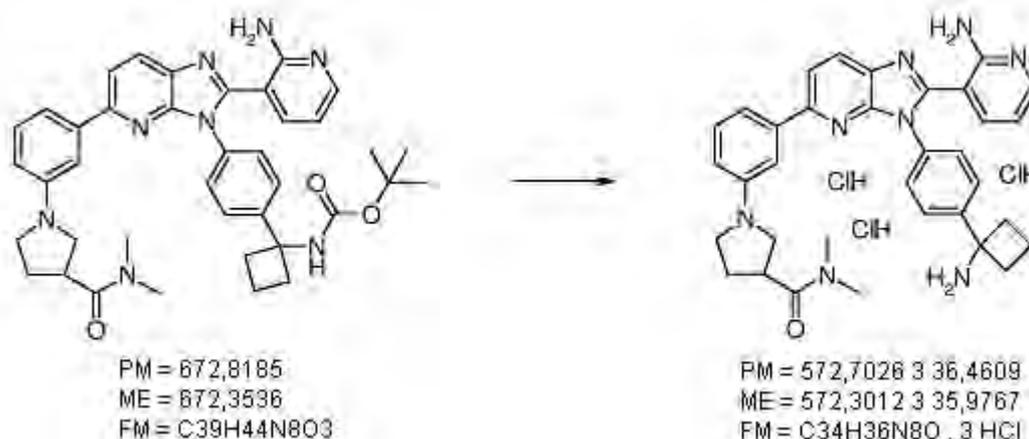
Etapa 3: *N,N*-Dimetil-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidina-3-carboxamida. 400 MHz RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 7,24 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,72-6,63 (m, 1H), 3,60 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,33 (s, 12H); LCMS: 345 [M+H].



Etapa 4: (1-[4-[2-(2-Aminopiridin-3-il)-5-{3-[3-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]fenil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il]fenil]ciclobutil)carbamato de terc-butilo.

400 MHz RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,12-8,01 (m, 1H), 8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,64 (s a, 2H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,40-6,31 (m, 1H), 5,37 (s a, 1H), 3,66-3,33 (m, 5H), 3,14 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,71-2,09 (m, 7H), 2,01-1,72 (m, 1H), 1,39 (s a, 9H); LCMS: 673 [M+H].

5

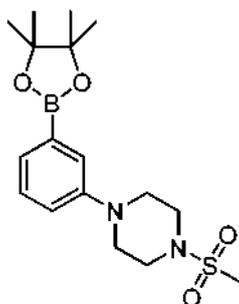


Etapa 5: Triclorhidrato de 1-(3-{3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-2-(2-aminopiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}fenil)-N,N-dimetilpiperidina-3-carboxamida.

10 400 MHz RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 8,83 (s a, 2H), 8,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 6,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,32-7,19 (m, 3H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,65-6,59 (m, 1H), 3,60-3,28 (m, 5H), 3,10 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,72-2,54 (m, 4H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H); LCMS: 573 [M+H].

15 **Ejemplo 46: Síntesis de clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina**

Etapa 1: Síntesis de 1-(metilsulfonil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina



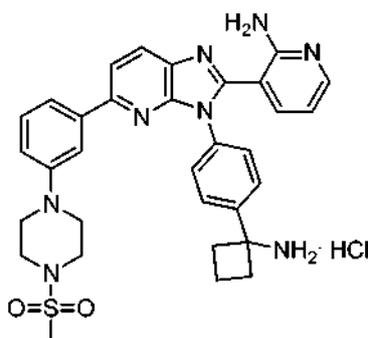
20

La 1-(metilsulfonil)-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina se sintetizó con el procedimiento H (Etapa 1 y 2).

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,40-7,36 (2H, m), 7,30 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,04 (1H, ddd, $J = 7,8, 2,8, 1,4$ Hz), 3,41-3,35 (4H, m), 3,34-3,28 (4H, m), 2,83 (3H, s), 1,34 (12H, s). LCMS: 367 [M+H].

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina

30 El clorhidrato de 3-(3-[4-(1-aminociclobutil)fenil]-5-{3-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piridin-2-amina se sintetizó con los procedimientos de G y B.



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,01-8,84 (m, 3H), 8,54-8,32 (m, 2H), 8,16 (dd, 1H, J = 6,2, 1,6 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,77 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,54 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,07 (dd, 1H, J = 8,0, 2,3 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 7,6, 6,2 Hz), 3,36-3,26 (m, 8H), 2,95 (s, 3H), 2,70-2,57 (m, 4H), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H). LCMS: 595 [M+H].

Ejemplo 47: Ensayo de AlphaScreen para Akt Inactivo

10 La actividad de AKT1 se sometió a ensayo usando el sustrato peptídico biotinilado derivado de GSK3, crosstide (biotina-GRPRTSSFAEG), y tecnología AlphaScreen™ (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminescente Amplificada). La activación de AKT1 se consiguió mediante la adición de las quinasas de activación, PDK1 y MAPKAPK2, vesículas lipídicas, y ATP. El alcance de la fosforilación del péptido se determinó usando un anticuerpo de sustrato fosfo-AKT y perlasceptoras conjugadas con Proteína A y perlas dadoras conjugadas con estreptavidina
15 que se unen a la biotina en el péptido. La excitación de las perlas de dador convirtieron en oxígeno ambiental en oxígeno singlete excitado que, cuando se encuentra cerca de las perlasceptoras, reaccionaba con las perlasceptoras dando como resultado una amplificación de la señal.

20 Los inhibidores y controles del ensayo, ((S)-1-((5-(3-metil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il)oxi)-3-fenilpropan-2-amina, 1-(1-(4-(7-fenil-1H-imidazo[4,5-g]quinoxalin-6-il)encil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, y 8-(4-(1-aminociclobutil)fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3(2H)-ona) se prepararon en DMSO al 10 % a 10 veces la concentración final deseada, y se añadieron a cada pocillo de una placa de reacción (laca de superficie de no unión de color blanco sólida de semiárea de 96 pocillos de Corning) en un volumen de 2,5 µl. El AKT1 inactivo de longitud completa se diluyó en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 8,0, 0,02 mg/ml de BSA, MgCl₂ 10 mM, EGTA
25 1 mM, glicerol al 10 %, Na₃VO₄ 0,2 mM, DTT 1 mM, β-glicerofosfato 0,1 mM, y NaF 0,2 mM) y se añadió a cada pocillo en un volumen de 17,5 µl para una concentración final en los 25 µl de reacción de 8 nM (Akt1). Después de un período de incubación previa de 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 5 µl de una mezcla de activación diluida en tampón de ensayo que contenía crosstide biotinilado, PDK1, MAPKAPK2, DOPS/DOPC, PtdIns(3,4,5)P₃, y ATP para concentraciones finales de 60 nM de crosstide biotinilado, PDK1 0,1 nM, MK2 0,7 nM, DOPS 5,5 µM, DOPC 5,5 µM, PtdIns(3,4,5)P₃ 0,5 µM, y ATP 50 µM. Las
30 placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se detuvo en la oscuridad mediante la adición de 10 µl de mezcla de parada/detección preparada en tampón de ensayo que contenía EDTA, perlas Dadoras de Estreptavidina AlphaScreen™ y Aceptoras de Proteína A, y anticuerpo de sustrato fosfo-AKT para concentraciones finales de EDTA 10 mM, 500 ng/pocillo tanto de perlas Dadoras de Estreptavidina AlphaScreen™ y
35 Aceptoras de Proteína A, como de anticuerpo de sustrato fosfo-AKT a una dilución final de 1:350. Las placas de ensayo se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, y las placas se leyeron en un lector de placas Perkin Elmer Envision Multilabel (longitud de onda de excitación: 640 nm, longitud de onda de emisión: 570 nm).

40 Reacción:

2,5 µl de inhibidor de Akt 10X en DMSO al 10 %
17,5 µl de Akt inactivo o tampón para blanco
20 minutos de incubación previa a temperatura ambiente
45 5 µl de Mezcla de Reacción (ATP 5X, sustrato 5X, PDK1 5X, MK2 5X, y mezcla de vesículas lipídicas 5X)
30 minutos de incubación a temperatura ambiente
10 µl de Tampón de Detección
90 minutos de incubación a temperatura ambiente
50 Detección (excitación: 640 nm, emisión: 570 nm)

Ajustes del Instrumento Envision:

Instrumento: Perkin Elmer Envision
Placa: 96 pocillos

Nombre del Programa:

Excitación: Ex Top
 Espejo: Dual General - Rendija 2
 5 Filtro de Excitación: CFP430 Ex. Rendija 2
 Filtro de Emisión: Emisión 579 - rendija 2 de Em
 2º Filtro de Emisión: Ninguno
 Altura de la Medida (mm): 3,8
 Luz de excitación (%): 1
 10 Ganancia del detector: 1
 2ª ganancia del detector: 0
 N.º de Destellos: 10
 N.º de Destellos/AD: 1
 Señal de Referencia: 383722
 15 Ganancia de AD: 4
 Excitación de Referencia (%): 100.

Ejemplo 48: Ensayo de MTS

20 Análisis de proliferación celular. La supervivencia celular se determinó con el ensayo de MTS. En resumen, las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a 2.000-10.000 células por pocillo, se cultivaron durante 24 horas en medio de crecimiento completo, y a continuación se trataron con diversos fármacos y combinaciones de fármacos durante 72 horas. Se añadió MTS y se incubó durante el 4 horas, seguido de evaluación de la viabilidad celular usando el lector de microplacas a 570 nm. Los datos se normalizaron con respecto a controles sin tratar y se analizaron con Microsoft Excel.

Ejemplo 49: Ensayo de desplazamiento térmico

30 Análisis de unión. La unión de proteína-ligando se identificó con el ensayo de desplazamiento térmico que se basa en la estabilización inducida por ligando de la estructura terciaria de la proteína. La estabilidad térmica del complejo ligando-Akt1 se evaluó sometiendo el complejo a un gradiente de temperatura de ajuste y mediante comparación de la temperatura de fusión del complejo de Akt1-ligando con la temperatura de fusión de la proteína sola. El desplegamiento de la proteína se controló con la lectura de fluorescencia de un colorante fluorescente ambientalmente sensible, ácido 1-anilina-naftaleno-8-sulfónico (ANS). La mezcla de proteína-ligando que contenía el compuesto 15 µM, 200 ng/ml de Akt1 inactivo de longitud completa, ANS 200 µM en el tampón de ensayo (Tris-HCl 25 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, Glicerol al 10 %, y DTT 5 mM) se preparó en una placa de PCR. La placa de PCR se puso en un instrumento de RT-PCR y se realizó un gradiente de temperatura, aumentando de 27 °C a 80 °C, a una tasa de calentamiento de 1 °C/30 segundo con un tiempo de permanencia de 20 segundos. El cambio en la fluorescencia de ANS se midió usando el ajuste de filtro de 475 nm/525 nm de excitación/emisión. El parámetro de afinidad hacia ligando (Kd) a 25 °C se calculó usando la constante de entalpía de unión a ligando $\Delta H = -15$ kcal/mol.

Ejemplo 50: Ensayo de ELISA celular

45 Análisis de detección de fosfo-Akt. El fosfo-Akt (S473) se detectó usando el ELISA celular. En resumen, las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a 7.000-10.000 células por pocillo, se cultivaron durante 2-3 días en medio de crecimiento completo, y a continuación se trataron con diversos fármacos o combinaciones de fármacos durante 1 hora. Las células se fijaron con metanol enfriado con hielo, y se lavaron con TBS complementado con H₂O₂ al 1 %. El fosfo-Akt (S473) se sondeó con el anticuerpo de conejo correspondiente como un anticuerpo primario, e IgG anti-conejo de cabra conjugada con peroxidasa de rábano picante. Después del tratamiento con ELISA SuperSignal®
 50 durante 15 minutos, la detección se realizó usando un luminómetro. Los datos se normalizaron con respecto a controles sin tratar y se analizaron con Microsoft Excel.

Ejemplo 51: Ensayo de cuantificación de ATP

55 Análisis de viabilidad celular. La viabilidad celular se determinó con el ensayo de cuantificación de ATP. En resumen, las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a 2.000-10.000 células por pocillo, se cultivaron durante 24 horas en medio de crecimiento completo, y a continuación se trataron con diversos fármacos o combinaciones de fármacos durante 72 horas. El reactivo CellTiter-Glo® se añadió y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de evaluación de la viabilidad celular usando un luminómetro. Los datos se normalizaron con respecto a controles sin tratar y se analizaron con Microsoft Excel.

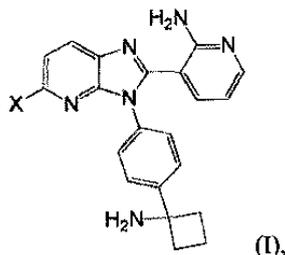
La Tabla 2 muestra las propiedades físicas y biológicas de compuestos representativos de la presente invención.

Tabla 2

Comp.	Kd de Desplazamiento Térmico (nM)	Elisa Celular (nM)	GI ₅₀ (μ M)	CI ₅₀ del ensayo bioquímico de Akt1 AlphaScreen crosstide (μ M)
1	N.D.	235	N.T.	
3	7	29	444	0,00309
4	0,4	17	265	0,0017
5	0,7			0,00446
6	1,4			0,00163
7	7,1	12	836	0,00245
8	1,2	8	1348	0,0015
9	0,2	2,1		0,00251
10	0,2	3,0		0,00415
11	0,2	1,7		0,00336
12	0,2			0,00144
13	1,4	9	335	0,00215
14	1,1	11	296	0,00184
15	1,1	4,0		
16	1,7			0,00342
17	3,1			0,00436
18	0,8			0,00179
19	N.D.	60	1423	0,00377
20	57,3	414	N.T.	0,00872
21	109,5	605		
22	83,1			

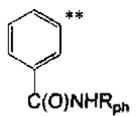
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

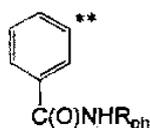


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es $\text{NR}_\text{N}\text{R}_\text{N}'$, OR_O , SR_S o



en la que



está unido al anillo de imidazopiridinilo de fórmula I en la posición indicada por "**";

R_O y R_S son cada uno independientemente arilo C_6 - C_{10} sin sustituir o sustituido;

R_N es $(\text{CH}_2)_m\text{R}_{\text{hc}}$ o arilo C_6 - C_{10} sin sustituir o sustituido;

R_N' es H; o

R_N y R_N' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una morfolina sin sustituir o sustituida;

m es 1, 2, 3 o 4;

R_{hc} es heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 6 miembros y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; y

R_{ph} es alquilo C_3 - C_6 sustituido o alquilo C_4 - C_6 sin sustituir;

en la que:

dichos arilo sustituido y heterociclo sustituido están sustituidos en una o más posiciones del anillo con alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático;

dicha morfolina sustituida está sustituida con uno o más grupos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre hidroxilo, halógeno (incluyendo flúor, cloro, bromo y yodo), ciano, nitro, amino sin sustituir, alquilamino C_1 - C_6 , di-alquilamino C_1 - C_6 sin sustituir o sustituido, alquilo C_1 - C_6 sin sustituir o sustituido (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo), y alcoxi C_1 - C_6 sin sustituir o sustituido (incluyendo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butoxi y t-butoxi);

dicho alcoxi sustituido está sustituido con alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático; y

dicho alquilo sustituido, alquilamino sustituido o dialquilamino sustituido tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo, en la que los

sustituyentes son alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

5
10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es $NR_N R_N'$; R_N' es H; R_N es $(CH_2)_m R_{hc}$; m es 1 o 2; y R_{hc} es heterociclo sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

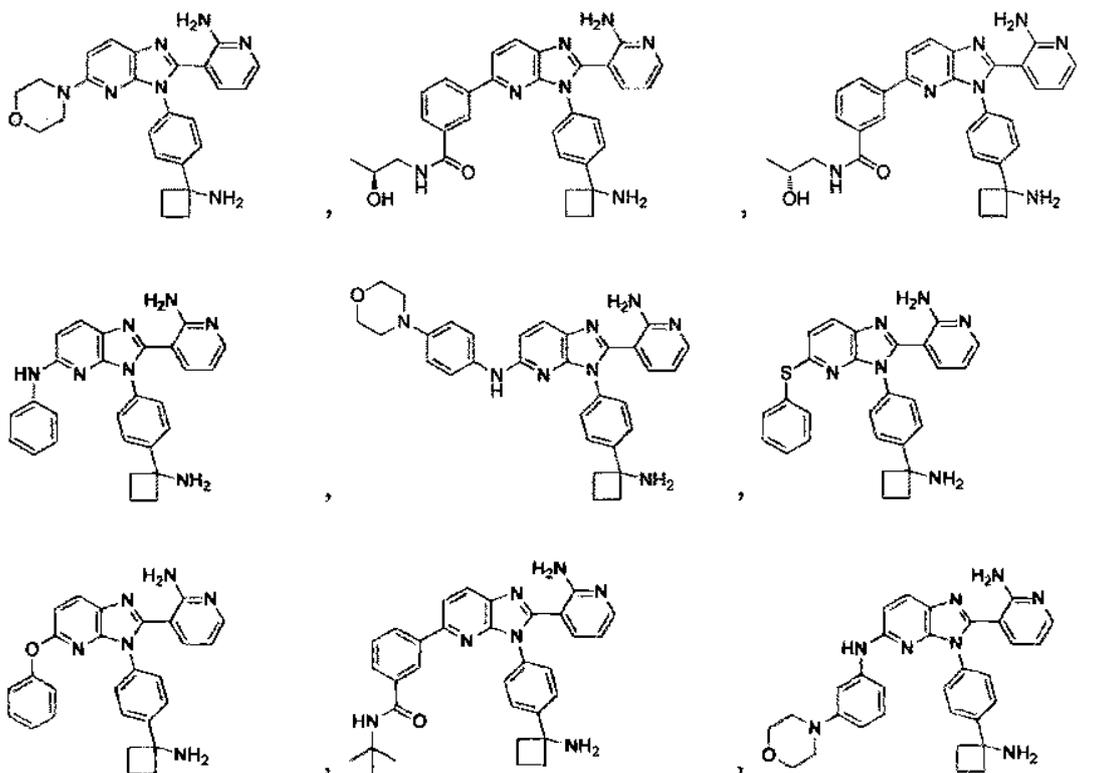
15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es $NR_N R_N'$; R_N' es H; y R_N es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino sin sustituir, alquilo C_1-C_6 sin sustituir o sustituido, alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido, y heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 5 o 6 miembros y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

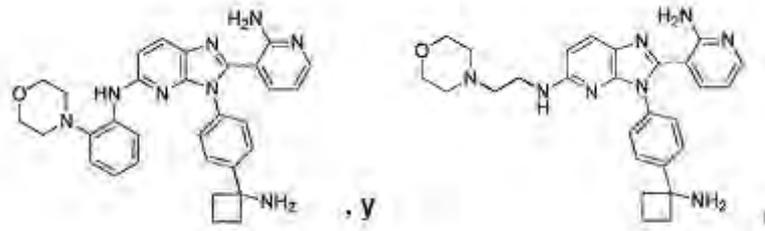
20 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es $NR_N R_N'$; y R_N y R_N' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una morfolina sin sustituir o una morfolina sustituida con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino sin sustituir, alquilo C_1-C_6 sin sustituir o sustituido, y alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido.

25 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es OR_O ; y R_O es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino sin sustituir, alquilo C_1-C_6 sin sustituir o sustituido, alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido, y heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 5 o 6 miembros y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

30 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es OR_S ; y R_S es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino sin sustituir, alquilo C_1-C_6 sin sustituir o sustituido, alcoxi C_1-C_6 sin sustituir o sustituido, y heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 5 o 6 miembros y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

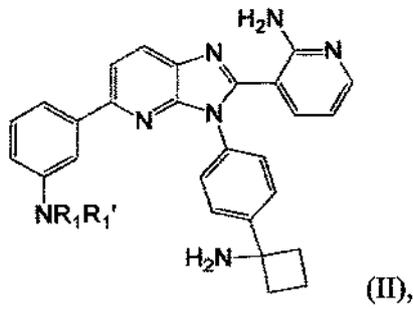
7. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:





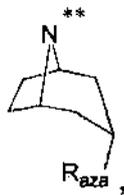
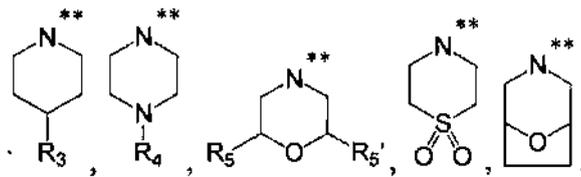
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 8. Un compuesto de fórmula II:

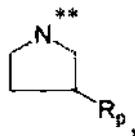


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

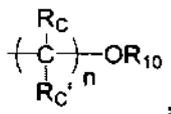
- 10 R₁ es (CH₂)₀-OH o C(O)R₂;
 R₁' es H; o
 R₁ y R₁', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que
 15 consiste en



y



- 20 en la que el átomo de nitrógeno indicado por "*" es el átomo de nitrógeno al que están unidos R₁ y R₁';
 o es 1, 2, 3 o 4;
 R₂ es



terc-butilo, carbociclo C₃-C₈ sin sustituir o sustituido, o heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 6 miembros y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

5 n es 0, 1, 2 o 3;

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido, o C(O)R₁₁;

R₁₁ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

R_C y R_{C'}, para cada aparición, son independientemente H o metilo sin sustituir;

10 R₃ es NR₁₂R_{12'}, C(O)NR₆R_{6'}, NR₇'C(O)R₇ o NR₇'S(O)₂R₇;

R₆ y R_{6'} son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido, o R₆ y R_{6'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 5 o 6 miembros y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

R₇ es alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

R₇' es H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

15 R₁₂ y R_{12'} son cada uno H, o R₁₂ y R_{12'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sin sustituir o sustituido que comprende un anillo de 6 miembros y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S;

R₄ es C(O)R₈ o S(O)₂R_r;

R_r es alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

20 R₅ y R_{5'} son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido, o C(O)NR₉R_{9'}, con la condición de que R₅ y R_{5'} no sean ambos H;

R₉ y R_{9'} son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido;

R_{aza} es H u OH;

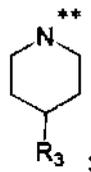
R_p es C(O)NR_qR_{q'}; y

25 R_q y R_{q'} son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ sin sustituir o sustituido

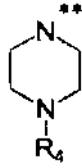
en la que:

30 dicho carbociclo sustituido y heterociclo sustituido están sustituidos en una o más posiciones del anillo con alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático; y dicho alquilo sustituido tiene sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo, en la que los sustituyentes son alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

45 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R₁ y R_{1'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman



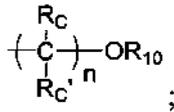
50 o en el que R₁ y R_{1'}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman



10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R₁' es H y R₁ es (CH₂)₀-OH.

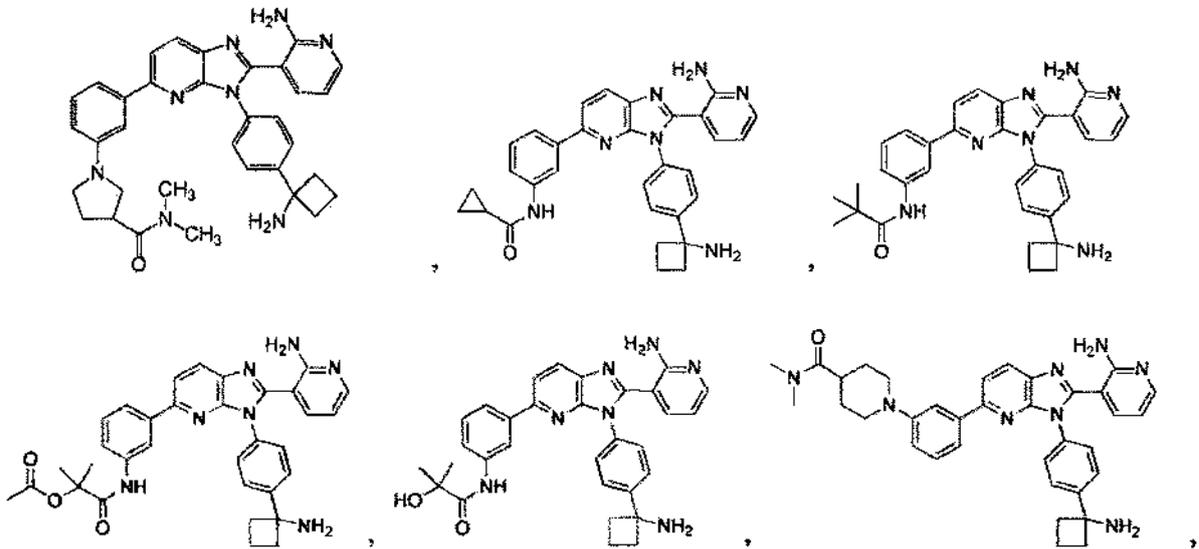
5 11. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R₁' es H y R₁ es C(O)R₂.

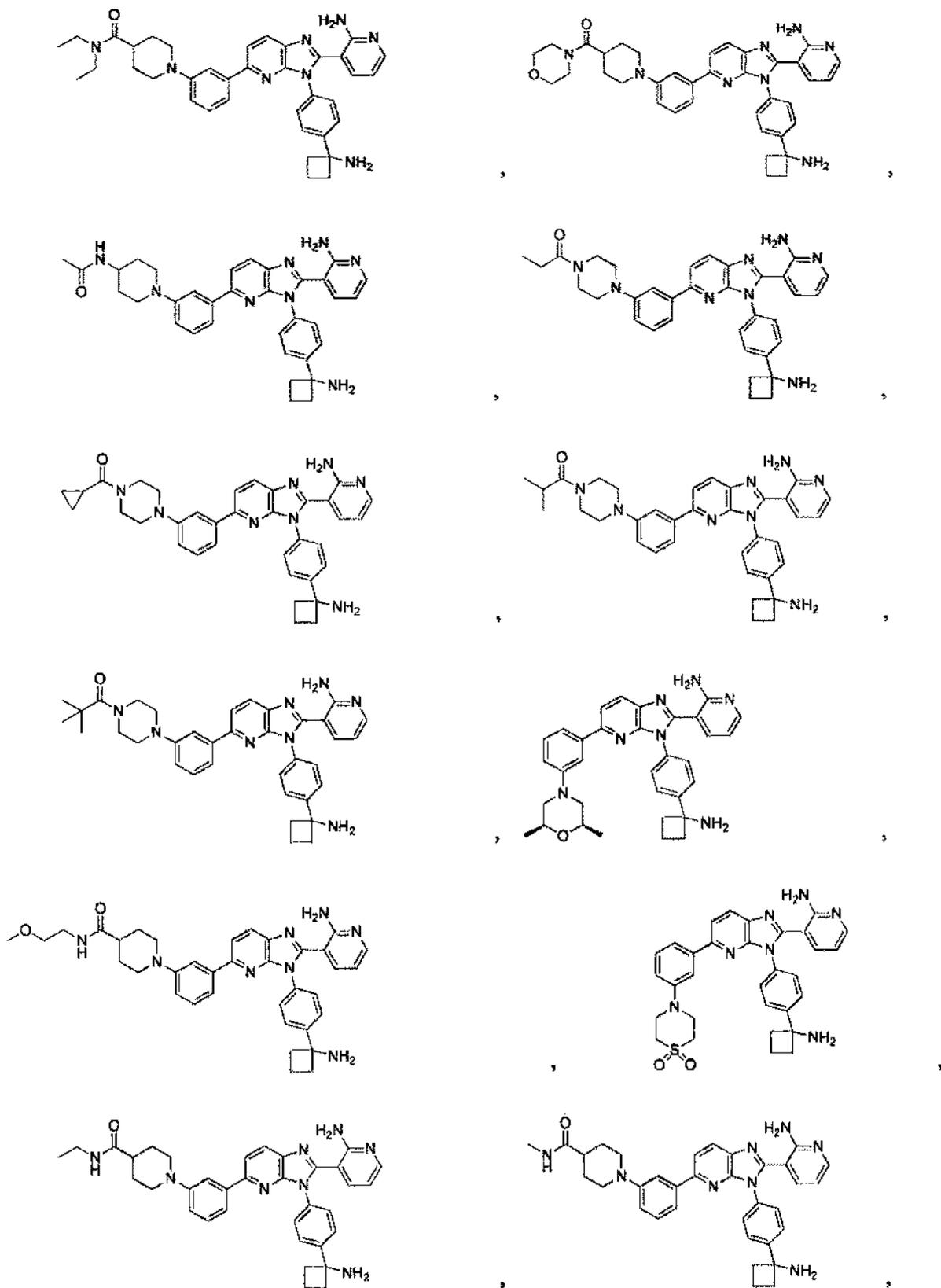
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R₂ es

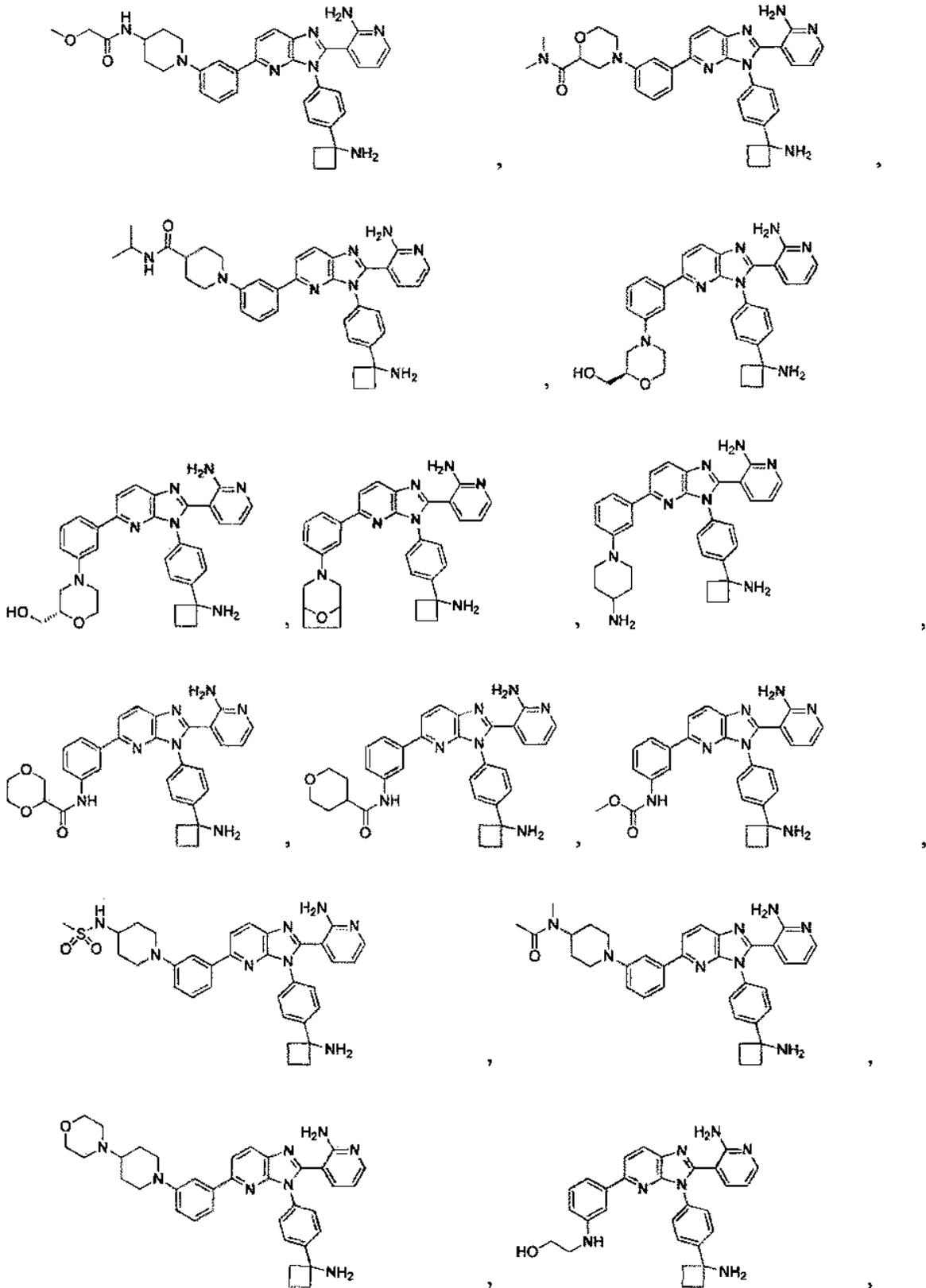


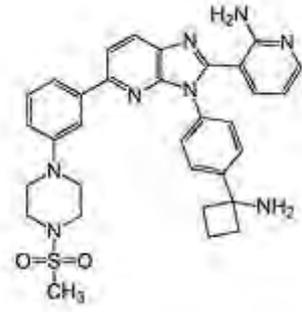
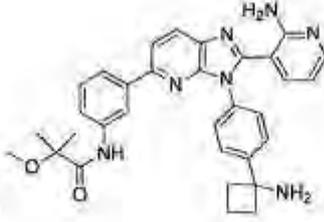
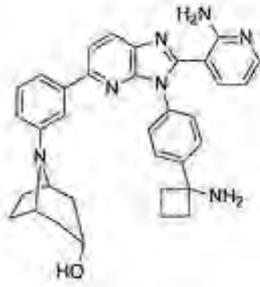
10 n es 0 o 1; R_C y R_C' son cada uno metilo sin sustituir; R₁₀ es H, metilo, etilo, propilo o C(O)R₁₁; y R₁₁ es metilo, etilo o propilo; o
 en el que R₂ es terc-butilo o carbociclo C₃-C₈ sin sustituir o sustituido, seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; o
 15 en el que R₂ es heterociclo sin sustituir o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropirranilo y dioxanilo.

20 13. El compuesto de la reivindicación 8, seleccionado entre el grupo que consiste en:









o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 8, o una sal o éster del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 15. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 8, o una sal o éster del mismo, para uso en un método para tratar un trastorno proliferativo celular, en el que el compuesto es para administración en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.