

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 781**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2010 E 10718659 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2419427**

54 Título: **Derivados heterociclicos bicíclicos como inhibidores de FGFR quinasa para uso terapéutico**

30 Prioridad:

15.04.2009 GB 0906472

15.04.2009 US 169487 P

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

26.08.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SAXTY, GORDON;
BERDINI, VALERIO;
FREYNE, EDDY JEAN EDGARD;
PAPANIKOS, ALEXANDRA;
BENDERITTER, PASCAL;
EMBRECHTS, WERNER CONSTANT JOHAN;
WROBLOWSKI, BERTHOLD y
AKKARI, RHALID**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 580 781 T3

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

DESCRIPCIÓN

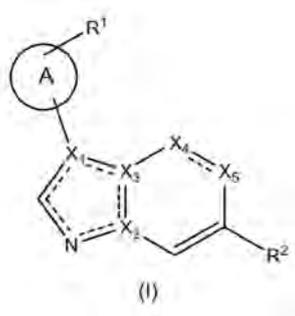
Derivados heterociclicos bicíclicos como inhibidores de FGFR quinasa para uso terapéutico

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con nuevos compuestos derivados de heterociclilo bicíclicos, con composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, con dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer, y con el uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer.

Resumen de la invención

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



10

en donde

X₁, X₂ y X₃ son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X₁X₃ representa nitrógeno;

X₄ representa CR³, nitrógeno, NH o C=O;

15 X₅ representa CR⁶, nitrógeno, NH o C=O;

siempre y cuando no más de tres de X₁X₅ representen nitrógeno;

— representa un enlace sencillo o doble, de tal manera que cuando X₅ representa C=O, X₄ y X₅ están unidos por un enlace sencillo y de tal manera que al menos un enlace en el sistema de anillo de 5 miembros es un doble enlace;

20 R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, ciano, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, o alquilamino -C₁₋₆;

R⁶ representa halógeno, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C≡N, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, -NHSO₂R^w, -CH=N-OR^w, o un grupo heterociclilo monocíclico de 3-6 miembros en donde dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ y heterociclicos pueden ser sustituidos por uno o más grupos R^a;

25

A representa un grupo carbociclilo o heterociclilo aromático o no aromático que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a;

R¹ representa -NHCONR⁴R⁵, -NHCOOR⁴, -NH-CO-(CH₂)_n-NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_n-CONR⁴R⁵, -NHCO-(CH₂)_n-COOR⁴, -NH-CO-(CH₂)_n-CSOR⁴, -NHSO₂R⁴, -NHSO₂NR⁴R⁵, -NHCSNR⁴R⁵, -NHCOR⁴, -NHCSR⁴, -NHCSSR⁴, -NHC(=NR⁴)NR⁴R⁵, -NHC(=N-CN)NR⁴R⁵, -NHC(=NR⁴)R⁵, -NH-C(=NH)-NH-CO-R⁴, -NHCSOR⁴, -NHCOSR⁴ o un grupo NH-heterociclilo en donde el grupo heterociclilo representa tiadiazolilo u oxadiazolilo y el grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a;

30

R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, alcohol C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-NR^xR^y, -(CH₂)_s-COOR², -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-OH, -

$(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -O-arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo o $-(\text{CH}_2)_n$ -O-heterociclilo en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

5 R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcohol C_{1-6} , $-\text{COO}$ alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -OH, $-(\text{CH}_2)_n$ -O- C_{1-6} alquilo, $-\text{CO}$ -(CH_2) $_n$ - C_{1-6} alcoxi, $-(\text{CH}_2)_s$ -CN, alquilamino, $-\text{C}_{1-6}$, $-\text{C}_{1-6}$ alquil-N(C_{1-6} alquil) $_2$, $-\text{C}_{1-6}$ alquil-NH(C_{1-6} alquil), $-(\text{CH}_2)_s$ -cicloalquilo C_{3-8} , amino, $-\text{amino}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{amino}$ (C_{1-6} alquil) $_2$, $-(\text{CH}_2)_s$ -NH-SO $_2$ -N(C_{1-6} alquil) $_q$, $-(\text{CH}_2)_s$ -N(C_{1-4} alquil)-SO $_2$ -N(C_{1-6} alquil) $_q$, $-(\text{CH}_2)_s$ -OC(=O)- C_{1-4} alquil-N(C_{1-6} alquil) $_q$, $-(\text{CH}_2)_s$ -cicloalqueno C_{3-8} , o cuando están unidos al átomo de nitrógeno o de carbono R^x y R^y pueden formar un anillo;

10 R^2 representa un grupo $-\text{CR}^v=\text{N}-\text{OR}^w$;

R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representa $-\text{O}-\text{R}^a$ en donde Q representa un enlace directo y R^a representa $-(\text{CH}_2)_n$ -O- R^x , $-(\text{CH}_2)_s$ -NR x R y o $-(\text{CH}_2)_s$ -NR x -(CH_2) $_s$ -SO $_2$ R y ;

o R^v representa un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o Z -heterociclilo y R^w representa hidrógeno o R^b , o R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representa un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o Z -heterociclilo;

15 en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

20 R^a representa halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-\text{OR}^x$, $-(\text{CH}_2)_n$ -O- R^x , $-\text{O}$ -(CH_2) $_n$ -O- R^x , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , =O, =S, nitro, $-\text{Si}(\text{R}^x)_4$, $-(\text{CH}_2)_s$ -CN, $-\text{S}-\text{R}^x$, $-\text{SO}-\text{R}^x$, $-\text{SO}_2-\text{R}^x$, $-\text{COR}^x$, arilo, grupo heterociclilo, grupos $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s$ -COOR z , $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s$ -CONR x R y , $-(\text{CH}_2)_s$ -NR x R y , $-(\text{CH}_2)_s$ -NR x COR y , $-(\text{CH}_2)_s$ -NR x -(CH_2) $_s$ -SO $_2$ -R y , $-\text{NR}^x$ -(CH_2) $_s$ -R z , $-(\text{CH}_2)_s$ -O-C(=O)- C_{1-4} alquil-NR x R y , $-(\text{CH}_2)_s$ -NR x -(CH_2) $_n$ -OC(=O)-R z , $-(\text{CR}^x\text{R}^y)$ -O-C(=O)-R z , $-(\text{CH}_2)_s$ -NH-SO $_2$ -NR x R y , $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s$ -NR x CO $_2$ R y , $-\text{O}$ -(CH_2) $_s$ -CR x R y -(CH_2) $_t$ -OR z , $-(\text{CH}_2)_s$ -SO $_2$ NR x R y o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$;

en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^x ;

25 R^b representa un grupo $-\text{Q}-\text{R}^a$ o un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo puede ser opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

Y y Z representan independientemente un enlace directo, $-\text{CO}$ -(CR^xR^y) $_s$ -, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s$ -CO-, $-\text{COO}$ -, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_n$ -, $-\text{NR}^x$ -(CR^xR^y) $_s$ -, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s$ -NR x -, $-\text{CONR}^x$ -, $-\text{NR}^x$ CO-, $-\text{SO}_2$ NR x -, $-\text{NR}^x$ SO $_2$ -, $-\text{NR}^x$ CONR y -, $-\text{NR}^x$ CSNR y -, $-\text{O}$ -(CR^xR^y) $_s$ -, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s$ -O-, S-, $-\text{SO}$ - o $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s$ -SO $_2$ -;

30 Q representa NR x , S(O) $_q$ o un un enlace directo;

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

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

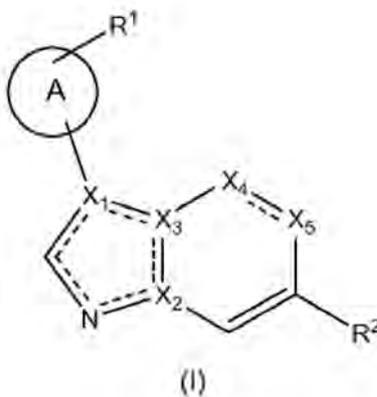
q representa un entero de 0-2;

o una sal, tautómero, N-óxido o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 La WO 2008/078100 (Astex), WO 2008/078091 (Astex), WO 2009/047522 (Astex), WO 2009/047506 (Astex), WO $_2$ 009/150240 (Astex), US 2004/0067948 (MSD), WO 02/38569 (MSD), WO 01/38326 (MSD), US 7,074,801 (Eisai), US 2002/0041880 (Merck), WO 98/54093 (Merck), WO 2006/091671 (Eli Lilly), WO 2003/048132 (Merck), WO 2004/052286 (Merck), WO 00/53605 (Merck), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 2006/135667 (BMS), WO 2002/46168 & WO 2002/066478 (Astra Zeneca), WO 2005/080330 (Chugai), WO 2006/094235 (Sirtris Pharmaceuticals), WO 2006/034402 (Synta Pharmaceuticals), WO 02/074773 (Merck) y US 2004/067948 (Hallet), divulgan cada una una serie de derivados heterociclilos.

Descripción detallada de la invención

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



en donde

X_1 , X_2 y X_3 son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X_1 - X_3 representa nitrógeno;

5 X_4 representa CR^3 , nitrógeno, NH o C=O;

X_5 representa CR^6 , nitrógeno, NH o C=O;

siempre y cuando no más de tres de X_1 - X_5 representen nitrógeno;

10 representa un enlace sencillo o doble, de tal manera que cuando X_5 representa C=O, X_4 y X_5 están unidos por un enlace sencillo y de tal manera que al menos un enlace en el sistema de anillo de 5 miembros es un doble enlace;

R^3 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , ciano, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, o alquilamino $-C_{1-6}$;

15 R^6 representa halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-C\equiv N$, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-NHSO_2R^w$, $-CH=N-OR^w$, o un grupo heterociclilo monocíclico de 3-6 miembros en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} y heterociclilos pueden ser sustituidos por uno o más grupos R^a ;

A representa un grupo carbociclilo o heterociclilo aromático o no aromático que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

20 R^1 representa $-NHCONR^4R^5$, $-NHCOOR^4$, $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$, $-NH-(CH_2)_n-CONR^4R^5$, $-NHCO-(CH_2)_n-COOR^4$, $-NH-CO-(CH_2)_n-CSOR^4$, $-NHSO_2R^4$, $-NHSO_2NR^4R^5$, $-NHCSNR^4R^5$, $-NHCOR^4$, $-NHCSR^4$, $-NHCSSR^4$, $-NHC(=NR^4)NR^4R^5$, $-NHC(=N-CN)NR^4R^5$, $-NHC(=NR^4)R^5$, $-NH-C(=NH)-NH-CO-R^4$, $-NHCSOR^4$, $-NHCOSR^4$ o un grupo NH-heterociclilo en donde el grupo heterociclilo representa tiadiazolilo u oxadiazolilo y el grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

25 R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , alcohol C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-COOR^z$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -O-arilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo o $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

30 R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcohol C_{1-6} , $-COO$ alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ alquilo, $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ alcoxi, $-(CH_2)_s-CN$, alquilamino, $-C_{1-6}$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-C_{1-6}$ alquil-NH(C_{1-6} alquil), $-(CH_2)_s$ -cicloalquilo C_{3-8} , amino, $-amino$ alquilo C_{1-6} , $-amino(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-N(C_{1-6}$ alquil) $_q$, $-(CH_2)_s-N(C_{1-4}$ alquil)- $SO_2-N(C_{1-6}$

$6\text{alquil})_q$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alquil}-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_q$, $-(\text{CH}_2)_s$ -cicloalqueno C_{3-8} , o cuando están unidos al átomo de nitrógeno o de carbono R^x y R^y pueden formar un anillo;

R^2 representa un grupo $-\text{CR}^v=\text{N}-\text{OR}^w$;

5 R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representa $-\text{Q}-\text{R}^a$ en donde Q representa un enlace directo y R^a representa $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^x$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{R}^y$;

o R^v representa un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o Z -heterociclilo y R^w representa hidrógeno o R^b , o R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representa un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o Z -heterociclilo;

en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

10 R^a representa halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , $-\text{OR}^x$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^x$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=\text{O}$, $=\text{S}$, nitro, $-\text{Si}(\text{R}^x)_4$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$, $-\text{S}-\text{R}^x$, $-\text{SO}-\text{R}^x$, $-\text{SO}_2-\text{R}^x$, $-\text{COR}^x$, arilo, grupo heterociclilo, grupos $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{CONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{COR}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-\text{R}^y$, $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alquil}-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^z$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{CR}^x\text{R}^y-(\text{CH}_2)_t-\text{OR}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$;

en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^x ;

R^b representa un grupo $-\text{Q}-\text{R}^a$ o un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

20 Y y Z representan independientemente un enlace directo, $-\text{CO}-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_n-$, $-\text{NR}^x-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{NR}^x-$, $-\text{CONR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y-$, $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y-$, $-\text{O}-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{O}-$, $\text{S}-$, $-\text{SO}-$ o $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{SO}_2-$;

Q representa NR^x , $\text{S}(\text{O})_q$ o un enlace directo;

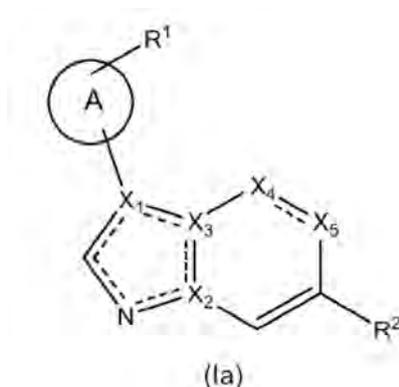
m y n representan independientemente un entero de 1-4;

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

q representa un entero de 0-2;

o una sal, tautómero, N-óxido o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto particular de la invención, se provee un compuesto de fórmula (Ia):



30 en donde

X_1 , X_2 y X_3 son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X_1 - X_3 representa nitrógeno y de tal manera que cuando X_1 representa nitrógeno, al menos uno de X_2 , X_3 , X_4 y X_5 es nitrógeno;

X_4 representa CR^3 , nitrógeno, NH o C=O;

5 X_5 representa CR^6 , nitrógeno, NH o C=O;

siempre y cuando no más de tres de X_1 - X_5 representen nitrógeno;

_____ representa un enlace sencillo o doble, de tal manera que el enlace entre X_4 X_4 y X_5 representa un enlace sencillo solamente cuando X_4 o X_5 representa C=O y de tal manera que al menos un enlace entre el sistema de anillo de 5 miembros es un doble enlace

10 R^3 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , ciano, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, o alquilamino $-C_{1-6}$;

R^6 representa halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-C\equiv N$, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-NHSO_2R^w$, $-CH=N-OR^w$, o un grupo heterociclilo monocíclico de 3-6 miembros en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,

15 alcoxi C_{1-6} y heterociclilos pueden ser sustituidos por uno o más grupos R^a ;

A representa un grupo carbociclilo o heterociclilo aromático o no aromático que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

20 R^1 representa $-NHCONR^4R^5$, $-NHCOOR^4$, $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$, $-NH-(CH_2)_n-CONR^4R^5$, $-NHCO-(CH_2)_n-COOR^4$, $-NH-CO-(CH_2)_n-CSOR^4$, $-NHSO_2R^4$, $-NHSO_2NR^4R^5$, $-NHCSNR^4R^5$, $-NHCOR^4$, $-NHCOR^4$, $-NHCSSR^4$, $-NHC(=NR^4)NR^4R^5$, $-NHC(=N-CN)NR^4R^5$, $-NHC(=NR^4)R^5$, $-NH-C(=NH)-NH-CO-R^4$, $-NHCOR^4$, $-NHCOSR^4$ o un grupo NH-heterociclilo en donde el grupo heterociclilo representa tiadiazolilo u oxadiazolilo y el grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

25 R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , alcohol C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-COOR^z$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -O- arilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo o $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

30 R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcohol C_{1-6} , $-COO$ alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ alquilo, $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ alcoxi, $-(CH_2)_s-CN$, alquilamino, $-C_{1-6}$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-C_{1-6}$ alquil-NH(C_{1-6} alquil), $-(CH_2)_s$ -cicloalquilo C_{3-8} , amino, $-amino$ alquilo C_{1-6} , $-amino(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-N(C_{1-6}$ alquil) $_q$, $-(CH_2)_s-N(C_{1-6}$ alquil)- $SO_2-N(C_{1-6}$ alquil) $_q$, $-(CH_2)_s-OC(=O)-C_{1-4}$ alquil- $N(C_{1-6}$ alquil) $_q$, $-(CH_2)_s$ -cicloalquenilo C_{3-8} , o cuando están unidos al átomo de nitrógeno o de carbono R^x y R^y pueden formar un anillo;

R^2 representa un grupo $-CR^v=N-OR^w$;

35 R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representa $-Q-R^a$ en donde Q representa un enlace directo y R^a representa $-(CH_2)_n-O-R^x$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ o $-(CH_2)_s-NR^x-(CH_2)_s-SO_2R^y$;

o R^v representa un grupo $-Y$ -carbociclilo o Z -heterociclilo y R^w representa hidrógeno o R^b , o R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representan un grupo $-Y$ -carbociclilo o $-Z$ -heterociclilo;

40 en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

R^a representa halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O-R^x$, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , =O, =S, nitro, $-Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, arilo, grupo heterociclilo, grupos $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CR^xR^y)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^x-(CH_2)_s-SO_2-R^y$, $-NR^x-(CH_2)_s-R^z$, $-(CH_2)_s-O-C(=O)-C_{1-4}$ alquil-

NR^xR^y , $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{-(CH}_2)_n\text{-OC(=O)-R}^z$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)\text{-O-C(=O)-R}^z$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NH-SO}_2\text{-NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$, $-\text{O-(CH}_2)_s\text{-CR}^x\text{R}^y\text{-(CH}_2)_t\text{-OR}^z$, $-(\text{CH}_2)_s\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-\text{NH-C(=NH)-NH}_2$;

en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^x ;

- 5 R^b representa un grupo $-\text{O-R}^a$ o un grupo $-\text{Y-carbociclilo}$ o $-\text{Z-heterociclilo}$ en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

Y y Z representan independientemente un enlace directo, $-\text{CO-(CR}^x\text{R}^y)_s-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-CO-}$, $-\text{COO-}$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_n-$, $-\text{NR}^x\text{-(CR}^x\text{R}^y)_s-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-NR}^x-$, $-\text{CONR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{CO-}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y-$, $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y-$, $-\text{O-(CR}^x\text{R}^y)_s-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-O-}$, S- , $-\text{SO-}$ o $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-SO}_2-$;

- 10 Q representa NR^x , S(O)_q o un enlace directo;

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

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

q representa un entero de 0-2;

o una sal, tautómero, N-óxido o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 El prefijo "Cx-y" (donde x y y son enteros) como se utiliza aquí se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Así, un grupo C_{1-6} alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo C_{3-6} cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo C_{1-4} alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

- 20 En cada uno de los grupos $(\text{CR}^x\text{R}^y)_n$ o $(\text{CR}^x\text{R}^y)_s$ los grupos R^x y R^y pueden ser cada uno independientemente seleccionados de las definiciones de R^x y R^y de cada unidad CR^xR^y , esto es $(\text{CR}^x\text{R}^y)_n$ donde n es 2, indica $\text{CR}^x\text{R}^y\text{-CR}^x\text{R}^y$ y cada uno de R^x y R^y se seleccionan independientemente uno del otro y de cada uno de R^x y R^y en la otra unidad.

- 25 El término 'alquilo C_{1-6} ' como se usa aquí como un grupo o una parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

El término 'alqueno C_{2-6} ' como se usa aquí como un grupo o parte del grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene un enlace C=C .

El término 'alcoxi C_{1-6} ' como se usa aquí se refiere a un grupo $-\text{O-alquilo}$ C_{1-6} en donde alquilo C_{1-6} es como se definió aquí. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi y similares.

- 30 El término 'alcohol C_{1-6} ' como se usa aquí se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos hidroxilo, en donde alquilo C_{1-6} es como se definió aquí. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

- 35 El término 'cicloalquilo C_{3-8} ' como se usa aquí se refiere a un hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

El término 'cicloalquilo C_{3-6} ' como se usa aquí se refiere a un hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término 'halógeno' como se usa aquí se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 40 El término 'haloalquilo C_{1-6} ' como se usa aquí se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} como se definió aquí, en donde por lo menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término 'haloalcoxi C₁₋₆' como se usa aquí se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆ como se definió aquí, en donde por lo menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

5 Como se usan aquí, las referencias a grupos "carbocicilos" y "heterocicilos" tienen que, a menos que el contexto indique de otro modo, incluir tanto sistemas de anillo aromático como no aromático. Así, por ejemplo, el término "grupos carbocicilos y heterocicilos" incluye en su alcance sistemas de anillos carbocicilos y heterocicilos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y completamente saturados. En general, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 miembros del anillo, más usualmente 5 a 10 miembros del anillo. Son ejemplos de grupos monocíclicos, grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, y 8 miembros de anillo, más usualmente 3 a 7, y preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. Son ejemplos de grupos bicíclicos aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros de anillo. Cuando se hace referencia a grupos carbocicilos y heterocicilos, el anillo carbociclilo o heterociclilo puede, a menos que el contexto indique de otro modo, ser no sustituido o ser sustituido por uno o más sustituyentes por ejemplo fragmentos moleculares, andamios moleculares o grupos funcionales como se discute aquí. Se apreciará que las referencias a grupos "carbocicilos" y "heterocicilos" incluyen referencia a grupos carbocicilos y heterocicilos que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a o R^b.

Los grupos carbocicilos o heterocicilos pueden ser grupos arilo o heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. El término "arilo" como se usa aquí, se refiere a un grupo carbociclilo que tiene carácter aromático y el término "heteroarilo" es usado aquí para denotar un grupo heterociclilo que tiene carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" abarcan sistemas de anillo policíclicos (por ejemplo bicíclico) en donde uno o más anillos son no aromáticos, siempre y cuando por lo menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático o por un anillo no aromático.

El término "grupo no aromático" abarca sistemas de anillo insaturado sin carácter aromático, sistemas de anillo carbociclilo y heterociclilo parcialmente saturados y completamente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren anillos en donde la(s) estructura(s) contiene(n) átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir el anillo contiene por lo menos un enlace múltiple, por ejemplo un enlace C=C, C≡C o N=C. El término "completamente saturado" se refiere a anillos donde no hay enlaces múltiples entre átomos del anillo. Los grupos carbocicilos saturados incluyen grupos cicloalquilo como se define abajo. Los grupos carbocicilos parcialmente saturados incluyen grupos cicloalqueno como se define abajo, por ejemplo ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los grupos heterocicilos saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina. Los grupos heterocicilos parcialmente saturados incluyen pirazolininas, por ejemplo 2-pirazolina y 3-pirazolina.

Son ejemplos de grupos heteroarilo, grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros de anillo, y más usualmente de cinco a diez miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada por anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros, o dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cinco heteroátomos seleccionados típicamente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un heteroátomo individual. En una realización, el anillo heteroarilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos básicos de nitrógeno presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier grupo amino sustituyente del anillo, será menor a cinco.

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

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

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

- a) un anillo de benceno fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- 50 b) un anillo de piridina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;

- c) un anillo de pirimidina fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo;
- d) un anillo pirrol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- e) un anillo pirazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo;
- f) un anillo imidazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo;
- 5 g) un anillo oxazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo;
- h) un anillo isoxazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo;
- i) un anillo tiazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo;
- j) un anillo isotiazol fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos de anillo;
- k) un anillo tiofeno fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- 10 l) un anillo furano fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo;
- m) un anillo ciclohexilo fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo; y
- n) un anillo ciclopentilo fusionado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo.

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen pero no están limitados a imidazotiazoles (por ejemplo imidazo[2,1-b]tiazol) y imidazoimidazoles (por ejemplo imidazo[1,2-a]imidazol).

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen pero no están limitados a grupos benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxol, imidazopiridina y pirazolopiridina (por ejemplo pirazolo[1,5-a]piridina).

Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen pero no están limitados a quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

Ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxole, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran, tetrahidrotriazolopirazina (por ejemplo 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina), indolina e indano.

30 Un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno tiene que contener por lo menos un átomo de anillo de nitrógeno. Adicionalmente, cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos diferentes seleccionados típicamente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo 1, 2 o 3, más usualmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo un nitrógeno individual. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general el número de átomos básicos de nitrógeno presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier grupo amino sustituyente del anillo, será menor a cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no están limitados a piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolil (por ejemplo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazol, benzotiazolilo y benzisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolicinilo, benzoxacinilo, benzodiacinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalacinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

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

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

5 Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente 5 a 10 miembros de anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos por ejemplo, y tiene típicamente de 1 a 5 heteroátomos miembros de anillo (más usualmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros de anillo), seleccionados usualmente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo mitades éter cíclicas (por ejemplo como en tetrahydrofurano y dioxano), mitades tioéter cíclicas (por ejemplo como en pirrolidina), mitades amida cíclicas (por ejemplo como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo como en imidazolidin-2-ona) mitades éster cíclicas (por ejemplo como en butirólactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo como en sulfolan y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de ellos (por ejemplo tiomorfolina).

15 Ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, azetidina, pirano (2Hpirano o 4H-pirano), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihydrofurano, dihidrotiazole, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, dioxano, tetrahydropirano (por ejemplo 4-tetrahydro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina. En general, los grupos heterocíclico no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquil piperazinas.

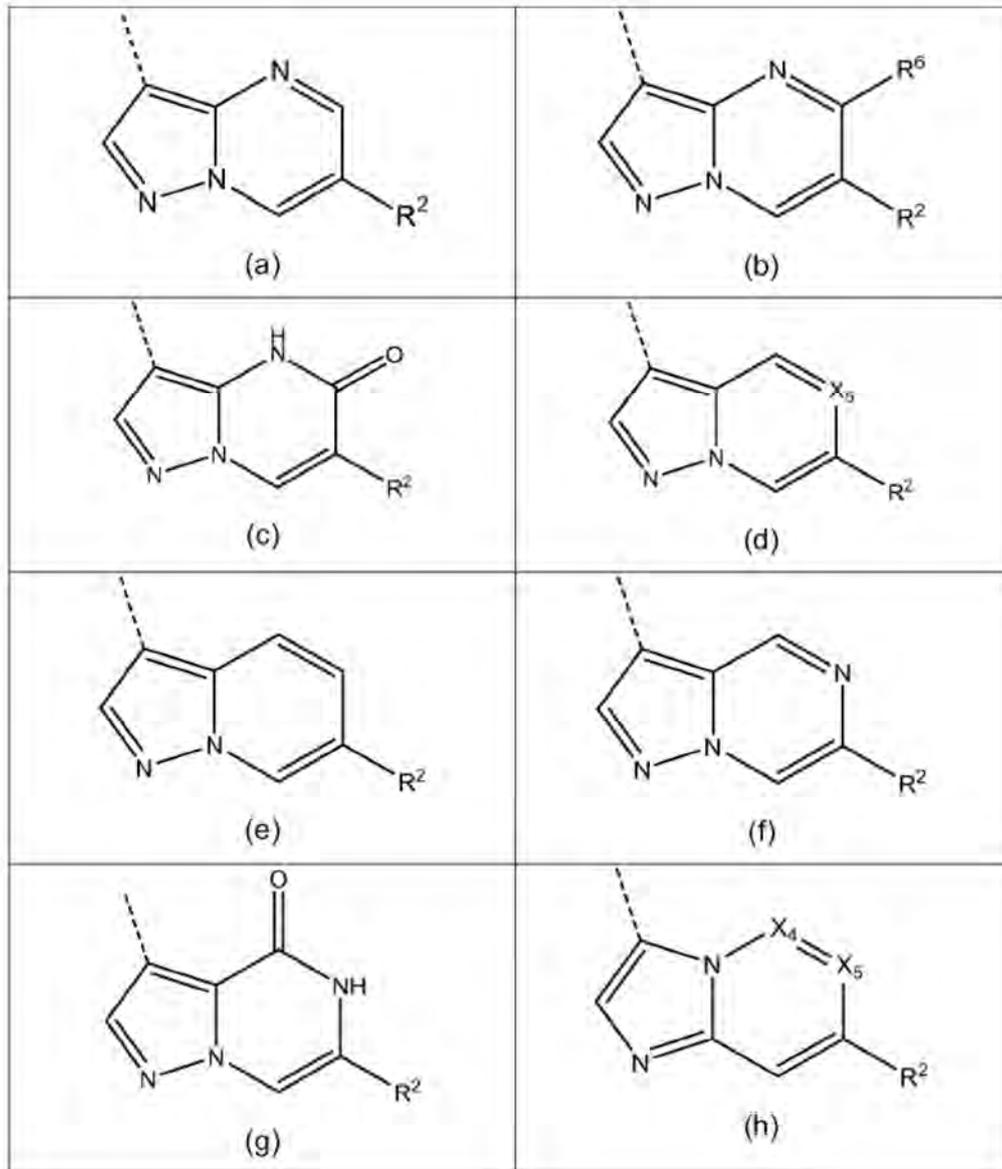
20 En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo tiene que contener por lo menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo mitades de amina cíclica (por ejemplo como en pirrolidina), amidas cíclicas (tales como una pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tales como una isotiazolidina 1,1-dióxido, [1,2]tiazinan 1,1-dióxido o [1,2]tiazepan 1,1-dióxido) y combinaciones de ellas. Los ejemplos particulares de grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5-tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina.

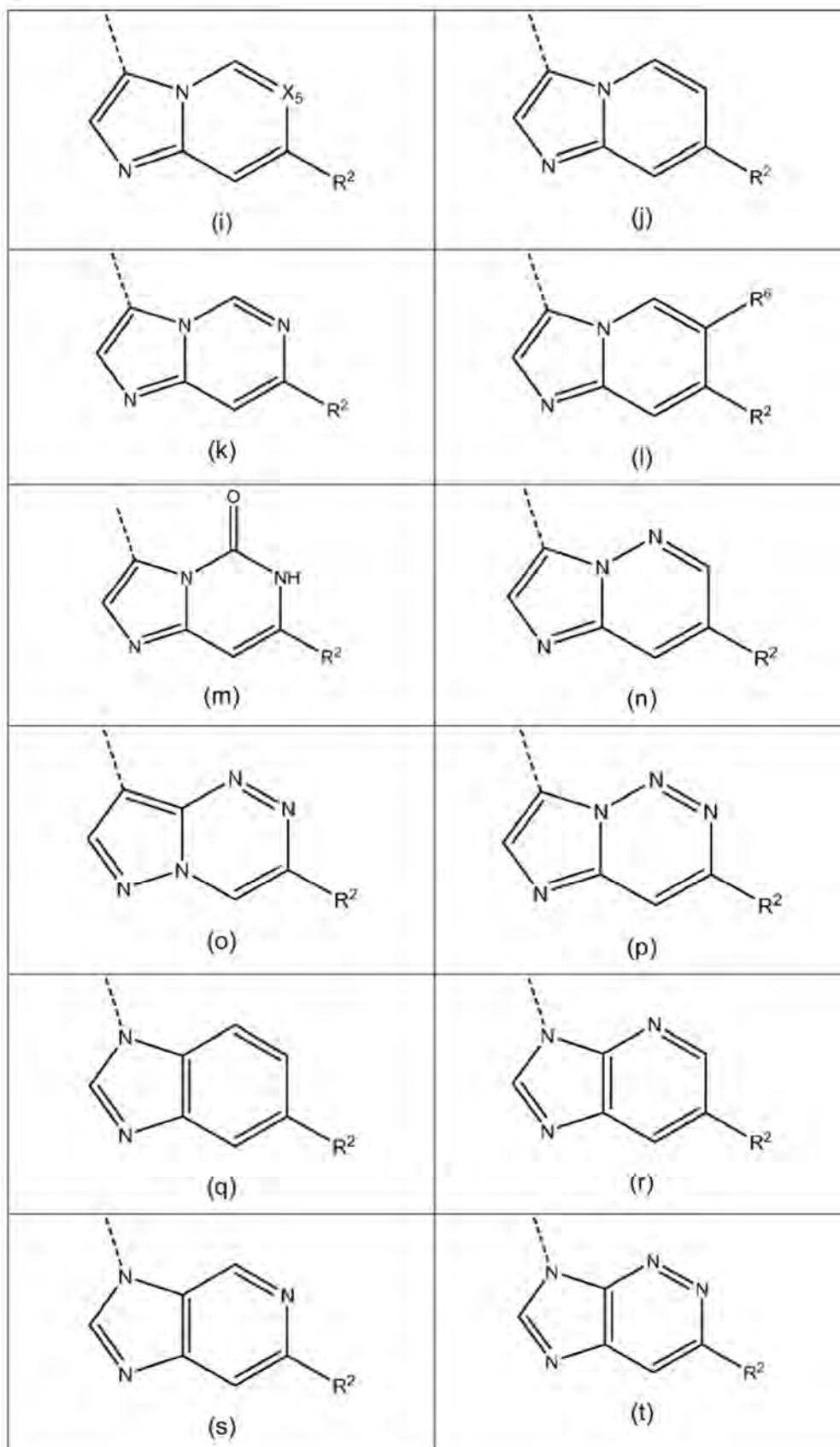
30 Los grupos carbocíclicos y heterocíclicos pueden ser sistemas de anillos policíclicos fusionados o sistema de anillos con puente, tales como bicicloalcanos, tricicloalcanos y sus análogos oxa y aza (por ejemplo adamantano y oxa-adamantano). Para explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y con puente, ver *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

Ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano tales como grupos ciclohexilo y ciclopentilo, cicloalquenilo tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, así como ciclohexadienilo, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenilo y decalinilo.

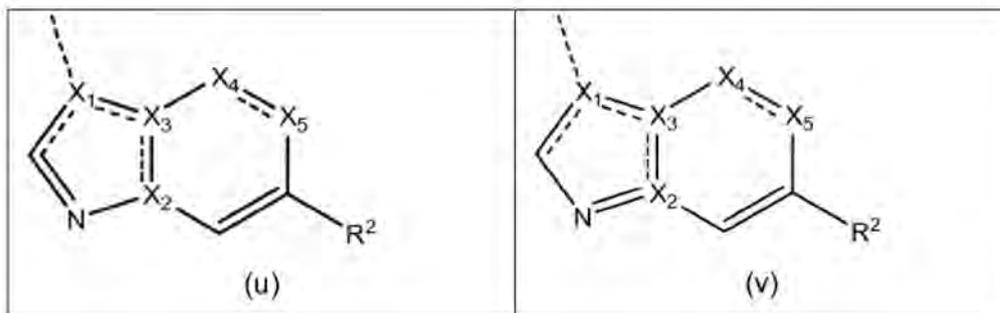
35 Los grupos heterocíclicos pueden ser cada uno no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, los grupos heterocíclicos pueden ser no sustituidos o sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Donde el grupo heterocíclico es monocíclico o bicíclico, típicamente es no sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes.

Ejemplos de sistemas de anillo cubiertos por las definiciones de X₁-X₅ se muestran en las siguientes fórmulas (a)-(t):





Otros ejemplos de sistemas de anillo cubiertos por las definiciones de X_1 – X_5 se muestran en las siguientes fórmulas (u)–(v):



En una realización, los sistemas de anillo cubiertos por las definiciones de X_1 – X_5 se muestran en las fórmulas anteriores (a)–(p) y (r)–(t).

- 5 Como se mencionó arriba en una realización, _____ representa un enlace sencillo o doble. Será claro para la persona diestra que cuando X_4 o X_5 representa C=O, X_4 y X_5 están unidos por un enlace sencillo. En una realización X_4 y X_5 están unidos por un enlace doble.

En una realización, dos enlaces dentro del sistema de anillo de 5 miembros son enlaces dobles.

En una realización, X_1 representa C.

- 10 En una realización, X_1 y X_3 representan C, X_5 representa CH y X_2 y X_4 representan nitrógeno (es decir un sistema de anillo de la fórmula (a)).

En una realización alternativa, X_1 y X_3 representan C, X_4 y X_5 representan CH y X_2 representa nitrógeno (es decir un sistema de anillo de la fórmula (e)).

En una realización alternativa, X_1 y X_3 representan C, X_4 representa CH y X_2 y X_5 representan nitrógeno (es decir un sistema de anillo de la fórmula (f)).

- 15 En una realización alternativa, X_1 y X_2 representan C, X_3 representa nitrógeno, X_4 representa CR^3 (por ejemplo CH) y X_5 representa CR^3 (por ejemplo C–Me) (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (h)).

En una realización alternativa, X_1 y X_2 representan C, X_4 y X_5 representan CH y X_3 representa nitrógeno (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (j)).

- 20 En una realización alternativa, X_1 y X_2 representan C, X_4 representa CH y X_3 y X_5 representan nitrógeno (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (k)).

En una realización alternativa, X_2 y X_3 representan C, X_5 representa CH y X_1 y X_4 representan nitrógeno (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (r)).

En una realización, X_1 , X_3 y X_5 representan C y X_2 y X_4 representan nitrógeno (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (a)).

- 25 En una realización alternativa, X_1 , X_3 , X_4 y X_5 representan C y X_2 representa nitrógeno (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (e)).

En una realización alternativa, X_1 , X_3 y X_4 representan C y X_2 y X_5 representan nitrógeno (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (f)).

- 30 En una realización alternativa, X_1 y X_2 representan C, X_3 representa nitrógeno, X_4 representa CR^3 (por ejemplo CH) y X_5 representa CR^6 (por ejemplo C–Me) (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (h)).

En una realización alternativa, X_1 , X_2 , X_4 y X_5 representan C y X_3 representa nitrógeno (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (j)).

En una realización, X_1 , X_2 y X_4 representan C y X_3 y X_5 representan nitrógeno (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (k)).

En una realización alternativa, X_2 , X_3 y X_5 representan C y X_1 y X_4 representan nitrógeno (es decir un ejemplo de un sistema de anillo de la fórmula (r)).

En una realización, X_2 representa C.

En una realización, X_3 representa N.

5 En una realización, X_4 representa CH o CR^3 .

En una realización, X_5 representa CH o CR^6 .

En una realización, cuando X_1 , X_3 y X_5 representan C y X_2 y X_4 representan nitrógeno, R^1 representa un grupo diferente a $-NHCOR^4$.

10 En una realización, cuando X_1 , X_2 , X_4 y X_5 representan C y X_3 representa nitrógeno, R^1 representa un grupo diferente a $-NHCO(CH_2)_n-NR^4R^5$ o $-NHCONR^4R^5$.

En una realización, cuando X_3 representa nitrógeno y A representa fenilo, R^1 representa un grupo diferente a $-NHCOR^4$.

En una realización, cuando X_1 , X_3 y X_5 representan C y X_2 y X_4 representan nitrógeno, R^a es un grupo diferente a $=O$.

15 En una realización, el compuesto es de la fórmula (Ia) en donde X_2 , X_3 , X_4 y X_5 representan C y X_1 representa nitrógeno, R^1 representa un grupo diferente a $-NHCOR^4$ o $-NHSO_2R^4$.

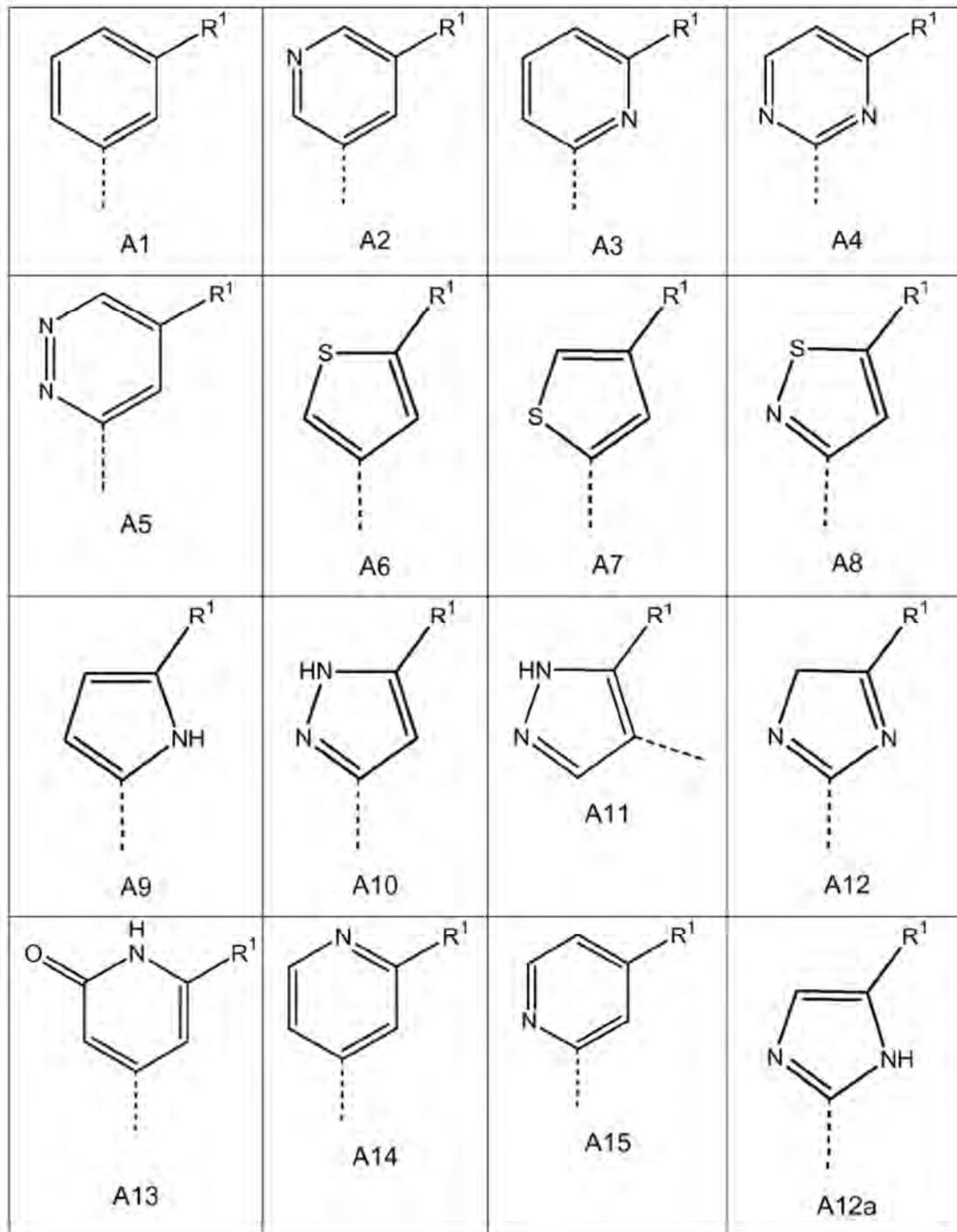
En una realización, cuando X_5 representa CR^3 y R^3 representa un grupo heterociclilo, dicho grupo heterociclilo es diferente a pirazol (por ejemplo pirazol opcionalmente sustituido).

20 En una realización R^3 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , ciano, haloalquilo C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} .

En otra realización R^3 representa amino o alquilamino C_{1-6} .

25 En una realización, X_1-X_5 representan un sistema de anillo de las fórmulas (a), (e), (f), (j), (k) o (r). En una realización adicional, X_1-X_5 representan un sistema de anillo de las fórmulas (a), (e), (f), (j), (k) o (r). En una realización adicional, X_1-X_5 representan un sistema de anillo de las fórmulas (a) o (j). En una realización adicional, X_1-X_5 representan un sistema de anillo de fórmula (j)

Ejemplos de sistemas de anillos cubiertos por la definición A se muestran en las siguientes fórmulas A1-A15:



El grupo A12 puede ser cualquier tautómero de imidazol por ejemplo A12a

En una realización, A es un grupo diferente a pirazolilo. En una realización, A es un grupo diferente a imidazolilo.

5 En una realización, A representa a grupo seleccionado de entre cualquiera de las fórmulas A1 a A10 y A12–A15. En una realización adicional, A es seleccionado de entre A2, A14 y A15. En una realización adicional, A es seleccionado de A2.

En una realización, A es el grupo A1 que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a.

Se apreciará que en la realización en donde X_1 representa nitrógeno, el anillo A estará unido a dicho grupo X_1 vía un átomo de carbono.

En una realización, A representa un grupo aromático de 5 o 6 miembros.

En una realización, A representa un grupo aromático de 5 miembros.

5 En una realización, A representa un grupo no aromático.

En una realización, A representa un grupo aromático de 6 miembros.

En una realización, A representa piridin-3-ilo o fenilo.

10 En una realización, A representa un grupo diferente a pirazinilo. En una realización, A representa un grupo diferente a pirimidinilo. En una realización, A representa un grupo diferente a piridinilo o pirimidinilo. En una realización adicional, A representa fenilo no sustituido.

15 En una realización, A representa un sistema de anillo monocíclico aromático carbociclilo o heterociclilo que tiene por ejemplo un anillo de 5, 6 o 7 miembros. En una realización adicional, A representa un anillo carbociclilo de seis miembros. En una realización aún adicional, A representa un grupo fenilo (es decir un sistema de anillo de la fórmula A1) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a . En una realización, A representa fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un grupo $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ (por ejemplo $-CONH_2$), $-(CH_2)_s-CN$ (por ejemplo $-CN$), alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) o $-OR^x$ (por ejemplo metoxi).

20 En una realización, A representa un sistema de anillo monocíclico aromático carbociclilo o heterociclilo que tiene por ejemplo un anillo de 5, 6 o 7 miembros. En una realización adicional, A representa un anillo carbociclilo de seis miembros. En una realización aún adicional, A representa un grupo fenilo (es decir un sistema de anillo de la fórmula A1) o un grupo piridilo (es decir un sistema de anillo de la fórmula A2 o A3) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a . En una realización, A representa fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un grupo $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ (por ejemplo $-CONH_2$), $-(CH_2)_s-CN$ (por ejemplo $-CN$), halógeno (por ejemplo flúor), alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo), alcohol C_{1-6} (por ejemplo $-CH_2OH$) o $-OR^x$ (por ejemplo metoxi o $-OCH(Me)_2$).

25 En una realización, A representa un sistema anillo monocíclico aromático carbociclilo o heterociclilo de 6 miembros (por ejemplo fenilo o piridilo), sustituido por R^1 en la posición 3 o posición 5. Cuando A representa fenilo, en una realización R^1 está presente en la posición 3 del fenilo con respecto a la posición de unión a X^1 .

En una realización, A representa un sistema de anillo monocíclico aromático carbociclilo o heterociclilo de 6 miembros (por ejemplo fenilo o piridilo), sustituido por R^1 en la posición 5 y además opcionalmente sustituido por un grupo individual R^a en la posición 3.

30 En una realización A representa un sistema de anillo carbociclilo o heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros (por ejemplo fenilo o piridilo), sustituido por R^1 en la posición 5 y sustituido además por un grupo individual R^a en la posición 3.

35 En una realización A representa un sistema de anillo carbociclilo monocíclico aromático de 6 miembros (por ejemplo fenilo), sustituido por R^1 en la posición 5 y sustituido opcionalmente además por un grupo individual R^a en la posición 3.

En una realización adicional, A representa a fenilo sustituido por R^1 en la posición 5 y sustituido opcionalmente además por un grupo individual R^a en la posición 3.

En una realización A representa un sistema de anillo carbociclilo monocíclico aromático de 6 miembros (por ejemplo fenilo), sustituido por R^1 en la posición 5 y sustituido además por un grupo individual R^a en la posición 3.

40 En una realización adicional, A representa a fenilo sustituido por R^1 en la posición 5 y sustituido además por un grupo individual R^a en la posición 3.

Cuando R^a es un grupo sustituido en A, R^a representa en particular $-OR^x$. En particular R^x representa alquilo C_{1-6} , por ejemplo $-CH(CH_3)_2$.

45 En otra realización, A representa a fenilo sustituido por R^1 en la posición 5 y sustituido opcionalmente además por un grupo individual R^a en la posición 3, en donde R^a representa alquilo C_{2-4} , haloalquilo C_{2-4} , C_{1-4} alquilo C_{1-4} alquilo,

ciclobutoxi, ciclopropoxi, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$, $-\text{C}_{1-4}\text{alquil}-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})$, $-\text{C}_{1-4}\text{alquil}-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_2$, o $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$.

En otra realización, A representa a fenilo sustituido por R^1 en la posición 5 y sustituido opcionalmente además por un grupo individual R^a en la posición 3, en donde R^a representa alquiloxi C_{2-4} o cicloalquiloxi C_{3-4} .

5 En una realización adicional, A representa fenilo no sustituido.

En una realización, R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCOOR}^4$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^4$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CSOR}^4$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$, $\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCSNR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCSR}^4$, $-\text{NHCSSR}^4$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NR}^5$, $\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{R}^5$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH}_2)-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^4$, $-\text{NHCSR}^4$ o $-\text{NHCOSR}^4$.

10 En una realización, R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCOOR}^4$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^4$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CSOR}^4$, $\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCSNR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCSR}^4$, $-\text{NHCSSR}^4$, $-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NR}^5$, $\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{R}^5$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH}_2)-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^4$, $-\text{NHCSR}^4$ o $-\text{NHCOSR}^4$.

En una realización, R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCOOR}^4$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^4$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$, o $-\text{NHCSNR}^4\text{R}^5$.

15 En una realización, R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCOOR}^4$, $\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^4$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{arilo}$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^4$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$, o $-\text{NHCSNR}^4\text{R}^5$.

En una realización, R^1 representa un grupo NH -heterociclilo en donde el grupo heterociclilo representa tiadiazol u oxadiazol y el grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a .

En una realización, R^1 representa un NH -tiadiazolilo o NH -oxadiazolilo en donde el grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por un grupo R^a .

20 En una realización R^1 es $\text{NH}-[1,3,4]\text{tiadiazol}-2\text{-ilo}$. En otra realización R^1 es $\text{NH}-[1,3,4]\text{oxadiazol}-2\text{-ilo}$.

En una realización, R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$. En una realización adicional, R^4 representa hidrógeno o C_{1-6} alquilo (por ejemplo metilo) y R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo o butilo), $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x\text{R}^y$ (por ejemplo $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ o $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$), $-(\text{CH}_2)_n-\text{arilo}$ (por ejemplo bencilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor), o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$).

25 En una realización, R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$. En una realización adicional, R^4 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) o haloalquilo C_{1-6} . En una realización adicional, R^4 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo $-(\text{CH}_2)_2-\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{F}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$). Aún en una realización adicional, R^4 representa haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$).

30 En una realización, R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$. En una realización adicional, R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) y R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, butilo, $-\text{CH}(\text{Me})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ o $-\text{C}(\text{Me})_3$), alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me})_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{OMe}$ o $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{F})_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$), alcohol C_{1-6} (por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$), $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x\text{R}^y$ (por ejemplo $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOO}-\text{Bu}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ o $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$), $-(\text{CH}_2)_n-\text{arilo}$ (por ejemplo bencilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor), $-(\text{CH}_2)_n-\text{heterociclilo}$ (por ejemplo $-\text{CH}_2-$ dioxolanilo (opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo)), $-\text{CH}_2-$ tetrahidrofuranilo o $-\text{CH}_2-$ piperidinilo) o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo $-(\text{CH}_2)_2-\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{F}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$).

En una realización, cuando A representa fenilo y R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$, R^4 y R^5 representan un grupo diferente a fenilo.

40 En otra realización, A representa fenilo, R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$, R^4 representa haloalquilo C_{1-6} y R^5 representa hidrógeno.

En una realización, R^1 representa $-\text{NHCOOR}^4$. En una realización adicional, R^4 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) o haloalquilo C_{1-6} . En una realización adicional, R^4 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo) o haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$). En una realización aún adicional R^4 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo).

45 En una realización, R^1 representa $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{R}^5$. En una realización adicional, n representa 1 y R^4 y R^5 representan ambos hidrógeno.

- En una realización, R¹ representa –NH–CO–(CH₂)_n–COOR⁴. En una realización adicional, n representa 2 y R⁴ representa hidrógeno.
- En una realización, R¹ representa –NH–SO₂R⁴. En una realización adicional, R⁴ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo) o –(CH₂)_n–NR^xR^y (por ejemplo donde NR^xR^y representa NH₂ o NMe₂).
- 5 En una realización, R¹ representa –NHCSNR⁴R⁵. En una realización adicional, uno de R⁴ y R⁵ representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo etilo).
- En una realización, R¹ representa –NHCOR⁴. En una realización adicional, R⁴ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo, etilo o propilo) o alcohol C₁₋₆ (por ejemplo –CH₂OH).
- 10 En una realización adicional, R¹ representa –NHCONR⁴R⁵ (por ejemplo –NHCONHET o –NHCONHCH₂CF₃), o –NHCSNR⁴R⁵ (por ejemplo –NHCSNHET). Aún en otra realización, R¹ representa –NHCONR⁴R⁵ (por ejemplo –NHCONHET o –NHCONHCH₂CF₃). En una aún realización adicional, R¹ representa –NHCONHCH₂CF₃.
- En una realización, R¹ representa NH–SO₂NR⁴R⁵. En una realización adicional, R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo –CH₂–CF₃).
- 15 En una realización, R¹ representa –NH–(CH₂)_n–CONR⁴R⁵. En una realización adicional, n representa 1, R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo).
- En una realización, R¹ representa –NH–(CH₂)_n–COOR⁴. En una realización adicional, n representa 1 y R⁴ representa hidrógeno.
- Cuando R⁶ representa un grupo heterociclilo, en una realización, el grupo heterociclilo es diferente a pirazolilo (por ejemplo pirazolilo opcionalmente sustituido).
- 20 En una realización, R⁶ representa hidrógeno.
- En una realización, R⁶ representa alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo alcoxi C₁₋₆ no sustituido).
- En una realización, X₅ representa CH, nitrógeno o C=O.
- En una realización, uno de R^v y R^w representa hidrógeno. En una realización adicional R^v representa hidrógeno.
- Se divulga que R^v representa hidrógeno y R^w representa –Q–R^a.
- 25 En una realización R^v representa hidrógeno y R^w representa –Q–R^a en donde Q representa un enlace directo y R^a representa –(CH₂)_n–O–R^x, –(CH₂)_s–NR^xR^y o –(CH₂)_s–NR^x–(CH₂)_s–SO₂R^y.
- En una realización adicional Q representa un enlace directo y R^a representa –(CH₂)_n–O–R^x. En una realización todavía adicional R^x representa hidrógeno, –(CH₂)_n–O–C₁₋₆alquilo o –(CH₂)_n–OH.
- 30 En una realización Q representa un enlace directo y R^a representa –(CH₂)_s–NR^xR^y. En una realización adicional uno de R^x y R^y representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el otro representa –(CH₂)_n–O–C₁₋₆alquilo. En una realización todavía adicional uno de R^x y R^y representa –(CH₂)_n–O–C₁₋₆ alquilo y el otro representa –(CH₂)_s–C₃₋₈ cicloalqueno. En una realización todavía adicional uno de R^x y R^y representa alquilo C₁₋₆ y el otro representa alquilo C₁₋₆ o –(CH₂)_n–OH.
- 35 En una realización Q representa un enlace directo y R^a representa –(CH₂)_s–NR^x–(CH₂)_s–SO₂R^y. En una realización adicional R^x y R^y representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. En una realización todavía adicional R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y R^y representa alquilo C₁₋₆.
- En una realización R^v representa hidrógeno y R^w representa un grupo –Z–heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a.
- 40 En una realización adicional Z representa un enlace directo. En una realización todavía adicional dicho grupo heterociclilo es sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

En una realización todavía adicional Z representa $-(CR^xR^y)_n-$ y en una realización todavía adicional R^x y R^y los dos representan hidrógeno. En una realización todavía adicional dicho grupo heterociclilo es sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-OR^x$, $-(CH_2)_s-SO_2-NR^xR^y$, $-(CH_2)_sNR^xR^y$ o $-NH-C(=NH)-NH_2$. En una realización aún adicional R^x y R^y representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

- 5 En una realización aún adicional Z representa $-(CR^xR^y)_s-NR^x-$ y en una realización todavía adicional R^x y R^y los dos representan hidrógeno. En una realización todavía adicional dicho grupo heterociclilo es sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} .

10 En una realización aún adicional Z representa $-(CR^xR^y)_s-CO-$ y en una realización todavía adicional R^x y R^y los dos representan hidrógeno. En una realización todavía adicional dicho grupo heterociclilo es sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} .

En una realización Z es $-(CR^xR^y)_s-NR^x$. En otra realización Z es $-(CR^xR^y)_n-$. En una realización R^x y R^y son seleccionados independientemente de hidrógeno e hidroxilo. En una realización adicional Z es $-CH_2-CHOH-CH_2-NH-$ o $-CH_2-CHOH-CH_2-$.

- 15 En una realización s es un entero de 1-4. En otra realización s es un entero de 2-3. En realización adicional s es zero. En una realización todavía adicional s es 3.

En una realización R^w es $-(CR^xR^y)_s-NR^x$ -carbociclilo, en donde el grupo carbociclilo es un grupo cicloalquilo C_{3-6} .

En una realización R^w es $-(CR^xR^y)_n$ -heterociclilo, en donde el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno.

- 20 En una realización, uno de R^y y R^w representa $-Q-R^a$. En una realización R^y representa $-Q-R^a$. En una realización, R^w representa $-Q-R^a$.

Se divulga que R^y representa $-O-R^a$ y R^w representa hidrógeno. En una realización Q representa un enlace directo y R^a representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo).

- 25 Se divulga que R^y y R^w representan independientemente $-Q-R^a$ en donde Q representa un enlace directo y R^a representa alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-O-R^x$ o $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ alquilo. En una realización todavía adicional R^y representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo o etilo). En una realización todavía adicional R^x representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En una realización, uno de R^y y R^w representa a $-Y$ -carbociclilo o Z -heterociclilo group. En una realización R^w representa un grupo $-Y$ -carbociclilo o Z -heterociclilo.

- 30 En una realización R^y representa $-Q-R^a$ en donde Q representa un enlace directo y R^a representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo metil) y R^w representa un grupo $-Z$ -heterociclilo en donde dichos grupos heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a .

En una realización adicional Z representa $-(CR^xR^y)_n-$ y en una realización todavía adicional R^x y R^y los dos representan hidrógeno.

En una realización R^y representa un grupo $-Y$ -carbociclilo o Z -heterociclilo.

- 35 En una realización R^y representa un grupo $-Y$ -carbociclilo y R^w representa hidrógeno. En una realización adicional Y es un enlace directo. En aún una realización adicional Y representa $-(CR^xR^y)_n-$. En una realización todavía adicional R^x y R^y representan hidrógeno.

En una realización R^y representa un grupo $-Y-C_{3-6}$ cicloalquilo y R^w representa hidrógeno. En una realización todavía adicional Y es un enlace directo. En aún una realización adicional R^y representa un grupo ciclopropilo y R^w representa hidrógeno.

- 40 Se divulga que R^y representa un grupo a alquilo C_{1-6} y R^w representa hidrógeno. En una realización todavía adicional Y es un enlace directo. En aún una realización adicional R^y representa un grupo metilo y R^w representa hidrógeno.

En una realización R^y representa un grupo $-Y$ -carbociclilo y R^w representa un grupo $-Q-R^a$. En una realización adicional Q representa un enlace directo y R^a representa alquilo C_{1-6} o $-(CH_2)_n-O-R^x$. En una realización todavía

adicional Y es un enlace directo. En aún una realización adicional Y representa $-(CR^xR^y)_n-$. En una realización todavía adicional R^x y R^y representan hidrógeno.

En una realización R^v representa un grupo a $-Y$ -carbociclilo y R^w representa un grupo $-O-R^a$. En una realización todavía adicional Y es un enlace directo. En aún una realización adicional R^v representa un grupo ciclopropilo. En una realización adicional Q representa un enlace directo y R^a representa $-(CH_2)_n-O-R^x$. En una realización todavía adicional n representa 2 y R^x representa hidrógeno.

En una realización cuando R^v o R^w representan R^b y R^b representa un grupo $-Y$ -carbociclilo o $-Z$ -heterociclilo en donde dicho grupo carbociclilo y heterociclilo es sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a , R^a representa halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O-R^x$, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $-Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, arilo, grupo heterociclilo, $-(CR^xR^y)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^x-(CH_2)_s-SO_2-R^y$, $-NR^x-(CH_2)_s-R$, $-(CH_2)OC(=O)-C_{1-4}$ alquil- NR^xR^y , $-(CH_2)_s-NR^x-(CH_2)_n-O-C(=O)-R^z$, $-(CR^xR^y)-O-C(=O)-R^z$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$, $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ o $-NH-C(=NH)-NH_2$; en donde dichos gfrupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^x .

Se divulga que cuando R^v y R^w representan R^b y R^b representa un grupo $-Y$ -carbociclilo o $-Z$ -heterociclilo en donde dicho grupo carbociclilo y heterociclilo es sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a , R^a representa halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O-R^x$, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=O$, $=S$, nitro, $-Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, arilo, grupo heterociclilo, $-(CR^xR^y)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^x-(CH_2)_s-SO_2-R^y$, $-NR^x-(CH_2)_s-R^z$, $-(CH_2)_s-OC(=O)-C_{1-4}$ alquil- NR^xR^y , $-(CH_2)_s-NR^x-(CH_2)_n-O-C(=O)-R^z$, $-(CR^xR^y)-O-C(=O)-R^z$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$, $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ o $-NH-C(=NH)-NH_2$; en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^x .

En una realización, R^b representa independientemente un grupo $-Q-R^a$ o un grupo $-Y$ -carbociclilo o Z -heterociclilo en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por un grupo R^a .

En una realización, Y representa un enlace directo o $-O-(CH_2)_s-$ (por ejemplo $-O-CH_2-$).

En una realización, Y y Z representan independientemente un enlace directo, $-O-(CH_2)_s-$, $-COO-$, $-(CH_2)_n-$, $-NR^x-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-NR^x-$, $-CONR^x-$, $-NR^xCO-$, $-SO_2NR^x-$, $-NR^xSO_2-$, $-NR^xCONR^y-$, $-NR^xCSNR^y-$, $-O-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_s-O-$, $S-$, $-SOor-(CH_2)_s-SO_2-$.

En una realización, Y y Z representan independientemente un enlace directo o $-CO-$, $-O-(CH_2)_s-$ o $-(CH_2)_n-NH-$.

En una realización, Y y Z representan independientemente un enlace directo o $-CO-$, $-O-(CH_2)_s-$ o $-(CH_2)_s-NH-$.

En una realización, Y representa un enlace directo.

En una realización, Z representa un enlace directo.

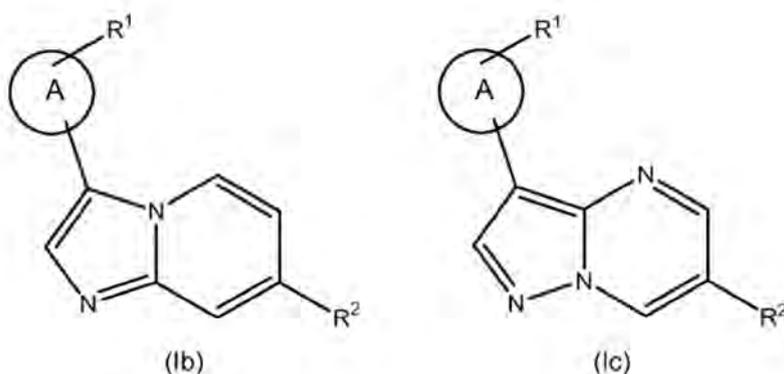
En una realización, Z representa un enlace directo, $-CO-$, $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$) o $-O-$. En una realización adicional, Z representa $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$).

En una realización, Z representa un enlace directo, CO , $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$), $-(CH_2)_n-NH$ o $-O-$. En una realización adicional, Z representa $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$).

En una realización, Z representa un enlace directo, $-CO-$, $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$), $-(CH_2)_s-NH-$ (por ejemplo $-NH-$) o $-O-$. En una realización adicional, Z representa $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$).

En una realización, Z representa un enlace directo, $-CO-$, $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ o $-(CH_2)_3-$) o $-O-$.

En una realización el compuesto de formula (I) es un compuesto de formula (Ib) o (Ic):



en donde

A representa un grupo carbociclilo o heterociclilo aromático que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

- 5 R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCOOR}^4$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^4$, $-\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CSOR}^4$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHCOR}^4$;

- 10 R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , alcohol, haloalquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{COOR}^z$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{arilo}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{arilo}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{heterociclilo}$ o $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{heterociclilo}$ en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcohol C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{alcoxi}$ C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquenilo C_{3-8} ;

R^2 representa un grupo $-\text{CR}^v=\text{N}-\text{OR}^w$;

- 15 R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representa $-\text{O}-\text{R}^a$ en donde Q representa un enlace directo y R^a representa $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^x$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{R}^y$; o

R^v representa un grupo $-\text{Y}-\text{carbociclilo}$ o $-\text{Z}-\text{heterociclilo}$ y R^w representa hidrógeno o R^b , o R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representan un grupo $-\text{Y}-\text{carbociclilo}$ o $-\text{Z}-\text{heterociclilo}$;

- 20 en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

R^a representa grupos halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-\text{OR}^x$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcohol C_{1-6} , $=\text{O}$, $=\text{S}$, nitro, $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$, $-\text{S}-\text{R}^x$, $-\text{SO}-\text{R}^x$, $-\text{SO}_2-\text{R}^x$, $-\text{COR}^x$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{CONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{COR}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{SO}_2-\text{R}^y$, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{CR}^x\text{R}^y-(\text{CH}_2)_t-\text{OR}^z$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$;

- 25 R^b representa un grupo $-\text{O}-\text{R}^a$ o un grupo $-\text{Y}-\text{carbociclilo}$ o $-\text{Z}-\text{heterociclilo}$ en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;

Y y Z representan independientemente un enlace directo, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_s-$, $-\text{COO}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x-$, $-\text{CONR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y-$, $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-$, $\text{S}-$, $-\text{SO}-$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-$;

- 30 Q representa NR^x , $\text{S}(\text{O})_q$ o un enlace directo;

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

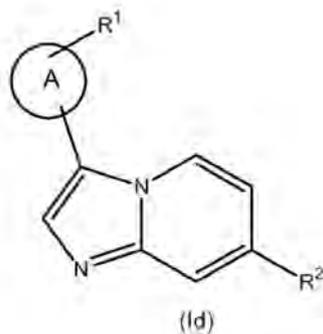
s y t representan independientemente un entero de 0-4;

q representa un entero de 0-2

o una sal, tautómero, N-óxido o solvato de ellos farmacéuticamente aceptables.

En una realización de compuestos de las fórmulas (Ib) y (Ic), Y y Z representan independientemente un enlace directo, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_s-$, $-\text{COO}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-$, $-\text{CONR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y-$, $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-$, S-, $-\text{SO}-$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-$;

5 En una realización adicional el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Id):



en donde

A representa un grupo fenilo que puede ser opcionalmente sustituido por un grupo R^a en donde R^a es $-\text{OR}^x$;

R^1 representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$;

10 R^4 representa hidrógeno;

R^5 representa haloalquilo C_{1-6} ;

R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcohol C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{3-8} ;

R^2 representa un grupo $-\text{CR}^y=\text{N}-\text{OR}^w$;

15 R^y representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o $-\text{Y}$ -carbociclilo y R^w representa $-\text{O}-\text{R}^a$ en donde Q representa un enlace directo y R^a representa $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^x$, en donde R^x representa hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo o $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, o R^a representa $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ en donde uno de R^x y R^y representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro representa $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo o $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3-8}$ cicloalqueno, alquilo C_{1-6} o $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, o R^a representa $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{R}^y$;

20 en donde R^x y R^y representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o

R^y representa un $-\text{Y}$ -carbociclilo y R^w representa hidrógeno o R^w representa $-\text{Q}-\text{R}^a$ en donde Q representa un enlace directo y R^a representa alquilo C_{1-6} o $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^x$, en donde R^x representa hidrógeno, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo o $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, o R^a representa $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ en donde uno de R^x y R^y representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro representa $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo o $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3-8}$ cicloalqueno, alquilo C_{1-6} o $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, o R^a representa $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{R}^y$ en donde R^x y R^y representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , o R^w representa un grupo $\text{Y}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo en donde Y es un enlace directo o $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_n-$ en donde R^x y R^y representan hidrógeno; o

30 R^w representa a Z-heterociclilo group en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a por ejemplo grupos alquilo C_{1-6} , $-\text{O}-\text{R}^x$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^x$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-\text{N}-\text{CNHNH}_2$, en donde Z representan independientemente un enlace directo, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{CO}-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{NR}^x$ o $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_n-$ en donde R^x y R^y representan independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ; o

35 R^y representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o $-\text{Y}$ -carbociclilo y R^w representa un grupo $\text{Y}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo en donde Y es un enlace directo o $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_n-$ en donde R^x y R^y representan hidrógeno, o R^w representa un grupo Z-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a por ejemplo alquilo C_{1-6} , $-\text{O}-\text{R}^x$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^x$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-\text{N}-\text{CNHNH}_2$, en donde Z representan independientemente un enlace directo, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{CO}-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{NR}^x$ o $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_n-$ en donde R^x y R^y representan independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ; o

$(\text{CH}_2)_s\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-\text{N}-\text{CNHNNH}_2$, en donde Z representa independientemente un enlace directo, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{CO}-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{NR}^x$ o $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_n-$ en donde R^x y R^y representan independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ;

m y n representan independientemente un entero de 1-3;

s y t representan independientemente un entero de 0-3;

- 5 o una sal, tautómero, N-óxido o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización R^a representa $-\text{OR}^x$ en donde R^x representa alquilo C_{2-4} o cicloalquilo C_{3-4} , por ejemplo $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

En una realización R^y representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o $-\text{CH}_2-$ C_{3-8} cicloalquilo por ejemplo $-\text{CH}_2-$ ciclopropilo.

- 10 Se divulgan compuestos seleccionados de los Ejemplos 1-1 a 1-63. También se divulgan compuestos seleccionados de 1-21 y 1-50, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-1 a 1-20, 1-24, 1-27 a 1-40 y 1-42 a 1-63. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto del Ejemplo 1-50, o una sal, tautómero, N-óxido o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Se divulgan compuestos seleccionados de los Ejemplos 1-1 a 1-67. También se divulgan compuestos seleccionados de 1-21 y 1-50, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos..

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-1 a 1-20, 1-24, 1-27 a 1-40 y 1-42 a 1-67. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto del Ejemplo 1-50, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos..

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

1-(3-{7-[(3-Morfolin-4-il-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

1-[3-(7-{[2-(2-Metoxi-etoxi)-etoxiimino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;

1-(3-{7-[(2-Metoxi-etoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

1-(3-{7-[(2-Hidroxi-etoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

- 25 1-(3-{7-[(3-Ciclopropilamino-2-hidroxi-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

1-[3-(7-{[2-Hidroxi-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propoxiimino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

- 30 1-[3-(7-{(2-Metoxi-etil)-metil-amino)-etoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

1-(3-{7-[(Piridin-4-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

1-[3-(7-{[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxiimino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;

1-(3-{7-[(Pirimidin-2-iloxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

- 35 1-[3-(7-{[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propoxiimino]-metil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea;

1-(3-{7-[(3-Metil-3H-imidazol-4-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea;

1-(3-{7-[(Piridin-2-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

- 1-(3-{7-[(5-Cloro-tiofen-2-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 1-(3-{7-[(2-Metil-tiazol-4-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 1-[3-(7-[(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-propoxiimino]-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro- etil)-urea;
- 5 1-(3-{7-[(3-Pirrolidin-1-il-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-[(3-(4-Metoxi-piperidin-1-il)-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 1-[3-(7-[(3-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro- etil)-urea;
- 10 1-[3-(7-[(2-[1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-il]-etoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-[(2-[1-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-etoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-[1-(2-Hidroxi-etoxiimino-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 15 1-[3-(7-[1-(3-Morfolin-4-il-propoxiimino-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-(3-{7-[(2-Piperidin-4-il-etoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-(3-{7-[(2-Dimetilamino-etoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-[(2-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-etoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo)- 3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 20 1-[3-(7-[(2-[(2-Hidroxi-etil)-metil-amino]-etoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-[(3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 25 1-[3-(7-[(3-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- dimetilamida de ácido 4-{3-[1-(3-{3-(2,2,2-Trifluoro-etil)-ureido]-fenilo)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-met-(E)-ilidenoaminoxi]-propil}- piperazin-1-sulfónico;
- 1-[3-(7-(Ciclopropilmetoxiimino)-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 30 1-(3-{7-[(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 1-(3-{7-[(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 1-(3-{7-[(5-tert-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro- etil)-urea;
- 35 1-(3-{7-[(Piridin-3-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-(3-{7-[(Furan-2-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-[1-(2-Metoxi-etoxiimino)-etil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

- 1-(3-{7-[(1-Metil-piperidin-4-iloxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-[[2-(2-Metoxi-etilamino)-etoxiimino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 1-[3-(7-[[2-(2-Metanosulfonil-etilamino)-etoxiimino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 5 1-[3-(7-[[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propoxiimino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro- etil)-urea;
- 1-(3-{7-[(2-Amino-tiazol-4-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 1-[3-(7-{Ciclopropil-metoxiimino-metil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-{Ciclopropil-hidroxiimino-metil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 10 1-(3-{7-[(5-Metil-isoxazol-3-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 1-[3-(7-{1-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxiimino]-etil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 1-[3-(7-{1-[3-Hidroxi-propoxiimino]-etil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-(3-{7-[(3-Hidroxi-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-{Ciclobutil-metoxiimino-metil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 15 1-[3-(7-{Ciclobutil-hidroxiimino-metil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-{2-Ciclopropil-1-metoxiimino-etil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-{2-Ciclopropil-1-hidroxiimino-etil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-(3-{7-[(2-Guanidino-tiazol-4-ilmetoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- 20 1-[3-(7-[(3-[4-(2-Ciano-etil)-piperazin-1-il]-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-{Ciclopropil-hidroxiimino-metil}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-isopropoxi-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- y
- 25 1-[3-(7-{Ciclopropil-[2-hidroxi-etoxiimino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea.
- En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de:
- 1-[3-(7-{Ciclopropil-[(E)-2-hidroxi-etoxiimino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-isopropoxi-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 30 1-[3-(7-{Ciclopropil-[(Z)₂-hidroxi-etoxiimino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-isopropoxi-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;
- 1-[3-(7-{Ciclopropil-[(Z)-hidroxiimino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-isopropoxi-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea;
- y 1-[3-(7-{Ciclopropil-[(E)-hidroxiimino]-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-isopropoxi-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)- urea.
- 35 En la especificación, las referencias a la fórmula (I) incluyen fórmulas tales como (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) y subgrupos, ejemplos o realizaciones de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id), a menos que el contexto lo indique de otro modo.

Así, por ejemplo la referencias a, entre otros, usos terapéuticos, formulaciones y procesos farmacéuticos para hacer compuestos, donde ellos se refieren a la fórmula (I), deben tomarse también como referidos a las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id), y subgrupos, ejemplos o realizaciones de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id).

5 Similarmente, donde se dan preferencias, realizaciones y ejemplos para compuestos de la fórmula (I), ellos son aplicables también a fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id), y subgrupos, ejemplos o realizaciones de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id), a menos que el contexto lo requiera de otro modo.

Métodos para la preparación de compuestos de la fórmula (I)

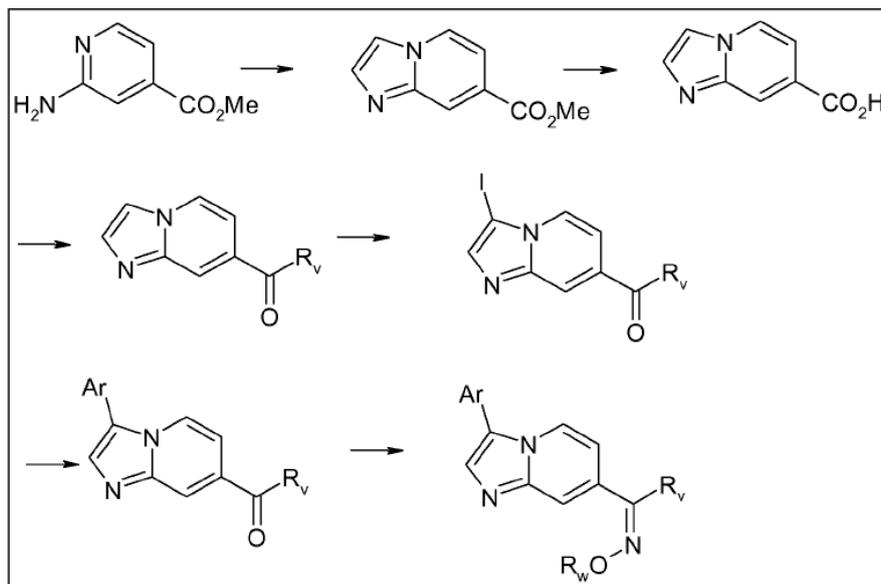
10 En esta sección como en todas las otras secciones de esta solicitud, a menos que el contexto lo indique de otro modo, las referencias a la fórmula (I) incluyen también todos los otros subgrupos y ejemplos de ellos como se define aquí.

15 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos por la persona experta. Las oximas pueden sintetizarse a partir de cetonas y aldehídos usando reactivos conocidos. Un intermediario aldehído se puede convertir a la aldoxima o un intermediario de cetona se puede convertir en la cetoxima usando clorhidrato de hidroxilamina en un solvente prótico, por ejemplo, etanol, en presencia de una base, por ejemplo, piridina. El compuesto oxima entonces puede ser entonces alquilado según se requiera usando un electrófilo apropiado en presencia de una base (por ejemplo carbonato de cesio o hidróxido de potasio) y un solvente (por ejemplo DMSO o etanol). Electrófilos apropiados incluyen haluros, por ejemplo, 2-bromo etanol -, o usando un alcohol apropiadamente activado (por ejemplo piridin-3-ilmetil éster de ácido metanosulfónico,), o un compuesto de carbonilo alfa-beta insaturado (por ejemplo 1,1-dimetiletil éster de ácido 2-propenoico). Alternativamente, el compuesto puede ser alquilado con los grupos de enlace adecuados, por ejemplo, 1-bromo-2-cloro-etano usando carbonato de cesio en DMSO y luego se hace reaccionar para formar el sustituyente deseado. Alternativamente, el compuesto puede ser alquilado con los grupos de enlace adecuadamente protegidos que luego se pueden convertir en el grupo R² deseado. Por ejemplo el compuesto bromoalcoxilano protegido tal como (2-bromoetoxi)(tert-butil)dimetilsilano, una haloalquilamina protegida por Boc o el compuesto de N-alcoxibencilamina se puede hacer reaccionar con el compuesto hidroxilimino en presencia de una base (por ejemplo carbonato de cesio) y un solvente (por ejemplo, DMSO). Luego se retira el grupo protector, por ejemplo el grupo silano se puede eliminar con ácido, por ejemplo ácido acético.

30 El intermediario aldehído en THF seco también se puede convertir a una cetona usando reactivo de Grignard, por ejemplo, bromuro de ciclopropilmagnesio bajo una atmósfera inerte y luego la oxidación, por ejemplo, usando óxido de manganeso. Por ejemplo, para imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxaldehído en THF de solvente aprótico se puede agregar bromuro de metilmagnesio en dietiléter bajo una atmósfera inerte, y el compuesto hidroxilo resultante puede ser oxidado a la cetona de metilo.

35 Además, los compuestos de la fórmula (I) pueden prearse fácilmente por químicas de acoplamiento mediadas por paladio, entre compuestos aromáticos de cloro, bromo, yodo, o pseudohalógenos, tales como un trifluorometanosulfonato (triflato) o compuestos de tosilato, y ácidos borónicos aromáticos o derivados de estannano. En particular, la química de acoplamiento de Suzuki es ampliamente aplicable a la síntesis de estos compuestos. La reacción de Suzuki puede ser llevada a cabo bajo condiciones típicas en presencia de un catalizador de paladio tal como bis(tri-t-butilfosfina)paladio, tetrakis-(trifenilfosfina)paladio o un catalizador cíclico de paladio (por ejemplo el catalizador cíclico de paladio descrito en Bedford, R. B. y Cazin, C.S.J. (2001) Chem. Commun., 1540-1541) y una base (por ejemplo un carbonato tal como carbonato de potasio), como se discute en más detalle abajo. La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente polar, por ejemplo un sistema solvente acuoso, que incluye etanol acuoso, o un éter tal como dimetoxietano o dioxano, y la mezcla de reacción es sometida típicamente a calentamiento, por ejemplo a una temperatura de 80 °C o más, por ejemplo una temperatura por encima de 100 °C.

45 Como se ilustra en el esquema 1A, el núcleo de imidazo[1,2-a]piridina puede ser sintetizado a partir de materiales de partida comercialmente disponibles como se delinea abajo, para dar un anillo disustituido en 3,7.



Esquema 1A

El metil éster de ácido 2-aminoisonicotínico en un solvente y base apropiados puede ser ciclizado bajo reflujo con cloroacetaldehído para dar el anillo imidazopiridina.

5 Para la síntesis del grupo R^2 de los compuestos de fórmula (I) el éster carboxílico se convierte en la cetona. Las cetonas, pueden ser sintetizadas a partir del correspondiente ácido carboxílico vía el ácido N,O-dimetilhidroxámico (amida de Weinreb) o el intermediario de ácido N-metil,O-t-butil hidroxámico (amida tipo Weinreb) y subsecuente reacción con la reacción apropiada de Grignard (Labeeuw, O. et al Tetrahedron Lett 2004, 45 (38), 7107-7110.). La formación de derivado hasta la correspondiente amida de Weinreb usa clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, como se describe en L. De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, J. Org. Chem., 2001, 66, 2534-2537. La conversión de la amida de Weinreb estándar aromática hasta una metilcetona requiere metileno-trifenil-lambda*5*-fosfano en un solvente tal como tetrahydrofurano como se reporta en Murphy, J. A. et al Org Lett 2005, 7 (7), 1427-1429, o se puede lograr directamente usando alquilidientrifilfosforanos. Alternativamente esto se puede lograr por etapas mediante la adición de un reactivo de Grignard (Labeeuw, O. et. Al. Tetrahedron 2004, 45(38), 7107-7110) y por oxidación del alcohol resultante.

15 De modo alternativo, pueden prepararse cetonas a partir del cloruro usando acoplamiento de viniléter estaño (tipo Stille) con compuestos haloaromáticos o haloheteroaromáticos. Como un ejemplo, la acetilcetona puede ser preparada calentando tributil-(1-etoxivinil)-estannano, cloruro de litio y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) en un solvente tal como acetonitrilo o vía una reacción tipo Heck reportada en Mo, J. Angew Chem, Int Ed, 2006, 45(25), 4152.

20 Pueden prepararse también compuestos de cetona usando reacciones de acoplamiento cruzado, por ejemplo puede ejecutarse la reacción mediada por paladio (Tetrahedron Lett., 1997, 38 (11), 1927-1930) o mediada por cobre (Org. Lett., 2003, 5 (8), 1229-1231), con el cloruro de ácido apropiado con el apropiado compuesto de 7-cloroimidazopiridinilo.

25 El derivado de imidazo[1,2-a]piridina-7, por ejemplo, metil éster de ácido imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico o aldehído, en un solvente apropiado pueden ser luego yodados, por ejemplo usando N-yodosuccinimida a temperatura ambiente.

30 Puede añadirse entonces la funcionalidad apropiada en la posición halogenada, por ejemplo usando un rango de reacciones catalizadas por metales. En particular, ácidos borónicos, trifluoroboratos, o sus ésteres de boronato, con grupos funcionales apropiados, pueden reaccionar con los haluros de arilo. Esta transformación, conocida comúnmente como la reacción de Suzuki, ha sido revisada por Rossi et al (2004), Synthesis 15, 2419.

La reacción de Suzuki es llevada a cabo frecuentemente en mezclas de agua y solventes orgánicos. Ejemplos de solventes orgánicos adecuados incluyen tolueno, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, N-metil pirrolidiona, etanol, metanol y dimetilformamida. Típicamente, la mezcla de reacción es sometida a

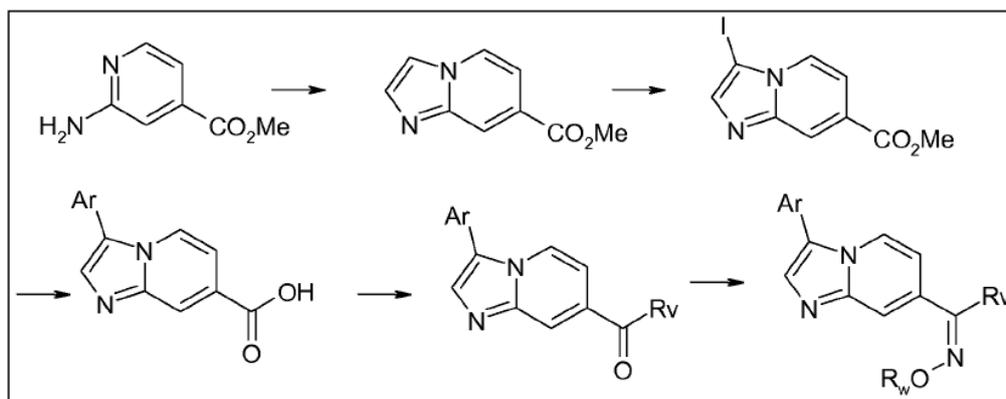
calentamiento, por ejemplo hasta una temperatura por encima de 100 °C. La reacción es llevada a cabo en presencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de potasio. Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis (triciclohexilfosfina) paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II), diclorobis(tri-*o*-toluillfosfina)paladio(II), complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilolil-paladio(II) y dinorbonilfosfina, complejo de cloruro de 2-(dimetilamino)ferrocen-1-il-paladio(II) y dinorbornilfosfina. En algunos casos pueden añadirse ligandos adicionales, para facilitar la reacción de acoplamiento. Ejemplos de ligandos adecuados incluyen tri-*t*-butilfosfina, 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo, trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, triciclohexilfosfina, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*n,n*-dimetilamino)-bifenilo, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, tri(2-furil)fosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimethoxibifenil y 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo.

Otros ejemplos de posibles introducciones de grupos funcionales catalizadas por metales en los haluros, son reacciones con reactivos de organo-estaño (la reacción de Stille), con reactivos de Grignard y reacción con nucleófilos de nitrógeno. Una revisión general, y referencias adicionales de estas transformaciones se presentan en 'Palladium Reagents and Catalysts' [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] y Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis [volumen 1, editado por Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

En particular, una reacción que puede ser utilizada es la reacción de tipo Buchwald-Hartwig (ver Review: J. F. Hartwig (1998), Angew. Chem. Int. Ed. 37, 2046-2067) que suministra un medio para síntesis catalizada por paladio de arilaminas. Los materiales de partida son haluros o pseudohaluros de arilo (por ejemplo triflatos) y aminas primarias o secundarias, en presencia de una base fuerte tal como *tert*-butóxido de sodio y un catalizador de paladio tal como tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (Pd₂(dba)₃), o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1'1'-binaftilo (BINAP).

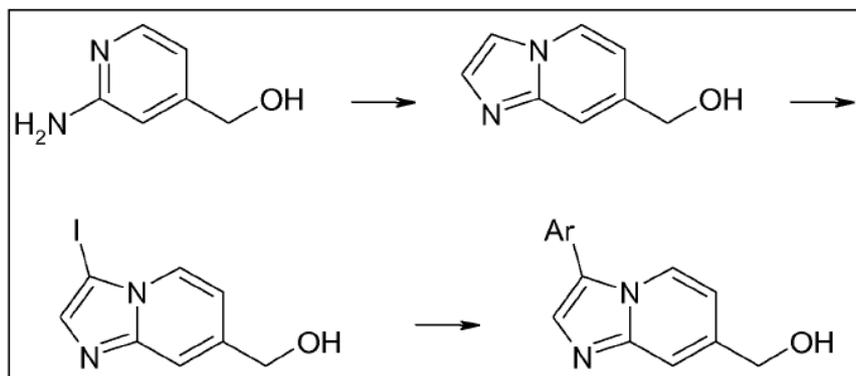
En particular, para la síntesis de compuestos de la fórmula (I) los haluros de arilo pueden reaccionar con ácido 3-aminobencenoborónico usando un catalizador de metal apropiado, por ejemplo cloruro de bis (trifenilfosfina)paladio(II) para formar el precursor amino para formaciones de enlace de amina secundaria.

Esta secuencia de reacciones delineada en el esquema 1A puede ser alternada como se delinea en el esquema 1B o 1C.



Esquema 1B

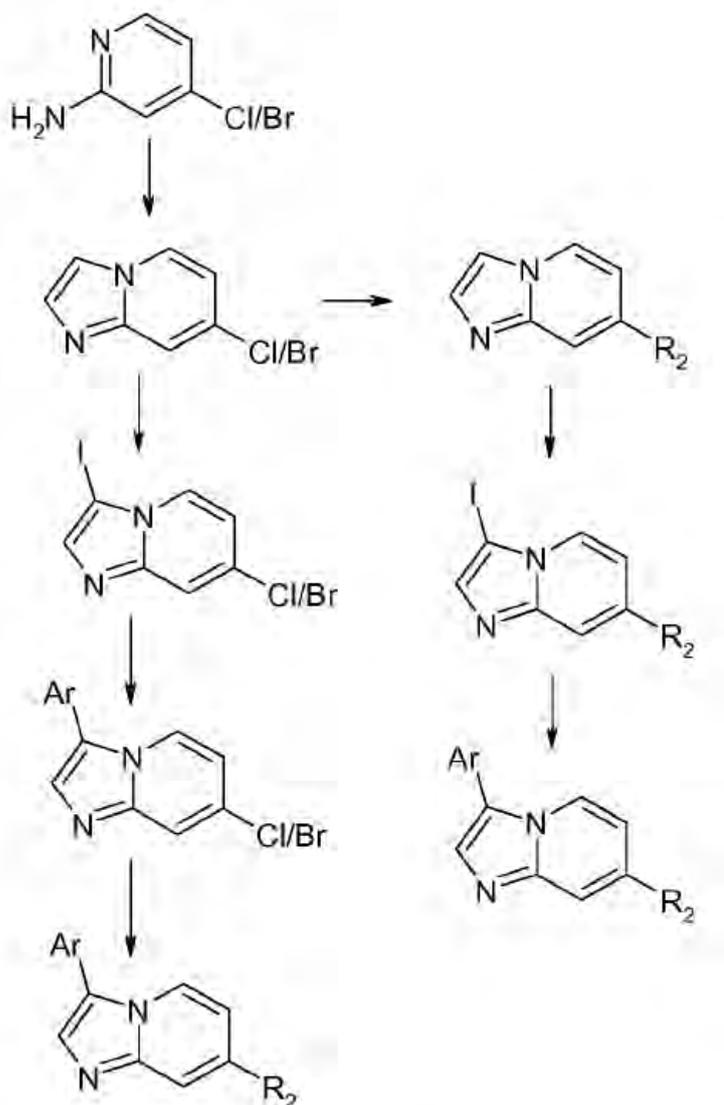
En el esquema 1B, se añade primero yodo al metiléster de ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxílico y se ejecuta la reacción de acoplamiento catalizada por metal, antes de la conversión del metiléster al grupo aldehído.



Esquema 1C

En el Esquema 1C, la imidazo[1,2-a]piridina-7-metanol puede sintetizarse directamente de la 4-hidroximetilpiridin-2-ilamina. La Imidazo[1,2-a]piridina-7-metanol también está disponible comercialmente. El compuesto metanol se puede yodar por ejemplo, utilizando N-yodosuccinimida, y luego se oxida por ejemplo usando óxido de manganeso, o viceversa. Este compuesto de yodo puede ser usado en la reacción de acoplamiento catalizada por metal. Alternativamente, el grupo de metanol se puede convertir primero en la cetona y luego sustitución de yodo por grupo aromático.

Como alternativa, el 4-cloro-piridin-2-ilamina o 4-bromo-piridin-2-ilamina en un solvente y base apropiados puede ciclizarse bajo reflujo con cloroacetaldehído para dar el anillo de 7-halo-imidazopiridina (como se muestra en el Esquema 2). La funcionalidad de halógeno en la posición 7 de la imidazo[1,2-a]piridina se puede convertir en una oxima por cualquiera de las dos rutas delineadas en el Esquema 2.



Esquema 2

El haluro puede convertirse en el ácido usando *n*-butil-litio o magnesio y subsecuente reacción del intermediario con un agente de carbonilación tal como CO₂ produce el ácido carboxílico para su uso como se describe aquí. Además, el haluro puede ser convertido usando monóxido de carbono y catalizador de paladio para dar el aldehído. El haluro también se puede convertir directamente al éster usando monóxido de carbono, catalizador de paladio y el alcohol apropiado. Esto puede entonces convertirse como se describe aquí.

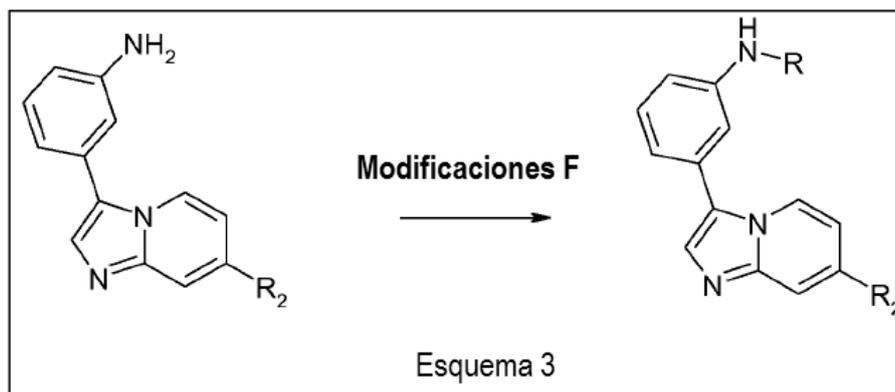
Otras conversiones de bromuros aromáticos hasta aldehídos aromáticos pueden tener lugar usando la síntesis de carbonilo de Stille (Stille, JACS, 1983, 105, 7175), o la síntesis de aldehído de Bodroux-Chichibabin descrita en Einhorn, J, Tetrahedron Lett., 1983, 27, 1791. El aldehído puede entonces ser oxidado hasta el ácido y convertido en una oxima, como se describe aquí.

2-amino-5-bromopiridinas polifuncionales o los bromuro aromáticos pueden ser convertidos hasta el aldehído vía formación de tipo Grignard y detención de la reacción con DMF (Misra, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14(11), 2973) o pueden ser convertidos hasta los ésteres de etilo vía carbonilación estándar con paladio en presencia de alcohol (Cheung, M. Heterocycles, 2001, 55, 1583).

De modo alternativo, la 4-metil-piridin-2-ilamina puede ser usada en la reacción de transformación en ciclo para dar el anillo 7-metil-imidazo[1,2-*a*]piridina, el cual alternativamente está disponible comercialmente. El metilo puede entonces ser oxidado hasta el aldehído usando la reacción de Etard o con el ácido carboxílico usando un agente

oxidante tal como permanganato. La reacción de Étard involucra la oxidación directa de un grupo metilo unido de modo aromático o heterocíclico a un aldehído, usando cloruro de cromo.

De modo alternativo, el etilimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato, el cual está disponible comercialmente, puede ser usado como el punto de partida para la conversión o adiciones de yodo y reacciones catalizadas por metal.



5

Puede accederse a un rango de compuestos de la fórmula (I) mediante uso de ácido 3-aminobenzoico en la reacción de Suzuki y subsiguiente formación del derivado. En particular, como se delinea en el esquema 3, La amina funcionalmente introducida puede ser usada para sintetizar por ejemplo sulfonilureas, sulfonamidas, ureas, amidas, aminas secundarias y carbamatos.

10 Puede prepararse un enlace amida mediante la reacción de un ácido carboxílico o un derivado reactivo del mismo y una amina bajo condiciones estándar de formación de amida.

La reacción de acoplamiento entre el ácido carboxílico y la amina es llevada a cabo preferiblemente en presencia de un reactivo del tipo usado comúnmente en la formación de enlaces péptido. Ejemplos de tales reactivos incluyen 1,3- dicianhidrido (DCC) (Sheehan et al, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-
15 dimetilaminopropil)-carbodiimida (denominada aquí bien sea como EDC o EDAC pero también conocida en la técnica como EDCI y WSCDI) (Sheehan et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525), agentes de acoplamiento a base de uronio tales como O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) u O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU) y agentes de acoplamiento a base de fosonio tales como 1-benzo-triazoliloxitris-(pirrolidino)fosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) (Castro et al, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento a base de carbodiimida son usados ventajosamente en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034). Los reactivos de acoplamiento preferidos incluyen TBTU, EDC (EDAC) o DCC en combinación con HOAt o HOBt.

25 La reacción de acoplamiento es llevada a cabo típicamente en un solvente no acuoso, no prótico tal como acetonitrilo, 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidina, o en un solvente acuoso opcionalmente junto con uno o más cosolventes miscibles. La reacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente o, donde los reactivos tienen menor reactividad (por ejemplo en el caso de anilinas pobres en electrones que soportan grupos que atraen electrones, tales como grupos sulfonamida), a una temperatura apropiadamente elevada. La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base que no interfiere, por
30 ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina o N, N-diisopropiletilamina.

Como una alternativa, puede usarse un derivado reactivo del ácido carboxílico, por ejemplo un anhídrido o un cloruro de ácido. La reacción con un derivado reactivo tal como un anhídrido, es ejecutada típicamente agitando la amina y el anhídrido a temperatura ambiente en presencia de una base tal como piridina.

35 Las aminas para el uso en la reacción pueden ser obtenidas a partir de fuentes comerciales o pueden ser preparadas por cualquiera de un gran número de métodos estándar de síntesis bien conocidos por aquellos diestros en la técnica, véase por ejemplo Advanced Organic Chemistry por Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons, 1992, y Organic Syntheses, volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995, y véase también los métodos descritos en la sección experimental abajo. Por ejemplo los apropiados compuestos nitro pueden ser reducidos para dar el correspondiente compuesto amino. La reducción puede ser llevada a cabo mediante métodos estándar tales como hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de paladio sobre carbono
40 en un solvente polar tal como etanol o dimetilformamida a temperatura ambiente. Como una alternativa, la reducción

puede ser efectuada usando un agente reductor tal como cloruro de estaño (II) en etanol, típicamente con calentamiento, por ejemplo a la temperatura de reflujo del solvente.

5 Las ureas pueden ser preparadas también usando métodos estándar. Por ejemplo, tales compuestos pueden ser preparados mediante reacción de un compuesto amino con un isocianato sustituido adecuado en un solvente polar tal como DMF. La reacción es llevada a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

10 De modo alternativo, las ureas de la fórmula (I) pueden ser preparadas por reacción de una amina con una amina sustituida apropiadamente, en presencia de carbonil diimidazol (CDI). La reacción es llevada a cabo típicamente en un solvente polar tal como THF, con calentamiento (por ejemplo usando un calentador de microondas) a una temperatura de hasta aproximadamente 150 °C. En vez de usar CDI, el acoplamiento de las dos aminas para formar la urea puede ser efectuado usando trifosgeno (bis(triclorometil) carbonato) en presencia de una base no interferente tal como trietilamina, en un solvente tal como diclorometano a temperatura ambiente o por debajo. Como una alternativa adicional a CDI, puede usarse fosgeno en lugar de trifosgeno.

15 Adicionalmente, los compuestos amida o urea, puede sintetizarse por uso de un ácido borónico sustituido apropiado por ejemplo 1-metil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-urea o pinacol éster de ácido 3-metoxi-5-nitro-fenil borónico en la reacción de Suzuki, con una imidazo[1,2-a]pirimidina sustituida apropiadamente. Estos pueden ser sintetizados como se describe aquí.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un carbamato pueden ser hechos usando métodos estándar para la síntesis de carbamatos, por ejemplo por reacción de un compuesto amino con un derivado de cloroformiato de la fórmula $R^1-OC(O)-Cl$ bajo condiciones bien conocidas por la persona entrenada.

20 Pueden prepararse compuestos de la fórmula (I) que contienen una sulfonamida a partir de compuestos amino, mediante métodos estándar para la formación de sulfonamidas. Por ejemplo, puede reaccionar un compuesto de amina con cloruros de sulfonilo de la fórmula R^1SO_2Cl o anhídrido de la fórmula $(R^1SO_2)_2O$. La reacción es llevada a cabo típicamente en un solvente aprótico tal como acetonitrilo o un hidrocarburo clorado (por ejemplo diclorometano) en presencia de una base no interferente como una amina terciaria (por ejemplo trietilamina o diisopropiletil amina o piridina). Alternativamente, donde la base es un líquido, por ejemplo piridina, la base en sí misma puede ser usada como el solvente para la reacción.

Pueden prepararse sulfonilureas a partir del compuesto amina por reacción en un solvente aprótico adecuado, tal como THF, con una base por ejemplo trietilamina, y el cloruro de sulfamoilo apropiadamente sustituido.

30 Otros compuestos de la fórmula (I) que incluyen ejemplos alternativos de R^1 tales como tioureas, tioamidas, tiocarbamatos por ejemplo tiocarbamatos sustituidos en O o tiocarbamatos sustituidos en S, ditiocarbamatos, amidinas, y guanidinas, pueden ser sintetizados a partir del compuesto intermedio amina usando un rango de interconversiones de grupos funcionales bien conocidas, como se describe en *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4a edición, John Wiley & Sons, 1992.

35 Las aminas primarias pueden ser preparadas alternativamente por reducción del correspondiente compuesto nitro, bajo condiciones estándar. La reducción o de ser efectuada, por ejemplo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un solvente polar tal como etanol o dimetilformamida, a temperatura ambiente.

40 Los materiales de partida y reactivos apropiados para estas reacciones pueden ser obtenidos comercialmente o por cualquiera de un gran número de métodos de síntesis bien conocidos por aquellos diestros en la técnica, por ejemplo ver *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4a edición, John Wiley & Sons, 1992, y *Organic Syntheses*, volúmenes 1-8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995, y ver también los métodos descritos en la sección experimental abajo. Por ejemplo, está disponible comercialmente un rango de materiales de partida de anilina y amino piridina con los grupos funcionales adecuados, y catalizadores metálicos.

45 Muchos boronatos, por ejemplo ácidos borónicos, sus ésteres o trifluoroboratos, adecuados para el uso en preparación de compuestos de la invención, están comercialmente disponibles, por ejemplo de Boron Molecular Limited de Noble Park, Australia, o de Combi-Blocks Inc. de San Diego, EEUU. Donde no están comercialmente disponibles los boronatos apropiadamente sustituidos, ellos pueden ser preparados por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en el artículo de revisión por Miyaura, N. y Suzuki, A. (1995) *Chem. Rev.* 95, 2457. Así, los boronatos pueden ser preparados mediante reacción del correspondiente compuesto de bromo con un alquililitio tal como butillitio y luego reacción con un éster de borato por ejemplo $(iPrO)_3B$. La reacción es llevada a cabo típicamente en un solvente polar seco tal como tetrahidrofurano a una temperatura reducida (por ejemplo -78 °C). Los ésteres de boronato (por ejemplo un pinacolatoboronato) pueden ser preparados también a partir de un compuesto de bromo por reacción con un éster de diboronato tal como bis(pinacolato) de diboro en presencia de

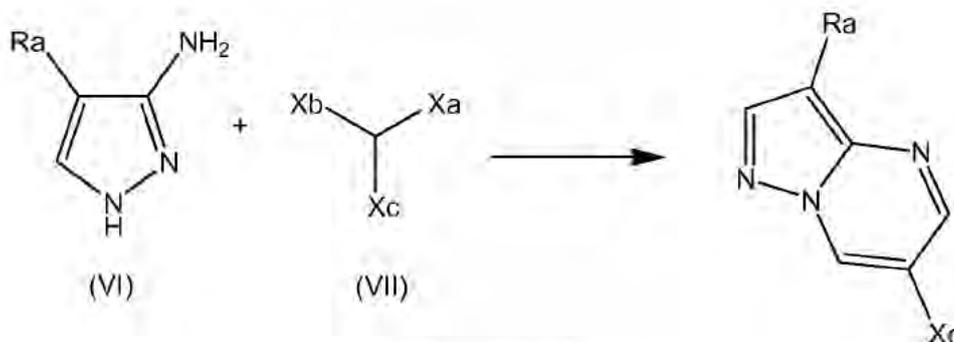
una fosfina tal como triclorohexil-fosfina y un reactivo de paladio (0) tal como tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0). La formación de los ésteres de boronato es llevada a cabo típicamente en un solvente polar aprótico seco tal como dioxano o DMSO con calentamiento a una temperatura de hasta 100 °C, por ejemplo alrededor de 80 °C. Los derivados de ésteres de boronato resultantes pueden, si se desea, ser hidrolizados para dar el correspondiente ácido borónico o convertidos en el trifluoroborato.

Todas las reacciones descritas arriba pueden ser usadas para introducir grupos funcionales de modo alternativo con patrones heterocíclicos de la fórmula (I), cuya síntesis es delineada abajo.

Una vez sintetizados, puede usarse un rango de conversiones de grupo funcional sobre los compuestos sustituidos de imidazopiridina para producir compuestos adicionales de la fórmula (I). Por ejemplo, pueden usarse algunas de las siguientes reacciones hidrogenación, hidrólisis, desprotección y oxidación, para convertir un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto alternativo de la fórmula (I).

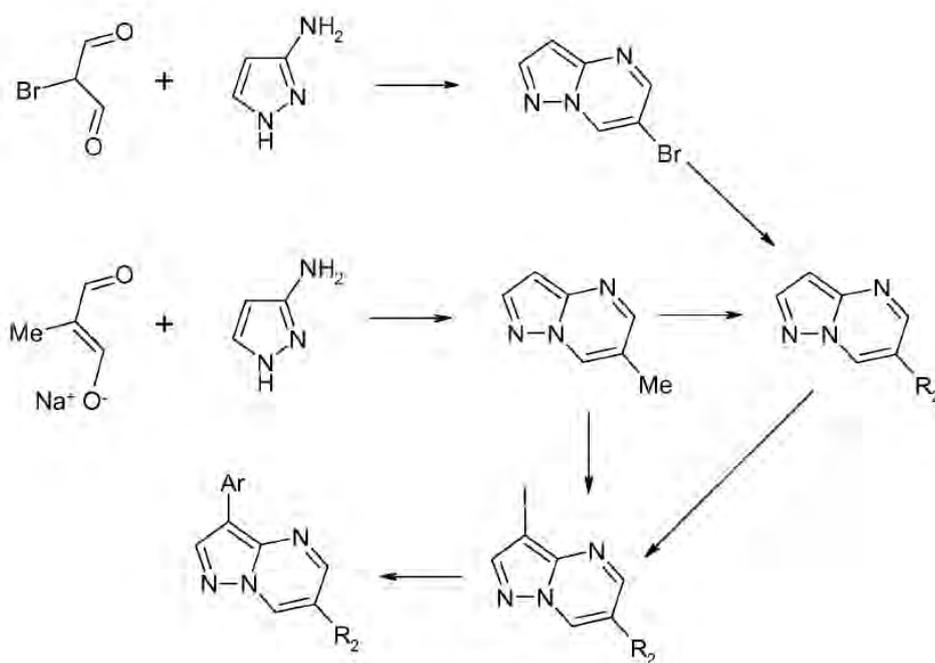
Pirazolo [1,5-a] pirimidinas

El patrón de pirazolo [1,5-a]pirimidina puede ser sintetizado a partir de los aminopirazoles (VI) y fragmentos (VII) apropiadamente sustituidos, como se muestra en el esquema 5A, donde R^a puede ser hidrógeno o A-R¹. Esto puede ocurrir por un proceso de un paso o dos pasos, donde X_a y X_b son carbonos electrofílicos (es decir carbonilo, carbonilo enmascarado, es decir acetal, enamina, alquenos o alquinos conjugados) (Perkin I, J.C.S. (1979), 3085–3094). X_c es un sustituyente apropiado, bien sea un grupo R₂ o grupos tales como halógeno o pseudohalógenos o metilo, que permitirán a la reacción introducir R₂ como se describe aquí. La transformación en cíclicos de los pirazoles (VI) con un derivado de 1,3-dicarbonilo apropiadamente sustituido libre o enmascarado puede ser usada para preparar pirazolo [1,5-a]pirimidinas sustituidas. La transformación en cíclica ocurre típicamente en un solvente alcohol o en tolueno o en ácido acético, y pueden estar presentes aditivos tales como piperidina, etóxido de sodio, HCl, AcOH, pTsOH, o ZnCl₂ (J. Med. Chem. (2001), 44 (3), 350–361; Bull. Korean Chem. Soc. (2002), 23 (4), 610–612; Australian Journal of Chemistry (1985), 38(1), 221–30).



Esquema 5A

Un esquema particular de síntesis para la preparación de pirazolo[1,5-a]pirimidinas disustituidas es delineado en el esquema 5B. El anillo de pirazolopirimidina es formado por reacción de un malonaldehído sustituido como fragmento VII con aminopirazoles. El malonaldehído sustituido puede ser sustituido con metilo, o con un grupo funcional latente por ejemplo un halógeno como en 2-bromo-malonaldehído, lo cual permite la posterior formación del derivado en esta posición como en el esquema mostrado abajo, usando las reacciones delineadas aquí.



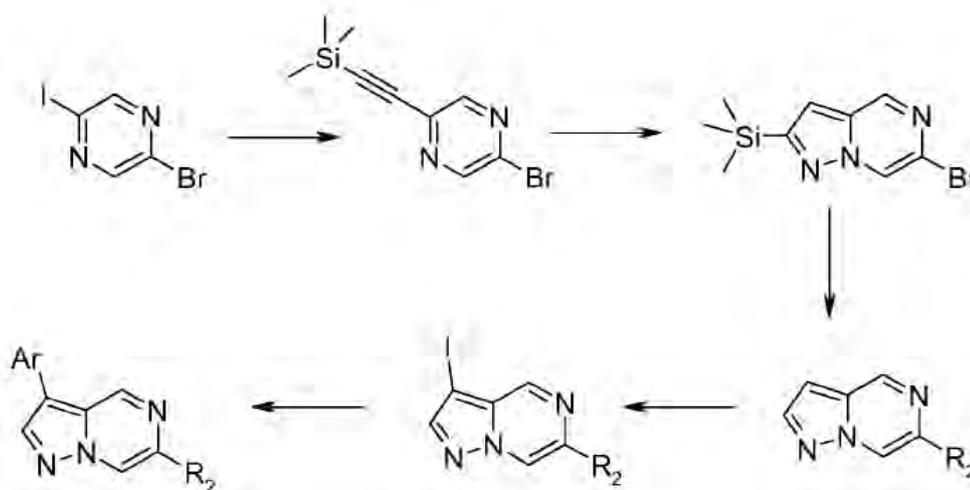
Esquema 5B

5 En la reacción de formación de ciclo, el malonaldehído en solvente es añadido a 3-aminopirazol seguido por un ácido, por ejemplo ácido acético glacial. Los reactivos son entonces transformados en ciclo por calentamiento bajo reflujo. El compuesto de la fórmula (I) puede ser sintetizado entonces usando el proceso oxidativo de acoplamiento delineado aquí.

10 Los compuestos de la fórmula (VI) y (VII) son compuestos conocidos o pueden ser preparados por analogía con métodos conocidos. Muchos pirazoles de la fórmula (VI) están disponibles comercialmente. De modo alternativo, ellos pueden ser obtenidos de métodos conocidos por ejemplo de cetonas en un proceso descrito en EP308020 (Merck), o los métodos discutidos por Schmidt en *Helv. Chim. Acta.* (1956), 39, 986-991 y *Helv. Chim. Acta.* (1958), 41, 1052-1060 o por conversión de los pirazoles de la fórmula (VI) o el compuesto de la fórmula (I) donde R^a es hidrógeno, halógeno, nitro, éster, o amida hasta el grupo funcional R¹ deseado, por métodos estándar conocidos por una persona diestra en la técnica. Por ejemplo, donde R¹ es halógeno, podrían ejecutarse reacciones de acoplamiento con química de estaño o paladio, como se describe aquí.

15 De modo alternativo, el ácido pirazolo [1,5-a] pirimidina-6-carboxílico o aldehído están comercialmente disponibles y pueden ser usados en las reacciones descritas aquí para sintetizar pirazolo[1,5-a]pirimidinas disustituidas.

Pirazolo[1,5-a]pirazinas



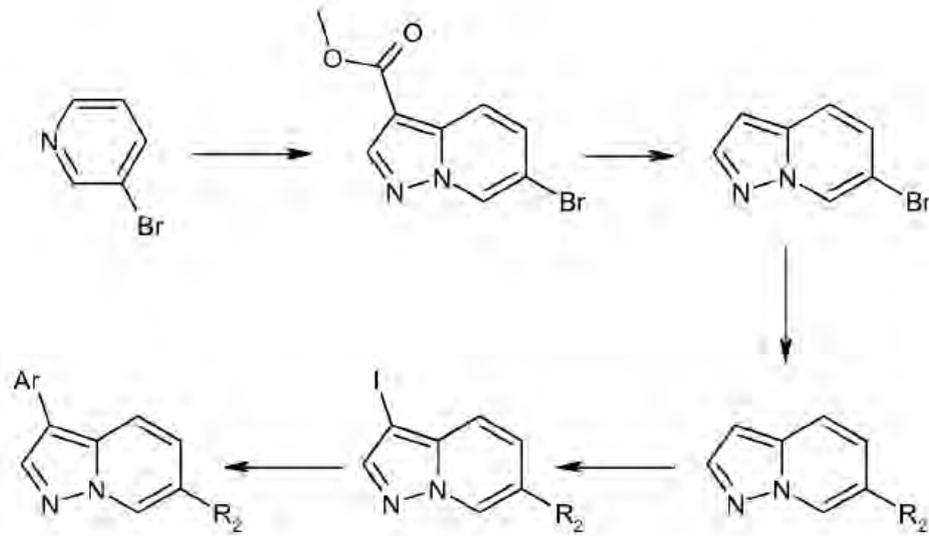
Esquema 6

5 Reacción de una mezcla de 2-bromo-5-yodo-pirazina y yoduro de cobre (I) bajo condiciones inertes en un solvente y base apropiados, por ejemplo DMF/Et₃N con etinil-trimetil-silano usando un catalizador de paladio por ejemplo Pd(PPh₃)₄ a temperatura ambiente, da 2-bromo-5-trimetilsilanoetil-pirazina. Este material puede ser usado sin purificación adicional y reaccionar para formar 6-bromo-2-trimetilsilanil-pirazolo[1,5-a]pirazina usando O-(mesitilensulfonil)hidroxilamina para formar el producto de adición N-amino. Este puede ser entonces transformado en ciclo mediante reacción con base, por ejemplo K₂CO₃, para formar núcleo de pirazolopirazina (esquema 6).

10 Los grupos apropiados pueden ser entonces introducidos mediante halogenación y reacción del grupo funcional latente en las reacciones catalizadas por metal y las conversiones en amida en las otras posiciones, como se describe aquí.

Pirazolo [1,5-a]piridinas

15 O-(mesitilensulfonil)hidroxilamina reacciona con piridina sustituida en 3 bajo condiciones inertes para formar la N-aminopiridina, la cual puede ser usada sin purificación adicional (esquema 7). La transformación en ciclo del producto de adición en N usando base (K₂CO₃) y 2-bencenosulfonil-3-dimetilamino-acrilato de metilo en una atmósfera inerte da el éster de ácido 3-carboxílico de pirazolo[1,5-a]piridina. El éster carboxílico puede ser removido por ejemplo por saponificación usando hidróxido de sodio para formar el ácido y entonces descarboxilación en ácido polifosfórico. El bromuro puede entonces ser convertido en el grupo R² deseado usando los métodos descritos aquí.

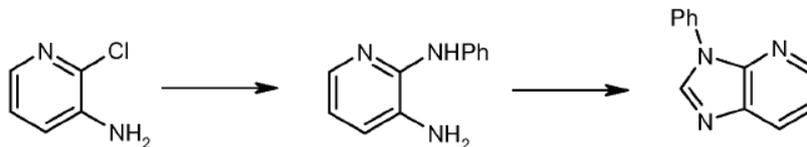


Esquema 7

La introducción de yodo con N-yodosuccinimida y reacción catalizada con metal de haluros de arilo, puede ser usada para introducir los grupos funcionales requeridos como se delinea aquí.

Imidazo[4,5-b]piridinas

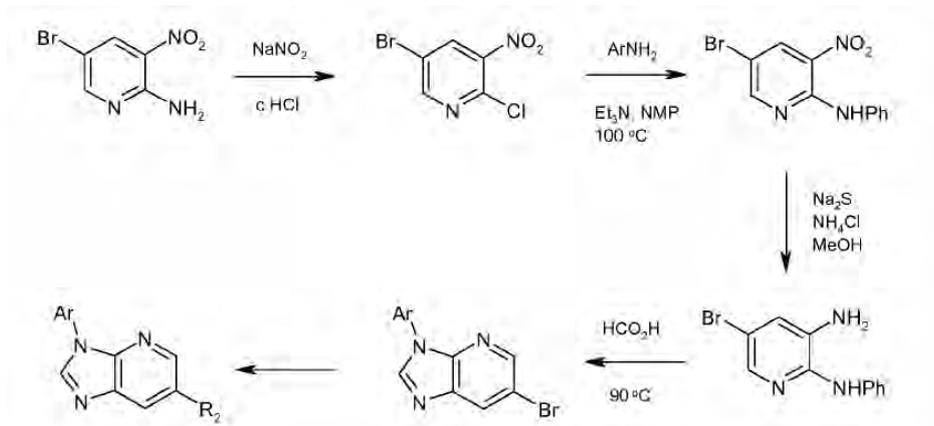
- 5 Puede construirse un sistema de anillo imidazo[4,5-b]piridina mediante reacción de una anilina con 2-cloro-3-amino piridina como se describe en J. Heterocyclic Chemistry (1983), 20(5), 1339 (esquema 8).



Esquema 8

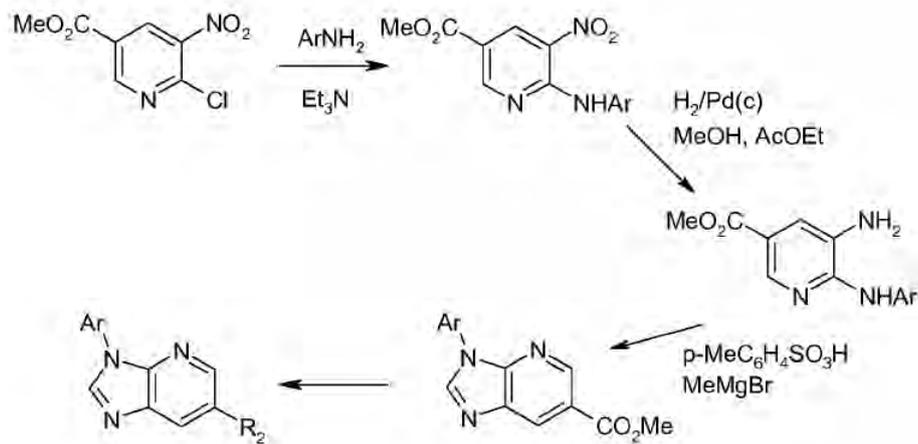
Se apreciará que al anillo bicíclico resultante en el esquema 8 pueden introducirse grupos funcionales mediante halogenación o introducción de grupos alquilo y convertirse a R² como se describe aquí.

- 10 Podría prepararse un producto intermedio con más grupos funcionales, por ejemplo como se delinea en el esquema 9A con base en los métodos descritos en US 06723735.



Esquema 9A

Como se describe aquí, los haluro de arilo similares a los mostrados arriba pueden soportar un rango de reacciones catalizadas por metal, para generar los compuestos requeridos de la fórmula (I).

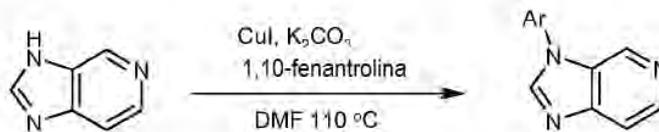


Esquema 9B

- 5 De modo alternativo, ellos podrían ser sintetizados como se delinea arriba en el esquema 9B.

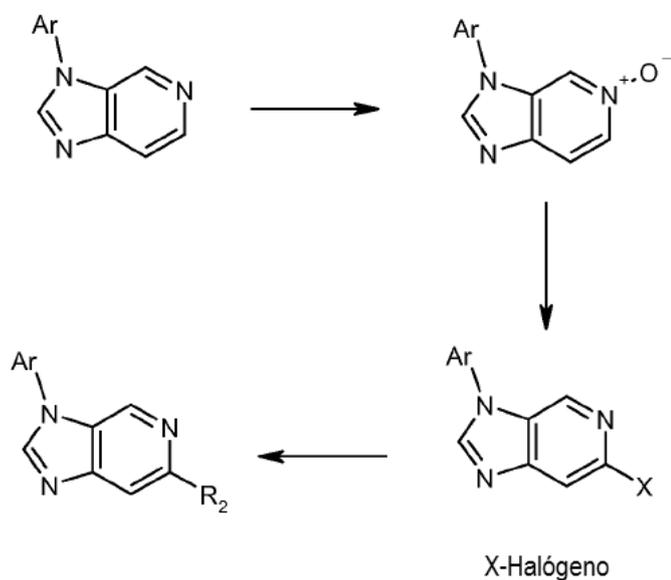
Imidazo[4,5-c]piridinas

Puede construirse un sistema de anillo 3-aryl-3H-imidazo[4,5-c]piridina por reacción de 3H-imidazo[4,5-c]piridina con un yoduro de arilo como se discute en Biorg. Med. Chem. Lett. (2004), 14, 5263 (esquema 10).



Esquema 10

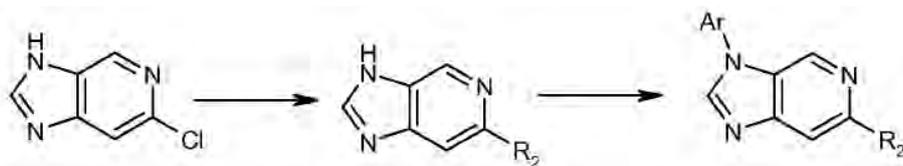
Se reporta que los productos regioisoméricos pueden ser separados por cromatografía. Abajo se ilustra una posible ruta para elaborar adicionalmente este material para dar el patrón deseado de sustitución (esquema 11).



Esquema 11

- 5 Podría usarse la reacción con un agente oxidante, tal como ácido 3-cloro perbenzoico, para preparar el N-óxido que puede ser reorganizado hasta la 3H-imidazo [4,5-c]piridina disustituida, con varios reactivos por ejemplo POCl_3 , SOCl_2 . Los productos regioisoméricos podrían ser entonces separados por cromatografía. El desplazamiento del halógeno con cianuro de potasio en DMSO o reacción con paladio y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13 (9), 1591), produce el nitrilo que puede ser convertido al ácido, como se delineó previamente.

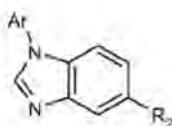
- 10 En el esquema 12 se muestra una estrategia alternativa. La síntesis de 6-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina es descrita en J. Heterocyclic Chem (1965), 2(2), 196-201. El grupo cloro puede ser convertido como se delineó aquí. La elaboración subsiguiente hasta los compuestos N-arilo podría ser entonces lograda de acuerdo con las condiciones mostradas en el esquema 10.



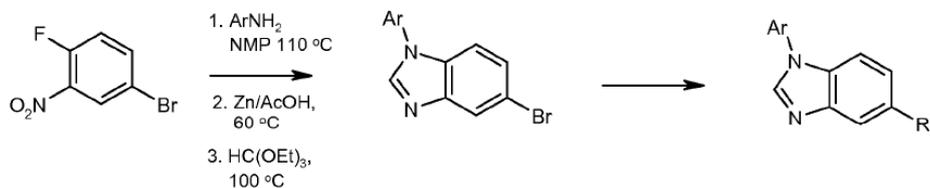
Esquema 12

1,5-Diaril-1H-bencimidazol

15



En Bioorg. Med. Chem. Lett. (2003), 13, 2485–2488 se reporta una síntesis de 1,5–diaril–1 H–bencimidazoles (esquema 13).



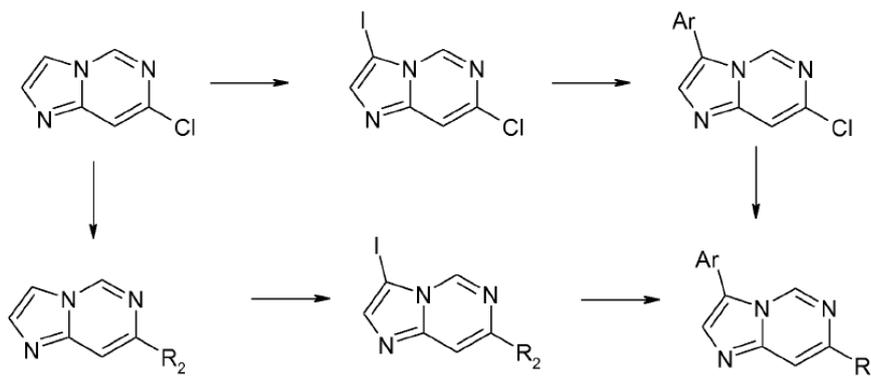
Esquema 13

- 5 El desplazamiento del flúor de 4–bromo–1–fluoro–2–nitro–benceno con una anilina apropiada, seguido por reducción y formación de ciclo con trietilortoformiato da el bromo–bencimidazol con el patrón deseado de sustitución. El producto puede ser elaborado adicionalmente por reacción del bromuro como se describe aquí, para dar bencimidazoles disustituídos en 1,5.

Los bencimidazoles disustituídos en 1,5 pueden ser sintetizados usando química análoga a la descrita en el esquema 11.

10 Imidazo[1,2–c]pirimidinas

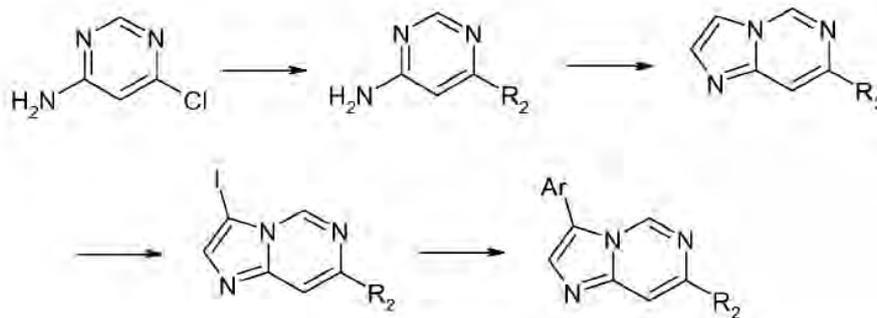
Pueden prepararse imidazo[1,2–c]pirimidinas disustituídas, como se delinea en el esquema 14.



Esquema 14

- 15 Esto inicia desde 7–cloro–imidazo [1,2–c]pirimidina, cuya síntesis ha sido descrita en Yanai et al, Heterocyclic compounds. XVIII. Synthesis of imidazo[1,2–c]–pirimidina derivatives, Yakugaku Zasshi (1974), 94(12), 1503–14. Este material puede ser elaborado adicionalmente usando cualquiera de las reacciones descritas arriba.

Donde la posición 3 es un grupo arilo o heteroarilo, el grupo SNAr puede ser reemplazado con una reacción cruzada de acoplamiento estándar con paladio, usando químicas similares a las descritas aquí (esquema 16).



Esquema 16

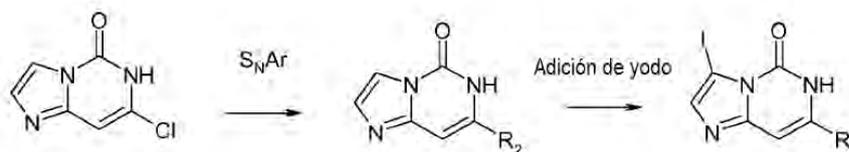
De modo alternativo, la 6-cloropirimid-4-ilamina puede reaccionar para formar el sistema de anillo bicíclico y entonces convertir el cloro al grupo R_2 .

De modo alternativo, el ácido 6-amino-pirimidina-4-carboxílico puede ser usado como el material de partida.

5 Imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona

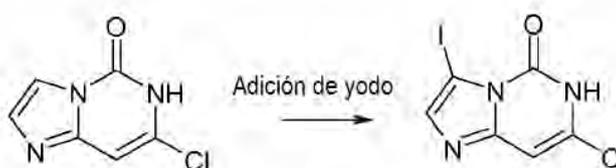
Las imidazo[1,2-c]pirimidin-5-onas disustituidas en 3,7 pueden ser preparadas a partir de la 7-cloro-6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona (número CAS 56817-09-5) cuya síntesis es descrita en Maggiali et al (1982), *Acta Naturalia de l'Ateneo Parmense*, 18(3), 93-101 y Bartholomew et al (1975) *Journal of Organic Chemistry*, 40(25), 3708-13.

- 10 La 7-cloro-6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona puede ser transformada en el derivado usando reacciones de sustitución nucleofílica tales como S_NAr , para añadir grupos funcionales en la posición 7 (esquema 17). La reacción S_NAr puede ser ejecutada usando cianuro de potasio, y luego conversión a la amida. A este compuesto se le introduce entonces yodo como se describe arriba, antes de la introducción adicional de grupos funcionales usando la reacción de Suzuki.



Esquema 17

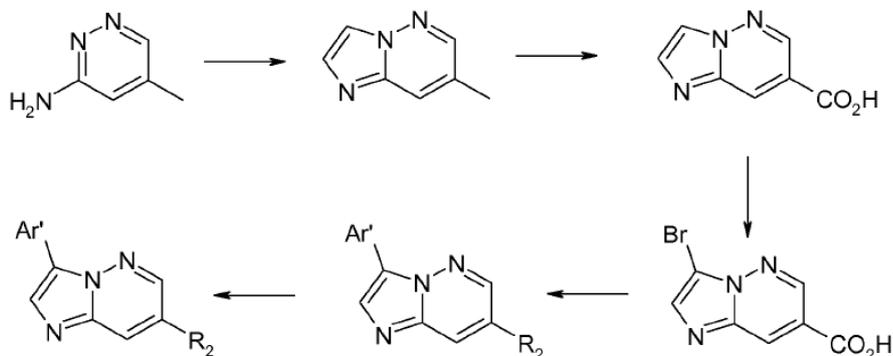
- 15 Alternativamente, podría introducirse directamente yodo en la 7-cloro-6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona hasta el producto intermedio de abajo, para uso en las reacciones descritas aquí (esquema 18).



Esquema 18

- 20 Adicionalmente, otros oxo-heterociclos podrían ser sintetizados a partir del derivado apropiado de cloro, por hidrólisis. El compuesto protegido estaría sujeto a hidrólisis básica para suministrar la piridona. Esto podría ser ejecutado con NaOH (o NaOH/ H_2O_2) en $H_2O/MeOH$ o $H_2O/dioxano$ siguiendo procedimientos descritos en la literatura para la hidrólisis de cloropiridinas (por ejemplo *Australian J. Chem.* (1984), 37(12), 2469-2477).

Imidazo [1,2-b]piridazina



Esquema 19

5 La síntesis del núcleo de imidazo[1,2-b]piridazina puede ser ejecutada como se describe en el esquema 19 usando un derivado de piridazina-3-ilamina.

10 Muchos compuestos aromáticos bicíclicos o monocíclicos sustituidos con metilo, ácido carboxílico, éster carboxílico o haluro son disponibles comercialmente. Por eso, estos y otros heterociclos pueden ser sintetizados directamente de los compuestos bicíclicos sustituidos con metilo, ácido carboxílico, éster carboxílico o haluro o de los compuestos monocíclicos aromáticos sustituidos con metilo, ácido carboxílico, éster carboxílico o haluro, usando las reacciones de formación de ciclo descritas aquí.

Otros heterociclos pueden ser sintetizados usando reacciones bien conocidas, como se describe por ejemplo en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* (editado por Katritzky, A.R. y Rees, C.W. (1982) Elsevier) y *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (editado por Katritzky, A.R., Rees, C.W. y Scriven, E.F.V. (1996) Elsevier, ISBN 0-08-042072-9).

15 En muchas de las reacciones descritas arriba, puede ser necesario proteger uno o más grupos para prevenir que tenga lugar la reacción en una ubicación no deseable de la molécula. En *Protective Groups in Organic Synthesis* (Green, T. y Wuts, P. (1999); 3ª edición; John Wiley y Sons) pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede ser protegido como un éter (–OR) o un éster (–OC(=O)R), por ejemplo, como:

20 un *t*-butil éter; un bencil, benzhidril (difenilmetil), o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o *t*-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (–OC(=O)CH₃, –OAc). Un grupo aldehído o cetona puede ser protegido, por ejemplo, como un acetal (R–CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el cual el grupo carbonilo (>C=O) es convertido en un diéter (>C(OR)₂), con reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona es regenerado fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido. Un grupo amina puede ser protegido, por

25 ejemplo, como una amida (–NRCO–R) o un uretano (–NRCO–OR), por ejemplo, como: una metil amida (–NHCO–CH₃); una benciloxi amida (–NHCOOCH₂C₆H₅, –NH–Cbz); como una *t*-butoxi amida (–NHCO–OC(CH₃)₃, –NH–Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (–NHCOOC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, –NH–Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (–NH–Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (–NH–Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (–NH–Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (–NH–Troc), como una aliloxi amida (–NHAlloc), o como una 2(-fenilsulfonil)etiloxi

30 amida (–NH–Psec). Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos heterociclicos N–H, incluyen grupos toluensulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo) y grupos bencilo tales como un grupo para-metoxibencilo (PMB). Un grupo ácido carboxílico puede ser protegido como un éster por ejemplo, como: un alquiléster C₁₋₇ (por ejemplo un metil éster; un *t*-butil éster); un haloalquil éster C₁₋₇ (por ejemplo un trihaloalquil éster C₁₋₇); un trialquil C₁₋₇ silil–C₁₋₇ alquil éster; o un aril C₅₋₂₀–alquilo C₁₋₇ éster (por ejemplo un bencil éster; un nitrobencil éster); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida. Puede protegerse un grupo tiol, por

35

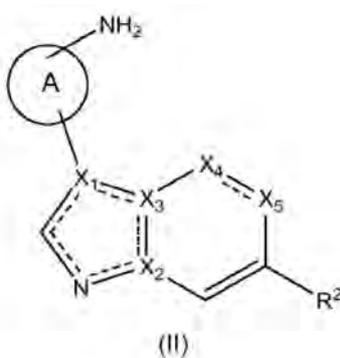
ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

5 En una realización un producto intermedio puede ser un compuesto de fórmula (I) con un grupos protectores unidos, por ejemplo, bencilo, nosilo, tosilo, o Fmoc (fluorenilmetiloxycarbonilo), en particular bencilo. El grupo protector puede estar unido a o en lugar de uno o más de R^x, R^y o R^z.

Los productos intermedios clave en la preparación de los compuestos de la fórmula (I) son los compuestos de las fórmulas (II) y (III). Los nuevos productos químicos intermedios de las fórmulas (II) y (III) y formas protegidas de los mismos forman un aspecto adicional.

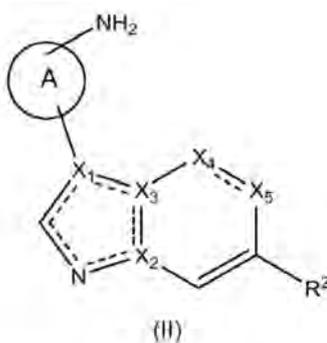
10 Un aspecto adicional es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, cuyo proceso comprende:

(i) La reacción de un compuesto de la fórmula (II):



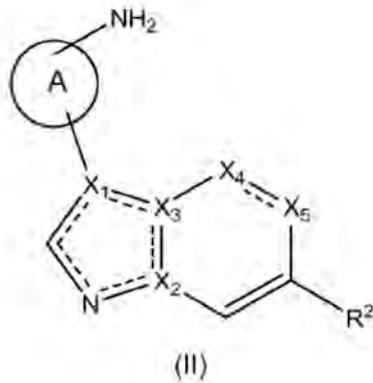
15 o una forma protegida del mismo, con un isocianato apropiadamente sustituido o una amina apropiadamente sustituida en presencia de carbonil diimidazol (CDI); o

(ii) la reacción de un compuesto de la fórmula (II):

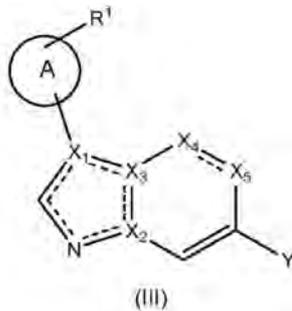


o una forma protegida del mismo, con un ácido carboxílico apropiadamente sustituido o un derivado reactivo; o

20 (iii) la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



o una forma protegida del mismo, con un aldehído o cetona apropiadamente sustituidos; o



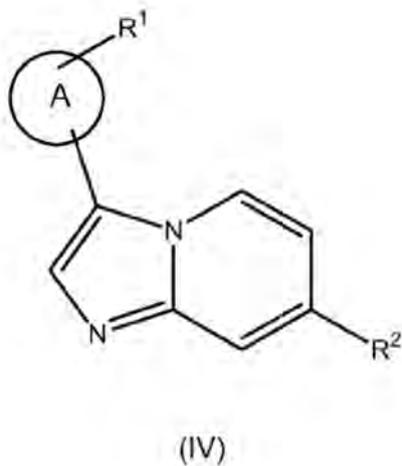
5 o una forma protegida del mismo, en donde Y es un grupo que puede ser convertido a una oxima de fórmula $-CR^v=N-OR^w$ por ejemplo cetona o aldehído;

y luego convirtiéndolo a una oxima de fórmula $-CR^v=N-OR^w$;

y después de ello removiendo cualquier grupo protector presente;

en donde X_{1-5} , A, y R^1 son como se define aquí; y opcionalmente después de ello convirtiéndolo a un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

10 Una realización adicional proporciona un nuevo compuesto intermedio de fórmula (IV):



en donde

A representa un grupo fenilo que puede ser opcionalmente sustituido por un grupo R^a en donde R^a representa alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄ alquilo, ciclobutoxi, ciclopropoxi, -NH-C₁₋₄ alquilo, -N(C₁₋₄alquil)₂, -C₁₋₄alquil-NH(C₁₋₄alquil), -C₁₋₄alquil-N(C₁₋₄alquil)₂, o -S(=O)₂-C₁₋₄ alquilo. R¹ representa -NHCONR⁴R⁵;

R⁴ representa hidrógeno;

5 R⁵ representa haloalquilo C₁₋₆;

R² representa un grupo -COR^g o un CH=N-O^{Rh};

R^h representa haloalquilo C₂₋₄, -(CH₂)_n-COOR^z, -(CH₂)_n-NR^xR^y o un grupo -Z'-heterociclilo en donde dichos grupos heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) de alquilo C₁₋₆ o C(=O)-O-C₁₋₆ alquilo;

10 R^z es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

n es un entero de 1-4

R^x es como se define para un compuesto de fórmula (I);

R^y representa un -Y'-arilo y Y' representa (CH₂)_n;

Z' representa -(CH₂)_n;

15 cuando A es sustituido por un grupo -O-C₂₋₆ alquilo, R^g representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o -(CH₂)_n-C₃₋₈ cicloalquilo;

cuando A es no sustituido, R^g representa alquilo C₂₋₆ o -(CH₂)_n-C₃₋₈ cicloalquilo.

En una realización R² representa un grupo -COR^g.

En una realización R^a representa C₂₋₄alquilo.

20 En una realización R^x representa -(CH₂)_n-O-C₁₋₆ alquilo.

En una realización cuando A es sustituido por alquilo C₂₋₄, R^g representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo. En otra realización cuando A es no sustituido; R^g representa alquilo C₂₋₄ o -(CH₂)_n-C₃₋₆ cicloalquilo.

En una realización el intermedio novedoso se selecciona de:

1-[3-(7-Propionil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea;

25 1-[3-(7-(2-Ciclopropil-acetil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-urea;

y

1-[3-(7-Ciclopropanocarbonil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-5-isopropoxi-fenilo]-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea.

30 En una realización R² representa un CH=N-O^{Rh} en donde R^h representa un grupo haloalquilo C₂₋₄, -(CH₂)_n-COOR^z, o -Z'-heterociclilo en donde dichos grupos heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) de alquilo C₁₋₆ o C(=O)-O-C₁₋₆ alquilo y en donde Z representa -(CH₂)_n, - en donde R^z es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y n es 1-4, o -(CH₂)_n-NR^xR^y, en donde R^x representa -(CH₂)_n-O-C₁₋₆ alquilo y R^y representa un -Y'-carbociclilo y Y representa -(CH₂)_n.

En una realización el intermedio novedoso es:

1-(3-(7-[(3-Cloro-propoxiimino)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilo)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-urea.

35 Sales, tautómeros, N-óxidos y solvatos de ellos farmacéuticamente aceptables

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

5 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye también formas iónicas, sales, solvatos, isómeros ópticos, isómeros geoméricos, tautómeros, e isótopos de ellos, por ejemplo, como se discute abajo; preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros ópticos o isómeros geométricos o N-óxidos o solvatos de ellos; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o solvatos de ellos. Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo sales de adición ácida o, en ciertos casos sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen la forma salina de los compuestos. En una realización, las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen compuestos de la fórmula (I) o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 Las sales de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto progenitor que contiene una mitad básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales tales como métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto 2002. Generalmente, tales sales pueden ser preparadas mediante reacción de la forma libre de ácido o base de estos compuestos con la apropiada base o ácido en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

20 Pueden formarse sales de adición ácida con una amplia variedad de ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen sales formadas con un ácido seleccionado de entre el grupo consistente en ácidos acético, ácido 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, alcanfor-sulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-L-láctico, (6)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (6)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxí-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pámico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, toluensulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos con grupo acilo y resinas de intercambio catiónico.

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

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

40 Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o di-sales dependiendo del pKa del ácido del cual la sal es formada.

45 Si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, iones metálicos alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes metálicos alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a ion amonio (es decir NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+).

50 Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Donde los compuestos de la fórmula (I) contienen una función amina, estas pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente de introducción de grupo alquilo, de acuerdo con métodos bien conocidos por una persona entrenada.

Las formas salinas de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1–19. Sin embargo, pueden prepararse también sales que no son farmacéuticamente aceptables, como formas intermedias que pueden ser entonces convertidas en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales farmacéuticamente no aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, forman también parte de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen una función amina pueden formar también N-óxidos. Una referencia aquí a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina incluye también el N-óxido.

Donde un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede ser oxidado para formar un N-óxido. Son ejemplos particulares de N-óxidos los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.

Los N-óxidos pueden ser formados por tratamiento de la correspondiente amina con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo un ácido peroxicarboxílico), ver por ejemplo Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas . Más particularmente, los N-óxidos pueden ser hechos por el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509–514) en el cual el compuesto de amina reacciona con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa aquí, el término "solvato" significa una asociación física del compuesto de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física involucra grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de solventes son incorporadas en la red de cristal del sólido cristalino. Se pretende que el término "solvato" abarque tanto fase de solución como solvatos que pueden ser aislados. Ejemplos no limitantes de solventes adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras ellos están en solución.

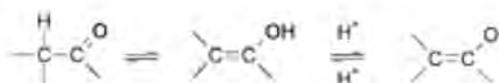
Los solvatos son bien conocidos en la química farmacéutica. Ellos pueden ser importantes en los procesos para la preparación de una sustancia (por ejemplo en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (por ejemplo su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia y se forman frecuentemente como parte de las etapas de aislamiento o purificación de una síntesis química. Una persona diestra en la técnica puede terminar por medio de técnicas standard y usadas desde hace tiempo, si un hidrato u otro solvato se han formado por las condiciones de aislamiento o condiciones de purificación empleadas para preparar un compuesto dado. Ejemplos de tales técnicas incluyen análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), cristalografía de rayos X (por ejemplo cristalografía de rayos X de cristal individual o difracción de polvo por rayos X) y RMN de estado sólido (SS-RMN, también conocida como Giro de Angulo Mágico RMN o RMN-MAS). Tales técnicas son tanto una parte del kit de herramientas analíticas estándar del químico entrenado, como lo son RMN, IR, HPLC y MS.

De modo alternativo, una persona entrenada puede formar deliberadamente un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del solvente requerido para el solvato particular. Después de ello, los métodos estándar descritos arriba pueden ser usados para establecer si se han formado solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimórfica, amorfa o cristalina y como tal se entienden incluidos en el alcance de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en un número de diferentes formas geométricas isoméricas, y tautoméricas y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas esas formas. Para evitar la duda, donde un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y se describe o muestra específicamente sólo una, todas las otras están sin embargo abarcadas por la fórmula (I).

Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, formas ceto-, enol-, y enolato, como por ejemplo en los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrada abajo), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/enediaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enotiol, y nitro/ací-nitro.



- 5 Donde compuestos de la fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en la forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas de isómeros ópticos de ellos (por ejemplo enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), tanto como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otro modo.
- 10 Los isómeros ópticos pueden ser caracterizados e identificados por su actividad óptica (es decir como isómeros + y -, o isómeros d y l) o ellos pueden ser caracterizados en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, ver *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109–114, y ver también Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385–415.
- 15 Los isómeros ópticos pueden ser separados por un número de técnicas, incluyendo cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por la persona diestra en la técnica.
- 15 Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden ser separados formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico, y ácido (-)-alcanforsulfónico, separando los diastereoisómeros mediante cristalización preferencial, y luego disociando las sales para dar los enantiómeros individuales de la base libre.
- 20 Donde existen compuestos de la fórmula (I) como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede exhibir ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como un agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o sólo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. De acuerdo con ello, la invención suministra composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, en donde por lo
- 25 menos 55% (por ejemplo por lo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la fórmula (I) está presente como un isómero óptico individual (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, 99% o más (por ejemplo sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) puede estar presente como un isómero óptico individual (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero).
- 30 Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen uno o más dobles enlaces, y pueden existir en forma de dos isómeros geométricos, las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen tanto las formas estereoisoméricas de los mismos (es decir isomerismo cis-trans o isomerismo (E) y (Z)), ya sea como isómeros individuales o mezclas de dos isómeros, a menos que el contexto indique otra cosa.
- 35 El término "isómero geométrico" significa isómeros que difieren en la orientación de los átomos sustituyentes en relación con un doble enlace carbono-carbono, con un doble enlace carbono-nitrógeno, con un anillo cicloalquilo o con un sistema bicíclico puenteado. Los átomos sustituyentes (distintos de hidrógeno) a cada lado de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno pueden estar en una configuración E o Z. Si una configuración molecular se designa E o Z se determina por las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog (números atómicos mayores se dan mayor prioridad). Para cada uno de los dos átomos en el doble enlace, es necesario determinar cuál
- 40 de los dos sustituyentes es de una mayor prioridad. En la configuración "E", los dos sustituyentes de mayor prioridad están en lados opuestos en relación con el doble enlace carbon-nitrógeno. En la configuración "Z", los dos sustituyentes de mayor prioridad están en el mismo lado en relación con el doble enlace carbono-nitrógeno.
- 45 Como se ilustra por doble enlace cruzado entre el átomo de carbono y de nitrógeno para ciertos compuestos de la presente invención se pretende representar que la orientación de los átomos sustituyentes O-R^w en relación con el doble enlace carbon-nitrógeno no se designan E o Z. Por consiguiente, estructuras, que incluyen un doble enlace cruzado indican que el compuesto se ha preparado como una mezcla de isómeros. Cuando un compuesto se representa o indica como un isómero específico, el isómero alternativo y mezclas de los isómeros están también dentro del alcance de la aplicación.
- Los descriptores isoméricos ("R", "S", "E" y "Z") indican configuraciones atómicas y están destinados a ser utilizados como se define en la literatura.

Aldoximas, a excepción de aldoximas aromáticos, normalmente existen solamente como el isómero E, mientras que las cetoximas pueden separarse casi por completo y obtenidas como un E y isómero Z. Los procesos sintéticos pueden dar como resultado una mezcla de isómeros geométricos y luego los isómeros quiralmente estables pueden ser separados por una serie de técnicas que incluyen cromatografía y tales técnicas bien conocidas para la persona experta en la técnica. Algunas de las oximas no son quiralmente estables y así no se pueden separar. Alternativamente se pueden utilizar diversos procesos sintéticos para influir en si se ha producido el isómero geométrico E o Z.

En los casos en que los compuestos de la invención existen como los isómeros E y Z, la invención incluye isómeros individuales así como mezclas de los mismos. Cuando existen compuestos de la fórmula (I) como dos o más formas estereoisoméricas, un estereoisómero en un par puede presentar ventajas sobre el otro, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así, en ciertas circunstancias, puede ser deseable utilizar como agente terapéutico solamente uno de un par de estereoisómeros. De acuerdo con ello, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) que tiene uno o más dobles enlaces, en donde al menos 55% (por ejemplo al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90 % o 95%) del compuesto de la fórmula (I) está presente como un isómero individual (por ejemplo, isómero (E) o (Z)). En una realización general, 99% o más (por ejemplo sustancialmente la totalidad) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) puede estar presente como un estereoisómero individual.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). Similarmente, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .

Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una realización de la invención, los compuestos contienen isótopos no radioactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto diagnóstico.

En una realización de la invención, la fórmula (I) no incluye dentro de su alcance ésteres de compuestos de la fórmula (I) que portan un grupo ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo un grupo alquilo C_{1-7} . Los ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no están limitados a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$,

También son abarcadas por la fórmula (I) las formas polimórficas de los compuestos, solvatos (por ejemplo hidratos), complejos (por ejemplo complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos.

Por ejemplo, algunos promedicamentos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$) es escindido para dar el medicamento activo. Tales ésteres pueden ser formados por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) en el compuesto progenitor con, donde sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto progenitor, seguido por desprotección, si se requiere.

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

alquilo C_{1-7} (por ejemplo $-\text{Me}$, $-\text{Et}$, $-\text{nPr}$, $-\text{iPr}$, $-\text{nBu}$, $-\text{sBu}$, $-\text{iBu}$, $-\text{tBu}$);

Aminoalquilo C_{1-7} (por ejemplo aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y

aciloxi alquilo C_{1-7} (por ejemplo aciloximetilo; aciloxietilo; pivaloiloximetilo; acetoximetilo; 1-acetoxietilo; 1-(1-metoxi-1-metilo)etilo-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo;

1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo; 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ciclohexiloxi-carboniloximetilo;

1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo; (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetilo; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo;

(4-tetrahidropirano) carboniloximetilo; y 1-(4-tetrahidropirano) carboniloxietilo).

También, algunos promedicamentos son activados enzimáticamente para dar el compuesto activo, o un compuesto que por reacción química adicional, da el compuesto activo

De acuerdo con un aspecto de la invención se suministra un compuesto o una sal, tautómero, N-óxido o solvato de ellos, como se define aquí.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se suministra un compuesto o una sal o solvato de ellos, como se define aquí.

Las referencias a compuestos de las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) y subgrupos de ellas como se define aquí, incluyen dentro de su alcance las sales o solvatos o tautómeros o N-óxidos de los compuestos.

Quinasas de tirosina de proteína (PTK)

- 10 Los compuestos de la invención descritos aquí, inhiben o modulan la actividad de ciertas quinasas de tirosina, y así los compuestos serán útiles en el tratamiento o profilaxis de estados de enfermedad o condiciones mediadas por aquellas quinasas de tirosina, en particular FGFR.

FGFR

- 15 La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de receptores de tirosina de proteína (PTK) regula un diverso arreglo de funciones fisiológicas incluyendo mitogénesis, curación de heridas, diferenciación celular y angiogénesis, y desarrollo. El crecimiento, así como proliferación de células tanto normales como malignas son afectados por cambios en la concentración local de FGFs, moléculas extracelulares que dan señal, que actúan como factores autocrinos así como paracrinos. La señalización autocrina de FGF puede ser particularmente importante en el progreso de cánceres dependientes de hormona esteroide hasta un estado independiente de la hormona (Powers, et al. (2000) *Endocr. Relat. Cancer*, 7, 165–197).
- 20

FGFs y sus receptores se expresan a niveles aumentados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, varios oncógenos son homólogos de genes que codifican receptores de factor de crecimiento, y existe un potencial de activación aberrante de señalización dependiente de FGF en cáncer pancreático humano (Ozawa, et al. (2001), *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 21, 27–44).

- 25 Los dos miembros prototípicos son factor de crecimiento ácido de fibroblasto (aFGF o FGF1) y factor de crecimiento básico de fibroblasto (bFGF o FGF₂), y a la fecha, se han identificado por lo menos 20 diferentes miembros de la familia FGF. La respuesta celular a FGFs es transmitida vía cuatro tipos de receptores de factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR) de proteína tirosina quinasa trans-membranosa de alta afinidad, numerados de 1 a 4 (FGFR1 a FGFR4). Mediante unión de ligando, los receptores forman dímeros y auto- o trans-fosforilan residuos específicos
- 30 de tirosina citoplasmática para transmitir una señal intracelular que finalmente regula efectores de factor de transcripción nuclear.

- 35 La interrupción de la ruta FGFR1 debería afectar la proliferación celular en el tumor, puesto que esta quinasa es activada en muchos tipos de tumor, en adición a la proliferación de células del endotelio. La sobreexpresión y activación de FGFR1 en vasculatura asociada al tumor ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis de tumor.

- El receptor de factor de crecimiento de fibroblasto 2 tiene alta afinidad por los factores de crecimiento ácido y/o básico de fibroblasto, así como los ligandos de factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor de factor de crecimiento de fibroblasto 2 también propaga los potentes efectos osteogénicos de FGFs durante el crecimiento y diferenciación de osteoblastos. Se mostró que las mutaciones en el receptor de factor de crecimiento de fibroblasto
- 40 2, que conducen a complejas alteraciones funcionales, inducen osificación anormal de la sutura craneal (craneosinostosis), implicando un mayor papel de señalización de FGFR en la formación ósea intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome Apert (AP), caracterizado por una osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos están asociados con mutaciones puntuales generando ganancia de función en el receptor de factor de crecimiento de fibroblasto 2 (Lemonnier, et al. (2001), *J. Bone Minar. Res.*, 16, 832–845). Adicionalmente, la discriminación por mutación en pacientes con craneosinostosis sindrómica indica que un número de mutaciones
- 45 recurrentes de FGFR₂ responde por severas formas del síndrome de Pfeiffer (Lajeunie et al, *European Journal of Human Genetics* (2006) 14, 289–298). Mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641 R en FGFR2.

Varias anomalías severas en el desarrollo del ser humano, incluyendo síndromes de Apert, Crouzon, Jackson–Weiss, Beare–Stevenson cutis gyrate, y Pfeiffer, están asociados con la ocurrencia de mutaciones en el receptor de factor de crecimiento de fibroblasto 2. La mayoría, si no todos, de los casos de síndrome de Pfeiffer (PS) son causados también por mutación *de novo* del gen de receptor de factor de crecimiento de fibroblasto 2 (Meyers, et al. (1996) *Am. J. Hum. Genet.*, 58, 491–498; Plomp, et al. (1998) *Am. J. Med. Genet.*, 75, 245–251), y se mostró recientemente que las mutaciones en el receptor de factor de crecimiento de 2 rompen una de las reglas cardinales que gobiernan la especificidad de ligando. Es decir, dos formas mutantes de unión de receptor de factor de crecimiento de fibroblasto, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la habilidad para unirse a y ser activadas por ligandos atípicos FGF. Esta pérdida de especificidad de ligando conduce a señalización aberrante y sugiere que los severos fenotipos de estos síndromes de enfermedad resultan de activación ectópica dependiente de ligando del receptor de factor de crecimiento 2 (Yu, et al. (2000), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97, 14536–14541).

Las aberraciones genéticas del receptor de tirosina quinasa FGFR3, tal como transposiciones de cromosomas o mutaciones puntuales resultan en receptores FGFR3 expresados o desregulados ectópicamente, constitutivamente activos. Tales anomalías están ligadas a un subconjunto de mielomas múltiples y carcinoma en la vesícula, hepatocelular, de célula escamosa oral y carcinoma cervical (Powers, C.J. (2000), et al., *Endocr. Rel. Cancer*, 7, 165; Qiu, W. et al. (2005), *World Journal Gastroenterol*, 11(34)). De acuerdo con ello, los inhibidores FGFR3 serían útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, carcinomas de vesícula y cervical. FGFR3 se sobreexpresa también en cáncer de vesícula, en particular cáncer invasivo de vesícula. FGFR3 es activado frecuentemente por mutación en carcinoma urotelial (UC) (*Journal of Pathology* (2007), 213(1), 91–98). El incremento en la expresión estuvo asociado con mutación (85% de los tumores mutantes mostraron expresión de alto nivel) pero también 42% de los tumores sin mutación detectable mostraron sobreexpresión, incluyendo muchos tumores invasivos de músculos.

Como tal, los compuestos que inhiben FGFR serán útiles para suministrar un medio de prevención del crecimiento o inducción de apoptosis en tumores, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por ello se anticipa que los compuestos probarán ser útiles en el tratamiento o prevención de desórdenes proliferativos, tales como cánceres. En particular, los tumores con mutantes que activan el receptor de quinasa de tirosina o la sobreexpresión del receptor de quinasa de tirosina, pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes que activan cualquiera de las isoformas de los RTKs específicos discutidos aquí, pueden encontrar también tratamiento particularmente benéfico con inhibidores RTK.

La sobreexpresión de FGFR4 ha sido ligada con un pronóstico pobre en carcinomas de próstata y tiroides (Ezzat, S., et al. (2002) *The Journal of Clinical Investigation*, 109, 1; Wang et al. (2004) *Clinical Cancer Research*, 10). Adicionalmente, se asocia un polimorfismo de línea germinal (Gly388Arg) con incremento en la incidencia de cánceres de pulmón, mama y próstata (Wang et al. (2004) *Clinical Cancer Research*, 10). Adicionalmente, se ha encontrado también que una forma truncada de FGFR4 (incluyendo el dominio de quinasa) está presente en 40% de los tumores de pituitaria pero no está presente en tejidos normales. La sobreexpresión de FGFR4 ha sido observada en tumores de hígado, colon y pulmón (Desnoyers et al. (2008) *Oncogene*, 27; Ho et al. (2009) *Journal of Hepatology*, 50). Estos estudios describen selección de objetivo de cualquiera de la actividad de quinasa FGFR4 o su ligando FGF 19 con una proliferación inhibida de anticuerpo antagonista y apoptosis inducida en modelos de línea celular. Ho et al demostraron que un tercio de los pacientes con un polimorfismo común en el gen FGFR4 expresó altos niveles de ARNm y estos tumores se asociaron con altos niveles secretados de alfa–fetoproteína de marcador de carcinoma hepatocelular.

Un estudio reciente ha mostrado un vínculo entre la expresión de FGFR1 y tumorigenicidad en Carcinomas Lobulares Clásicos (CLC). CLCs responden por 10–15% de todos los cánceres de mama y, en general, falta de expresión de p53 y Her2 mientras retiene la expresión de receptor de estrógeno. Se demostró una amplificación de genes de 8p12–p11.2 en ~50% de los casos de CLC y se mostró que esto estaba asociado con un incremento en la expresión de FGFR1. Estudios preliminares con siARN dirigido contra FGFR1, o un pequeño inhibidor molecular del receptor, mostraron que líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta ruta de señalización (Reis–Filho et al. (2006) *Clin Cancer Res.* 12(22): 6652–6662).

Rabdomiosarcoma (RMS), el sarcoma de tejido blando pediátrico más común, resulta probablemente de proliferación y diferenciación anormal durante la miogénesis del esqueleto. FGFR1 es sobreexpresado en tumores primarios de rabdomiosarcoma y está asociado con hipometilación de una isla 5' CpG y expresión anormal de los genes AKT1, NOG, y BMP4 (*Genes, Chromosomes & Cancer* (2007), 46(11), 1028–1038).

Las condiciones fibróticas son un problema médico mayor que resulta de deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esta ocurre en muchas enfermedades, incluyendo cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de curación de heridas. Los mecanismos de

fibrosis patológica no son entendidos completamente, pero se piensa que resultan de las acciones de varias citoquinas (incluyendo factor de necrosis de tumor (TNF), factores de crecimiento de fibroblasto (FGF's), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y transformación del beta factor de crecimiento. (TGF β) involucrado en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de matriz extracelular (incluyendo colágeno y fibronactina).
 5 Esto da como resultado la alteración de la estructura y función del tejido y subsiguiente patología.

Varios estudios preclínicos han demostrado la sobreregulación de factores de crecimiento de fibroblasto en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar (Inoue, et al. (1997 & 2002); Barrios, et al. (1997)). Se ha reportado que TGF β 1 y PDGF están involucrados en los procesos fibrogénicos (revisado por Atamas & White, 2003) y trabajo adicional publicado sugiere que la elevación de FGF's y consecuente incremento en la proliferación de fibroblasto, puede ser
 10 una respuesta a elevado TGF β 1 (Khalil, et al., 2005). La relevancia terapéutica potencial de esta ruta en condiciones fibróticas es sugerida por el efecto clínico reportado de Pirfenidona (Arata, et al., 2005) en fibrosis idiopática pulmonar (IPF).

La fibrosis idiopática pulmonar (también denominada como alveolitis fibrosante criptogénica) es una condición progresiva que involucra cicatrización del pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones son
 15 reemplazados por tejido fibrótico, el cual se vuelve más grueso, causando una pérdida irreversible de la habilidad del tejido para transferir oxígeno a la corriente sanguínea. Los síntomas de la condición incluyen respiración entrecortada, tos seca crónica, fatiga, dolor en el pecho y pérdida de apetito, que da como resultado una rápida pérdida de peso. La condición es extremadamente seria con una mortalidad de aproximadamente 50% después de 5 años.

20 Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR)

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

Generalmente la angiogénesis es usada para describir el desarrollo de nuevos o reemplazo de vasos sanguíneos, o neovascularización. Ella es un proceso necesario y fisiológico normal por el cual se establece la vasculatura en el embrión. En general, la angiogénesis no ocurre en la mayoría de los tejidos adultos normales, siendo excepciones los sitios de ovulación, menstruas y curación de heridas. Sin embargo, muchas enfermedades se caracterizan por
 25 angiogénesis persistente y no regulada. Por ejemplo, en la artritis los nuevos vasos sanguíneos capilares invaden las uniones y destruyen el cartílago (Colville–Nash y Scott (1992), Ann. Rhum. Dis., 51, 919). En diabetes (y en muchas diferentes enfermedades de los ojos), nuevos vasos invaden la mácula o retina u otras estructuras oculares, y pueden causar ceguera (Brooks, et al. (1994) Cell, 79, 1157). El proceso de aterosclerosis ha sido ligado a la
 30 angiogénesis (Kahlon, et al. (1992) Can. J. Cardiol., 8, 60). Se ha encontrado que el crecimiento de tumores y la metástasis son dependientes de la angiogénesis (Folkman (1992), Cancer Biol, 3, 65; Denekamp, (1993) Br. J. Rad., 66,181; Fidler y Ellis (1994), Cell, 79, 185).

El reconocimiento del involucramiento de la angiogénesis en enfermedades mayores ha estado acompañado por investigación para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores son clasificados generalmente en respuesta a objetivos discretos en la cascada de angiogénesis, tales como activación de células
 35 endoteliales por una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas de degradación; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y formación de túbulos capilares. Por ello, la angiogénesis ocurre en muchas etapas y hay intentos en marcha para descubrir y desarrollar compuestos que trabajen para bloquear la angiogénesis en estas diferentes etapas.

Existen publicaciones que enseñan que los inhibidores de angiogénesis, trabajando por diversos mecanismos, son benéficos en enfermedades tales como cáncer y metástasis (O'Reilly, et al. (1994) Cell, 79, 315; Ingber, et al. (1990)
 45 Nature, 348, 555), enfermedades oculares (Friedlander, et al. (1995) Science, 270,1500), artritis (Peacock, et al. (1992), J. Exp. Med., 175, 1135; Peacock et al. (1995), Cell. Immun., 160, 178) y hemangioma (Taraboletti, et al. (1995) J. Natl. Cancer Inst., 87, 293).

Los receptores de tirosina quinasa (RTKs) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembranosas consisten característicamente en un
 50 dominio extracelular de unión a ligando conectado, a través de un segmento en la membrana plasmática, con un dominio de tirosina quinasa intracelular. La unión del ligando al receptor da como resultado el estímulo de la

actividad de la tirosina quinasa asociada al receptor, que conduce a la fosforilación de residuos de tirosina en el receptor y otras proteínas intracelulares, conduciendo a una variedad de respuestas celulares. A la fecha, se han identificado por lo menos 19 distintas subfamilias de RTK, definidas por homología en la secuencia de aminoácidos.

5 El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para células endoteliales *in vitro* y estimula respuestas angiogénicas *in vivo*. VEGF ha sido asociado con inapropiada angiogénesis (Pinado, H.M., et al. (2000), *The Oncologist*, 5(90001), 1–2). VEGFR(s) son quinasas de tirosina de proteína (PTKs). PTKs catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas involucradas en la función celular, regulando así el crecimiento, supervivencia y diferenciación celulares. (Wilks, A.F. (1990), *Progress in Growth Factor Research*, 2, 97–111; Courtneidge, S.A. (1993) *Dev. Supp. I*, 57–64; Cooper, J.A. (1994), *Semin. Cell Biol.*, 5(6), 377–387; Paulson, R.F. (1995), *Semin. Immunol.*, 7(4), 267–277; Chan, A.C. (1996), *Curr. Opin.Immunol.*, 8(3), 394–401).

Se han identificado tres receptores PTK para VEGF: VEGFR–1 (Flt–1); VEGFR–2 (Flk–1 o KDR) y VEGFR–3 (Flt–4). Estos receptores están involucrados en angiogénesis y participan en la transducción de señal (Mustonán, T. (1995), et al., *J. Cell Biol.*, 129, 895–898).

15 Es de particular interés el VEGFR–2, que es un receptor PTK de transmembrana expresado primariamente en células endoteliales. La activación de VEGFR–2 por VEGF es un paso crítico en la ruta de transducción de señal que inicia la angiogénesis de tumor. La expresión de VEGF puede ser constitutiva de células tumorales y puede ser también sobrerregulada en respuesta a ciertos estímulos. Un estímulo tal es la hipoxia, donde la expresión de VEGF es sobrerregulada en el tumor y asociada con tejidos anfitrión. El ligando VEGF activa VEGFR–2 mediante unión con su sitio de unión extracelular VEGF. Esto conduce a la formación de dímeros de receptor de VEGFRs y autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR–2. El dominio de quinasa opera para transferir un fosfato desde ATP a los residuos de tirosina, suministrando así sitios de unión para señalar proteínas corriente abajo de VEGFR–2, conduciendo finalmente al inicio de angiogénesis (McMahon, G. (2000), *The Oncologist*, 5(90001), 3–10).

25 La inhibición en el sitio de unión de dominio de quinasa de VEGFR–2 bloquearía la fosforilación de residuos de tirosina y serviría para interrumpir el inicio de la angiogénesis.

30 La angiogénesis es un proceso fisiológico de formación de nuevos vasos sanguíneos, mediado por varias citoquinas llamadas factores angiogénicos. Aunque su potencial papel patofisiológico en tumores sólidos ha sido estudiado extensamente por más de 3 décadas, se ha reconocido más recientemente el aumento de la angiogénesis en leucemia crónica linfocítica (CLL) y otros desórdenes hematológicos malignos. Un nivel aumentado de angiogénesis ha sido documentado por varios métodos experimentales, tanto en médula espinal como en nódulos de linfa de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la patofisiología de esta enfermedad permanece sin aclararse completamente, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos juegan un papel en el progreso de la enfermedad. Se mostró también que los marcadores biológicos de angiogénesis eran de relevancia en el pronóstico de CLL. Esto indica que los inhibidores VEGFR pueden ser también de beneficio para pacientes con leucemias tales como CLL.

35 Para que una masa de tumor supere una masa crítica, tiene que desarrollar una vasculatura asociada. Se ha propuesto que tomar como objetivo una vasculatura de tumor limitaría la expansión del mismo y podría ser una útil terapia contra el cáncer. Las observaciones de crecimiento de tumor han indicado que pequeñas masas de tumor pueden persistir en un tejido sin ninguna vasculatura específica de tumor. La detención en el crecimiento de tumores no vascularizados ha sido atribuida a los efectos de hipoxia en el centro del tumor. Más recientemente, se ha identificado una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos y ha conducido al concepto del "interruptor angiogénico", un proceso en el cual la interrupción de la relación normal de estímulo angiogénico e inhibidores en una masa de tumor, permite vascularización autónoma. El interruptor angiogénico parece ser gobernado por las mismas alteraciones genéticas que conducen la conversión maligna: la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumor. Varios factores de crecimiento actúan como posibles reguladores de angiogénesis. Principales entre estos son factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento básico de fibroblasto (bFGF), y angiogenina. Proteínas tales como trombospondina (Tsp–1), angiostatina, y endostatina funcionan como reguladores negativos de angiogénesis.

50 La inhibición de VEGFR2 pero no VEGFR1 interrumpe marcadamente la conmutación angiogénica, angiogénesis persistente, y crecimiento inicial de tumor en un modelo con ratón. En tumores de última etapa, emergió la resistencia fenotípica a bloqueo de VEGFR2, en la medida en que los tumores volvían a crecer durante el

tratamiento, después de un período inicial de supresión de crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF involucra la reactivación de la angiogénesis de tumor, independiente de VEGF y asociada con la inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluyendo miembros de la familia FGF. Estas otras señales proangiogénicas están implicadas funcionalmente en la revascularización y nuevo crecimiento de tumores en la fase de evasión, en la medida en que el bloqueo de FGF perjudica progreso de cara a la inhibición de VEGF. La inhibición de VEGFR2 pero no de VEGFR1 interrumpe marcadamente la conmutación angiogénica, angiogénesis persistente, y crecimiento inicial de tumor. En tumores de última etapa, apareció la resistencia fenotípica a bloqueo de VEGFR2, en la medida en que el tumor creció nuevamente durante el tratamiento después de un período inicial de supresión de crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF involucra la reactivación de la angiogénesis de tumor, independiente de VEGF y asociada con inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluyendo miembros de la familia FGF. Estas otras señales proangiogénicas están funcionalmente implicadas en la revascularización y nuevo crecimiento de tumores en la fase de evasión, en la medida en que el bloqueo de FGF perjudica el progreso de cara a inhibición de VEGF.

Se ha reportado previamente que un adenovirus trampa de FGF se une a y bloquea varios ligandos de la familia FGF, incluyendo FGF1, FGF3, FGF7, y FGF10, inhibiendo de este modo efectivamente la angiogénesis *in vitro* e *in vivo*. En verdad, la adición del tratamiento de trampa de FGF en la fase de nuevo crecimiento de un modelo de ratón produjo un descenso significativo en el crecimiento del tumor, comparado con anti-VEGFR2 sólo. Este descenso en la carga de tumor estuvo acompañado por un descenso en la angiogénesis que se observó a medida que descendía la densidad de vasos intratumoral.

Batchelor et al. (Batchelor et al., 2007, *Cancer Cell*, 11(1), 83–95) suministran evidencia de normalización de vasos sanguíneos de glioblastoma en pacientes tratados con un inhibidor de receptor de tirosina quinasa pan-VEGF, AZD2171, en un estudio de fase 2. El razonamiento para usar AZD2171 se basó parcialmente en los resultados que muestran un descenso en la perfusión y densidad de vasos en un modelo *in vivo* de cáncer de mama (Miller et al., 2006, *Clin. Cancer Res.* 12, 281–288). Además, usando un modelo de glioma ortotópico, se había identificado previamente la ventana óptima de tiempo para entregar anticuerpo anti-VEGFR2 para alcanzar un efecto sinérgico con radiación. Durante la ventana de normalización, hubo oxigenación mejorada, aumento en la cobertura de pericitos, y sobrerregulación de angiopoyetina-1 que conduce a un descenso en la presión intersticial y permeabilidad dentro del tumor (Winkler et al., 2004, *Cancer Cell* 6, 553–563). La ventana de normalización puede ser determinada cuantitativamente usando imágenes de resonancia magnética (MRI) usando eco de gradiente de MRI, eco de giro, y mejora en el contraste para medir el volumen de sangre, tamaño relativo de vaso, y permeabilidad vascular.

Se mostró que el progreso en el tratamiento con AZD2171 estuvo asociado con un incremento en CECs, SDF1, y FGF₂, mientras el progreso después de las interrupciones de medicamentos tuvo correlación con incrementos en células progenitoras circulantes (CPCs) y niveles de plasma FGF2. El incremento en niveles de plasma de SDF1 y FGF₂ tuvo correlación con mediciones MRI, demostró un incremento en la densidad relativos de vasos y tamaño. Así, la determinación MRI de normalización de vasos en combinación con biomarcadores circulantes, suministra un medio efectivo para evaluar la respuesta a los agentes antiangiogénicos.

PDGFR

Un tumor maligno es el producto de la proliferación celular no controlada. El crecimiento celular es controlado por un delicado balance entre factores de promoción de crecimiento e inhibición de crecimiento. En tejido normal, la producción y actividad de estos factores da como resultado el crecimiento de células diferenciadas de una manera controlada y regulada, que mantiene la integridad y funcionamiento normal del órgano. La célula maligna ha evadido este control; el balance natural es perturbado (a través de una variedad de mecanismos) y desregulado, ocurre crecimiento celular aberrante. Un factor de crecimiento importante en el desarrollo del tumor es el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que incluye una familia de factores de crecimiento de péptido que da señal a través de receptores tirosina quinasa de la superficie celular (PDGFR) y estimula varias funciones celulares incluyendo crecimiento, proliferación y diferenciación. Se ha demostrado la expresión de PDGF en un número de diferentes tumores sólidos incluyendo glioblastomas y carcinomas de próstata. El inhibidor de tirosina quinasa imatinib mesilato, que tiene el nombre químico 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-ilpiridinil]amino]-fenil]benzamida metanosulfonato, bloquea la actividad de la oncoproteína Bcr-Abl y el kit-c receptor de la tirosina quinasa de superficie celular, y como tal está aprobado para el tratamiento de leucemia mieloide crónica y tumores gastrointestinales estromales. Imatinib mesilato es también un potente inhibidor de quinasa de PDGFR y está siendo evaluado actualmente para el tratamiento de leucemia mielomonocítica crónica y glioblastoma

5 multiforme, basado en evidencia en estas enfermedades de mutaciones de activación en PDGFR. Adicionalmente, sorafenib (BAY 43-9006) que tiene el nombre químico 4-(4-(3-(4-cloro-3 (trifluorometil)fenil)ureido)fenoxi)-N2-metilpiridina-2-carboxamida, tiene como objetivo la ruta de señalización Raf para inhibir la proliferación celular y las cascadas de señalización VEGFR/PDGFR para inhibir la angiogénesis de tumor. Sorafenib está siendo investigado para el tratamiento de un número de cánceres incluyendo cáncer de hígado y riñón.

10 Existen condiciones que son dependientes de la activación de PDGFR tales como síndrome hipereosinofílico. La activación de PDGFR está asociada también con otras malignidades, que incluyen leucemia mielomonocítica crónica (CMML). En otro desorden, dermatofibrosarcoma protuberans, un tumor infiltrativo de la piel, una transposición recíproca que involucra la codificación de gene de ligando de PDGF-B da como resultado secreción constitutiva del ligando quimérico y activación del receptor. Imatinib tiene lo que es un inhibidor conocido de PDGFR, tiene actividad contra todas estas tres enfermedades.

Ventajas de un inhibidor selectivo

15 El desarrollo de inhibidores de quinasa de FGFR con un perfil de selectividad diferenciada suministra una nueva oportunidad para usar estos agentes objetivo en subgrupos de pacientes cuya enfermedad es conducida por desregulación de FGFR. Los compuestos que exhiben acción inhibitoria reducida sobre quinasas adicionales, particularmente VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un efecto lateral o perfil de toxicidad diferenciados y como tal permiten un tratamiento más efectivo de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta están asociados con toxicidades tales como hipertensión o edema respectivamente. En el caso de inhibidores de VEGFR2, este efecto hipertensivo es frecuentemente limitante de la dosificación, puede ser 20 contraindicado en ciertas poblaciones de pacientes y requiere gestión clínica.

Actividad biológica y usos terapéuticos

25 Los compuestos de la invención, y subgrupos de ellos, tienen actividad inhibitoria o moduladora de receptor de factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR) y/o actividad inhibitoria o moduladora de receptor de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR), y/o actividad inhibitoria o moduladora de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), y los cuales serán útiles en la prevención o tratamiento de estados de enfermedad o condiciones descritas aquí. Adicionalmente, los compuestos de la invención, y subgrupos de ellos, serán útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por las quinasas. Las referencias a la prevención o profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición tal como cáncer incluyen dentro de su alcance el alivio o reducción de la incidencia de cáncer.

30 Como se usa aquí, el término "modulación", como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la quinasa de proteína. Así, la modulación abarca cambios fisiológicos que causan un incremento o descenso en la actividad relevante de quinasa de proteína. En el último caso, la modulación puede ser descrita como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede ser mediada por cualquier mecanismo y en cualquier nivel fisiológico, incluyendo por ejemplo al nivel de expresión de 35 gen (incluyendo por ejemplo transcripción, translación y/o modificaciones post-translacionales), al nivel de expresión de genes que codifican elementos reguladores que actúan directamente o indirectamente sobre los niveles de actividad de quinasa. Así la modulación puede implicar expresión elevada/suprimida o sobre- o sub-expresión de una quinasa, incluyendo amplificación de genes (es decir copias múltiples de genes) y/o incremento o descenso en la expresión por un efecto transcripcional, así como hiper- (o hipo-)actividad y (des)activación de la(s) quinasa(s) de proteína (incluyendo (des)activación) por mutacion(es). Los términos "modulado", "modulación" y "modular" se 40 deben interpretar de manera acorde.

45 Como se usa aquí, se entiende que el término "mediado", como se usa por ejemplo conjuntamente con una quinasa como se describe aquí (y aplicado por ejemplo a diversos procesos fisiológicos, estados de enfermedad, condiciones, terapias, tratamientos o intervenciones) opera de modo limitante, de modo que los varios procesos, estados de enfermedad, condiciones, tratamientos e intervenciones a los cuales se aplica el término son aquellos en los cuales la quinasa juega un papel biológico. En casos donde el término es aplicado a una enfermedad, estado o condición, el papel biológico jugado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o condición (o su etiología o progreso). Así, la actividad de quinasa (y en particular niveles aberrantes de actividad de quinasa, por ejemplo sobreexpresión 50 de quinasa) no necesita ser necesariamente la causa próxima de la enfermedad, estado o condición: más bien, se contempla que los estados de enfermedad o condiciones mediadas por la quinasa incluyen aquellas que tienen

etiologías multifactoriales y progreso complejo, en los cuales la quinasa en cuestión está involucrada sólo parcialmente. En casos donde el término es aplicado al tratamiento, profilaxis o intervención, el papel jugado por la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la operación del tratamiento, profilaxis o resultado de la intervención. Así, una enfermedad, estado o condición mediadas por una quinasa incluyen el desarrollo de resistencia a cualquier medicamento o tratamiento particular contra el cáncer.

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

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

Los compuestos preferidos son compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionado de FGFR1, FGFR2 y FGFR3, y también FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores IC50 menores a 0.1 μ M.

Los compuestos de la invención tienen también actividad contra VEGFR.

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

Adicionalmente, muchos de los compuestos de la invención exhiben selectividad para la quinasa de FGFR 1, 2, y/o 3, y/o FGFR4 comparada con VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR y tales compuestos representan una realización preferida de la invención. En particular, los compuestos exhiben selectividad sobre VEGFR2. Por ejemplo, muchos compuestos de la invención tienen valores IC50 contra FGFR1, 2 y/o 3 y/o FGFR4 que están entre un décimo y un centésimo del IC50 contra VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR B. En particular, los compuestos preferidos de la invención tienen una actividad por lo menos 10 veces mayor contra o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Más preferiblemente los compuestos de la invención tienen por lo menos 100 veces más actividad contra o inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Esto puede ser determinado usando los métodos descritos aquí.

Como una consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de quinasas de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, los compuestos serán útiles en suministrar un medio para prevenir el crecimiento o para inducir apoptosis de neoplasias, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por ello se anticipa que los compuestos probarán ser útiles en el tratamiento o prevención de desórdenes proliferativos tales como cánceres. Adicionalmente, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las cuales hay un desorden de proliferación, apoptosis o diferenciación.

En particular, tumores con mutantes activadores de VEGFR o sobrerregulación de VEGFR y pacientes con elevados niveles de deshidrogenasa de lactato de suero, pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de las RTKs específicas discutidas aquí, pueden encontrar también particularmente benéfico el tratamiento con los compuestos de la invención. Por ejemplo, la sobreexpresión de VEGFR en células de leucemia aguda donde el progenitor clonal puede expresar VEGFR. También, tumores particulares con mutantes activadores o sobrerregulación o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención y así pacientes, como se discutió aquí, con tales tumores particulares pueden también encontrar particularmente benéfico el tratamiento con los compuestos de la invención. Puede preferirse que el tratamiento esté relacionado con o dirigido a una forma mutada de uno de los receptores de tirosina quinasa, tal como se discutió aquí. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría ser realizado usando técnicas conocidas por una persona diestra en la técnica y como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

Ejemplos de cánceres que pueden ser tratados (o inhibidos) incluyen, pero no están limitados a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de vesícula, mama, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de célula pequeña y carcinomas de pulmón de célula no pequeña, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas por ejemplo carcinoma pancreático exocrino, estómago, cérvix, endometrio, tiroides, próstata, o piel, por ejemplo carcinoma de célula escamosa; un tumor hematopoyético de estirpe linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda,

leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma non-Hodgkin, linfoma de célula capilar, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de estirpe mieloide, por ejemplo leucemias, leucemias mielógena aguda y crónica, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentosum; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con medicamentos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. A este respecto, las referencias a mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a o mieloma múltiple reactivo a bortezomib. De modo similar, las referencias a leucemia mielógena crónica incluyen la leucemia mielógena crónica sensible a y leucemia mielógena crónica reactiva a imitinib. La leucemia mielógena crónica es conocida también como leucemia mieloide crónica, leucemia granulocítica crónica o CML. Similarmente, la leucemia mieloide aguda es denominada también leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o AML.

Los compuestos de la invención pueden ser usados también en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación de células anormales sean pre-malignas o estables, tales como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD"s) son un grupo de enfermedades de la médula espinal en las cuales se produce exceso de células. Ellas están relacionadas con, y pueden evolucionar a, síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

Así, en las composiciones farmacéuticas, los usos o métodos de esta invención para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende crecimiento anormal de células, la enfermedad o condición que comprende crecimiento anormal de células, en una realización, es un cáncer.

Otras enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de células asesinas naturales. El término linfoma de células B incluye linfoma de células B grandes difusas.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser usados en cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ejemplo tumores gastrointestinales estromales. Cáncer gastrointestinal se refiere a condiciones malignas del tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, estómago hígado, sistema biliar, páncreas, intestinos, y ano.

Un ejemplo adicional de un tumor de origen mesenquimal es sarcoma de Ewing.

Así, en las composiciones farmacéuticas, los usos o métodos de esta invención para el tratamiento de una enfermedad o condición que comprende crecimiento anormal de células, la enfermedad o condición que comprende crecimiento anormal de células, en una realización, es un cáncer.

Los subconjuntos particulares de cánceres incluyen mieloma múltiple, carcinomas de vejiga, cervical, próstata y tiroides, cánceres de pulmón, mama, y colon.

Un subconjunto adicional de cánceres incluye mieloma múltiple, carcinomas de vejiga, hepatocelular, de célula escamosa oral y carcinoma cervical.

Se prevé además que el compuesto de la invención que tiene actividad inhibidora de FGFR tal como FGFR1, será particularmente útil en el tratamiento o prevención de cáncer de mama, en particular Carcinomas Clásicos Lobulares (CLC).

Dado que los compuestos de la invención tienen actividad FGFR4, ellos serán útiles también en el tratamiento de cánceres de próstata o pituitaria.

En particular, los compuestos de la invención como inhibidores FGFR, son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, desórdenes mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, y carcinoma de célula escamosa oral.

Otros subconjuntos de cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas de tiroides.

En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con transposición t(4;14) o sobreexpresión de FGFR3), cáncer de próstata (carcinomas de próstata reacios a hormona), cáncer de endometrio (en particular tumores del endometrio con mutaciones activadoras en FGFR2) y cáncer de mama (en particular cáncer lobular de mama).

- 5 En particular los compuestos son útiles para el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (carcinoma lobular clásico).

Como los compuestos tienen actividad contra FGFR3, ellos serán útiles en el tratamiento de mieloma múltiple y de vejiga.

En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento de transposición positiva de t(4;14) de mieloma múltiple.

- 10 Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, ellos serán útiles en el tratamiento de cánceres de endometrio, ovario, gástrico y colorrectal. El FGFR2 se sobreexpresa también en cáncer epitelial de ovario, por ello los compuestos de la invención pueden ser usados específicamente en el tratamiento de cáncer de ovario, tal como cáncer epitelial de ovario.

- 15 Los compuestos de la invención pueden ser también útiles en el tratamiento de tumores tratados previamente con inhibidor VEGFR2 o anticuerpo VEGFR2 (por ejemplo Avastin).

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

- 20 Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de cualquiera de uno o más FGFRs seleccionados de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, por ejemplo, uno o más FGFRs seleccionados de FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

- 25 Si un cáncer particular es o no uno que es sensible a la inhibición de señalización por FGFR, VEGFR o PDGFR, puede ser determinado por medio de un ensayo de crecimiento celular, como se establece abajo o por un método como se establece en la sección con el encabezamiento "Métodos de diagnóstico".

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

- 30 Se ha descubierto que algunos inhibidores FGFR pueden ser usados en combinación con otros agentes anticáncer. Por ejemplo, puede ser benéfico combinar un inhibidor que induce apoptosis con otro agente que actúa a través de un mecanismo diferente para regular crecimiento celular, tratando así dos de los rasgos característicos de desarrollo de cáncer. Abajo se establecen ejemplos de tales combinaciones.

- 35 Se prevé también que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de otras condiciones que resultan de desórdenes en la proliferación, tales como diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunes, trauma de cabeza, infarto, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad motoneurona, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

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

- 45 Se sabe también que FGFR, VEGFR y PDGFR juegan un papel en apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y por ello los compuestos de la invención podrían también ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades diferentes a cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus sistémico eritematoso, glomerulonefritis autoinmune mediada, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria de intestino, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad a eczema, asma, COPD, rinitis, y enfermedad del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; desórdenes neurodegenerativos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia

relacionada con el sida, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración del cerebelo; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, infarto de miocardio asociado con daño isquémico, ataque fulminante y daño con reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades del hígado inducidas por toxina o relacionadas con alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor por cáncer.

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

Se prevé además que los compuestos de la invención que tienen actividad inhibidora FGFR tal como FGFR2 o FGFR3, serán particularmente útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades del esqueleto. Son enfermedades particulares del esqueleto acondroplasia o dwarfismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

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

La sobreexpresión y activación de FGFR y VEGFR en vasculatura asociada con tumor ha sugerido también un papel para los compuestos de la invención, en la prevención e interrupción del inicio de angiogénesis de tumor. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cáncer, metástasis, leucemias tales como CLL, enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, en particular forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías isquémicas proliferativas tales como retinopatía de condición prematura (ROP) y retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

Puesto que los compuestos de la invención inhiben PDGFR, ellos pueden también ser útiles en el tratamiento de un número de tumores y tipos de leucemia, incluyendo glioblastomas tales como glioblastoma multiforme, carcinomas de próstata, tumores gastrointestinales estromales, cáncer de hígado, cáncer de riñón, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica (CMML) así como síndrome hipereosinofílico, un raro desorden hematológico proliferativo y dermatofibrosarcoma protuberans, un tumor infiltrativo de la piel.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede ser medida usando los ensayos expuestos en los ejemplos abajo, y el nivel de actividad exhibida por un compuesto dado puede ser definido en términos del valor IC₅₀. Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor IC₅₀ inferior a 1 μM, más preferiblemente inferior a 0.1 μM.

La invención suministra compuestos que tienen actividad inhibidora o moderadora de FGFR, y que se prevé serán útiles en la prevención o tratamiento de estados de enfermedad o condiciones mediadas por quinasa de FGFR.

En una realización, se suministra un compuesto como se define aquí para uso en terapia. En una realización adicional, se suministra un compuesto como se define aquí, para uso en la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa de FGFR.

Así, por ejemplo se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el alivio o reducción de incidencia de cáncer. Por ello, en una realización adicional, se suministra un compuesto como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer.

De acuerdo con ello, un aspecto suministra el uso de un compuesto para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa de FGFR, donde el compuesto tiene la fórmula (I) como se define aquí.

En una realización, se suministra el uso de un compuesto como se define aquí para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición, como se describe aquí.

En una realización adicional, se suministra el uso de un compuesto como se define aquí para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer.

5 La presente especificación suministra:

Un método para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa de FGFR, método que comprende la administración a un sujeto que lo requiere, de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

10 En una realización, se suministra un un método para la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición como se describe aquí, método que comprende la administración a un sujeto que lo requiere, de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

En una realización adicional, se suministra un método para la profilaxis o tratamiento de cáncer, método que comprende la administración a un sujeto que lo requiere, de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

15 Un método para el alivio o reducción de incidencia de un estado de enfermedad o condición mediada por una quinasa de FGFR, método que comprende la administración a un sujeto que lo requiere, de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

Un método de inhibición de una quinasa de FGFR, método que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto inhibidor de quinasa de la fórmula (I) como se define aquí.

20 Un método para la modulación de un proceso celular (por ejemplo división celular) inhibiendo la actividad de una quinasa de FGFR, usando un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

Un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, para uso como un modulador de un proceso celular (por ejemplo división celular), inhibiendo la actividad de una quinasa de FGFR.

Un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí para uso como un modulador (por ejemplo inhibidor) de FGFR.

25 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, para la manufactura de un medicamento para la modulación (por ejemplo inhibición) de la actividad de FGFR.

Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, en la manufactura de un medicamento para la modulación de un proceso celular (por ejemplo división celular) inhibiendo la actividad de una quinasa de FGFR.

30 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, para la manufactura de un medicamento para profilaxis o tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por sobreexpresión de una quinasa de FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un cáncer, donde el cáncer es uno que se caracteriza por la sobreexpresión de una quinasa de FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

35 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de entre una subpoblación que posee una aberración genética de quinasa de FGFR3.

El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, para la manufactura de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente al que se ha diagnosticado como perteneciente a una subpoblación que posee una aberración genética quinasa de FGFR3.

40 Un método para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por sobreexpresión de una quinasa de FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), donde el método incluye la administración de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

Un método para el alivio o reducción de la incidencia de una enfermedad o condición caracterizada por sobrerregulación de una quinasa de FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), donde el método comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

5 Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) cáncer en un paciente que sufre de o sospechoso de sufrir de cáncer; método que incluye (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para determinar si el paciente posee una aberración de genes de FGFR3; y (ii) donde si el paciente posee dicha variante, a continuación administrar al paciente un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, que tiene actividad inhibidora de quinasa de FGFR3.

10 Un método para la profilaxis o tratamiento de (o alivio o reducción de la incidencia de) un estado de enfermedad o condición caracterizado por la sobrerregulación una quinasa de FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); método de comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de sobrerregulación de una quinasa de FGFR (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) si la prueba de diagnóstico indica sobrerregulación de quinasa de FGFR, después de ello administración al paciente un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, que tiene actividad inhibidora de quinasa de FGFR.

15 En una realización, la enfermedad mediada por quinasas de FGFR es una enfermedad relacionada con oncología (por ejemplo cáncer). en una realización, la enfermedad mediada por quinasas de FGFR es una enfermedad relacionada con no oncología (por ejemplo cualquier enfermedad divulgada aquí excluyendo cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por quinasas de FGFR es una condición descrita aquí. En una realización, la enfermedad mediada por quinasas de FGFR es una condición del esqueleto descrita aquí. las anomalías
20 particulares en el desarrollo del esqueleto humano incluyen osificación anormal de las suturas craneales (craneosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson–Weiss, síndrome de cutis gyrate de Beare–Stevenson, síndrome de Pfeiffer, acondroplasia y dwarfism tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Quinasas mutadas

25 Las mutaciones de quinasa resistentes al medicamento pueden surgir en poblaciones de pacientes tratados con inhibidores de quinasa. Esto ocurre, en parte, en las regiones de la proteína que se unen con o interactúan con un inhibidor particular usado en terapia. Tales mutaciones reducen o incrementan la capacidad del inhibidor para ligarse a e inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácido que interactúan con el inhibidor o son importantes para soportar la unión de dicho inhibidor al objetivo. Un inhibidor que se une a una
30 quinasa objetivo sin requerir la interacción con el residuo de aminoácido mutado, probablemente no será afectado por la mutación y permanecerá como un inhibidor efectivo de la enzima (Carter et al (2005), PNAS, 102(31), 11011–110116).

35 Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en exon IIIa y una mutación de sitio de empalme 940–2A–G en exon IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones que activan línea germinal que causan síndromes de craneosinostosis y fueron observadas en 13% de tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Adicionalmente, se observaron mutaciones activadoras en FGFR3 en el 5% de las muestras de pacientes probadas y se ha correlacionado la sobreexpresión de FGFRs con un pronóstico pobre en este grupo de pacientes Jang et. al. (2001) Cancer Research 61 3541–3543.

40 Hay mutaciones que han sido observadas en PDGFR en pacientes tratados con imatinib, en particular la mutación T674I. La importancia clínica de estas mutaciones puede crecer considerablemente, dado que actualmente parecen representar el mecanismo primario de resistencia a inhibidores src/Abl en pacientes.

Adicionalmente, existen transposiciones cromosómicas o mutaciones puntuales que han sido observadas en FGFR, que dan lugar a estados biológicos de función de ganancia, sobreexpresados o constitutivamente activos.

45 Por ello, los compuestos de la invención encontrarían aplicación particular en relación con cánceres que expresan un objetivo molecular mutado tal como FGFR o PDGFR incluyendo PDGFR–beta y PDGFR–alfa, en particular la mutación T674I de PDGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría ser ejecutado utilizando técnicas conocidas para una persona diestra en la técnica y, como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

50 Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo conservado de treonina en el sitio de unión de ATP de FGFR darían como resultado resistencia al inhibidor. El aminoácido valina 561 ha sido mutado hasta una metionina en FGFR1, lo cual corresponde a mutaciones reportadas previamente halladas en Abl (T315) y EGFR (T766), de las que se ha mostrado confieren resistencia a inhibidores selectivos. Los datos de ensayo para FGFR1 V561M mostraron que esta mutación confirió resistencia a un inhibidor de tirosina quinasa, comparada con la del tipo silvestre.

Ventajas de las composiciones de la invención

Los compuestos de la fórmula (I) tienen varias ventajas sobre los compuestos de la técnica previa.

Por ejemplo los compuestos pueden tener potencia incrementada para FGFR3 y selectividad incrementada sobre VEGFR2.

- 5 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) tienen ventajosas ADMET y propiedades fisicoquímicas, sobre compuestos de la técnica previa. En particular los compuestos pueden tener buena solubilidad.

Formulaciones farmacéuticas

- 10 Mientras es posible administrar el compuesto activo sólo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo formulación) que incluye por lo menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, agentes de relleno, amortiguadores, estabilizantes, conservantes, lubricantes farmacéuticamente aceptables, u otros materiales bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

- 15 Así, la presente invención suministra además composiciones farmacéuticas como se definen arriba, y métodos para hacer una composición farmacéutica que incluyen la mezcla de por lo menos un compuesto activo, como se define arriba, junto con uno o más vehículos, excipientes, amortiguadores, adyuvantes, estabilizantes u otros materiales farmacéuticamente aceptables, como se describe aquí.

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I) pueden ser formuladas de acuerdo con técnicas conocidas, ver por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EEUU.

- 25 De acuerdo con ello, en un aspecto adicional, la invención suministra compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de ellos como se define aquí, en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intra-vaginal, o transdérmica. Donde se pretende que las composiciones sean administradas por vía parenteral, ellas pueden ser formuladas para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para
30 entrega directa dentro de un órgano o tejido objetivo, por inyección, infusión u otros medios de entrega. La entrega de ser por inyección de bolo, infusión de corto plazo o infusión de largo plazo y puede ser vía entrega pasiva o mediante el uso de una bomba de infusión adecuada.

- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, cosolventes, mezclas de solventes orgánicos, agentes formadores de complejos de ciclodextrina, agentes emulsificantes (para formar y estabilizar formulaciones en emulsión), componentes de liposomas para formar liposomas, polímeros que pueden formar geles para formar geles poliméricos, protectores de liofilización y combinaciones de agentes para, entre otros, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y hacer isotónica la formulación respecto a la sangre del receptor pretendido. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral pueden tomar
40 también la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (R. G. Strickly (2004), Solubilizing Excipients in oral y injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2), p 201–230).

- 45 Los liposomas son vesículas esféricas cerradas, compuestas de membranas de dos capas de lípidos y un núcleo acuoso interior y con un diámetro total de <100 µm. Dependiendo del nivel de características hidrófobas, medicamentos moderadamente hidrófobos pueden ser disueltos por liposomas, si el medicamento está encapsulado o intercalado dentro del liposoma. Los medicamentos hidrófobos pueden ser también disueltos por liposomas, si la molécula de medicamento se convierte en una parte integral de la membrana de dos capas de lípidos, y en este caso, el medicamento hidrófobo es disuelto en la porción de lípido de la bicapa de lípidos.

- 50 Las formulaciones pueden ser presentadas en contenedores de dosificación unitaria o de varias dosificaciones, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden ser almacenadas en una condición de secado por congelación (liofilizadas), requiriendo solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso.

La formulación farmacéutica puede ser preparada liofilizado un compuesto de la fórmula (I), o subgrupos del mismo. Liofilización se refiere al procedimiento de secado por congelación de una composición. Secado por congelación y liofilización son por ello usados aquí como sinónimos.

5 Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral pueden incluir también soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles, para reconstitución justo antes del uso, para dar soluciones o dispersiones estériles que pueden ser inyectadas. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos adecuados acuosos y no acuosos, incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de ellos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una adecuada fluidez, por ejemplo, usando materiales de cobertura tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partícula en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes.

15 Las composiciones de la presente invención pueden contener también adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes dispersantes. Puede asegurarse la prevención de la acción de microorganismos mediante la inclusión de varios agentes antibacteriales y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Puede ser deseable también incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Puede hacerse que ocurra prolongada absorción de la forma farmacéutica inyectable, mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

20 En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración intravenosa, por ejemplo por inyección o infusión. Para administración intravenosa, la solución puede ser dosificada como está o puede ser inyectada a una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina al 0.9% o dextrosa al 5%), antes de la administración.

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

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

35 Así, las composiciones en tableta pueden contener una dosificación unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte, tal como un azúcar o azúcar alcohol, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente derivado de no azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado de ella tal como metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Las tabletas pueden contener también tales ingredientes estándar como agentes de unión y formación de gránulos, tales como polivinilpirrolidona, agentes de desintegración (por polímeros entrecruzados que pueden hincharse tales como carboximetilcelulosa entrecruzada), agentes lubricantes (por ejemplo estearatos), conservantes (por ejemplo parabenos), antioxidantes (por ejemplo BHT), agentes amortiguadores (for ejemplo amortiguadores de fosfato o citrato), y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no necesitan ser discutidos en detalle aquí.

40 Las formulaciones encapsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida o líquida. Las cápsulas de gelatina pueden ser formadas de gelatina animal o derivados sintéticos o de plantas, equivalentes a ella.

45 Las formas de dosificación sólida (por ejemplo; tabletas, cápsulas etc.) pueden estar recubiertas o no recubiertas, pero típicamente tienen una cobertura, por ejemplo una película protectora de recubrimiento (por ejemplo una cera o barniz) o un recubrimiento para controlar liberación. El recubrimiento (por ejemplo un polímero tipo Eudragit™) puede estar diseñado para liberar el componente activo en una ubicación deseada dentro del tracto gastrointestinal. Así, el recubrimiento puede ser seleccionado para que se degrade bajo ciertas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando así de modo selectivo el compuesto en el estómago o en el íleo o duodeno.

50 En lugar de, o adicionalmente a, un recubrimiento, el medicamento puede ser presentado en una matriz sólida que incluye un agente de control de liberación, por ejemplo un agente de retardo de liberación que puede ser adaptado para liberar de manera selectiva el compuesto bajo condiciones de acidez o alcalinidad variables en el tracto gastrointestinal. De modo alternativo, el material de la matriz o recubrimiento de retardo de liberación puede tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo un polímero de anhídrido maleico) que es erosionado de manera

- 5 sustancialmente continua, a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional, el compuesto activo puede ser formulado en un sistema de entrega que suministra control osmótico de la liberación del compuesto. las formulaciones de liberación osmótica y otra liberación retrasada o liberación sostenida pueden ser preparadas de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos diestros en la técnica.
- Las composiciones farmacéuticas incluyen desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 95%, preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90% de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosificación unitaria, tal como en la forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, tabletas o cápsulas.
- 10 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden ser obtenidas combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea formando gránulos de una mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de los excipientes apropiados, hasta formar tabletas, núcleos de grageas o cápsulas. Es posible también incorporarlas dentro de vehículos plásticos que permitan que los ingredientes activos se difundan o sean liberados en cantidades medidas.
- 15 Los compuestos de la invención pueden ser formulados también como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas de manera homogénea extraordinariamente finas, de dos o más sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas molecularmente dispersos), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidas para uso en la tecnología farmacéutica (ver (Chiou y Riegelman (1971), J. Pharm. Sci., 60, 1281–1300) y son útiles para incrementar las velocidades de disolución e incrementar la biodisponibilidad de medicamentos con poca solubilidad en agua.
- 20 Esta invención suministra también formas sólidas de dosificación que incluyen la solución sólida descrita arriba. Las fórmulas sólidas de dosificación incluyen tabletas, cápsulas y tabletas masticables. Los excipientes conocidos pueden ser mezclados con la solución sólida para suministrar la forma deseada de dosificación. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un agente de desintegración y un lubricante, o (b) un agente de desintegración, un lubricante y un surfactante. Una tableta puede contener la solución sólida mezclada con por lo menos un agente de desintegración, un lubricante, un surfactante, y un deslizante. La tableta masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente de relleno, un lubricante, y si se desea un agente endulzante adicional (tal como un edulcorante artificial), y sabores adecuados.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas a un paciente en "paquetes de paciente" que contienen una ruta entera de tratamiento en un solo empaque, usualmente un empaque en ampolla. Los paquetes de paciente tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde un farmacéutico divide el suministro para un paciente de una forma farmacéutica de suministro a granel, en que el paciente tiene siempre acceso a la hoja suelta del paquete contenida en el paquete para paciente, normalmente inexistente en las prescripciones del paciente. Se ha mostrado que la inclusión de una hoja suelta en el paquete mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.
- 30 Las composiciones para uso tópico incluyen ungüentos, cremas, atomizados, parches, geles, gotas líquidas e inserciones (por ejemplo inserciones intraoculares). Tales composiciones pueden ser formuladas de acuerdo con métodos conocidos.
- 35 Ejemplos de formulaciones para administración rectal o intra-vaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden ser, por ejemplo, de una forma moldeable o material de cera que contiene el compuesto activo.
- Las composiciones para administración mediante inhalación pueden tener la forma de composiciones en polvo inhalables o atomizados líquidos o en polvo, y pueden ser administrados en forma estándar usando dispositivos para inhalación de polvos o dispositivos para dispensar aerosoles. Tales dispositivos son bien conocidos. Para administración por inhalación, las formulaciones en polvo incluyen típicamente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte, tal como lactosa.
- 40 Los compuestos de la fórmula (I) serán presentados generalmente en forma de dosificación unitaria y, como tal, típicamente contendrán suficiente compuesto para suministrar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener desde 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo de 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de este rango, son rangos particulares de compuesto 0.1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más usualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo 0.1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).
- 45
- 50

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

5 El compuesto activo será administrado a un paciente que lo necesita (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

10 La persona entrenada tendrá el conocimiento para seleccionar las cantidades apropiadas de ingrediente para uso en las formulaciones. Por ejemplo tabletas y cápsulas contienen típicamente 0–20% de agentes de desintegración, 0–5% de lubricantes, 0–5% de ayudas de fluidez y/o 0–100% de agentes de relleno/ o materiales de relleno (dependiendo de la dosificación del medicamento). Ellos pueden contener también 0–10% de polímero de unión, 0–5% de antioxidantes, 0–5% de pigmentos. Las tabletas de liberación lenta contendrían adicionalmente 0–100% de polímeros (dependiendo de la dosificación). Los recubrimientos en película de la tableta o cápsula contienen típicamente 0–10% de polímeros, 0–3% de pigmentos, y/o 0–2% de suavizantes.

15 Las formulaciones parenterales contienen típicamente 0–20% de amortiguadores, 0–50% de cosolventes, y/o 0–100% de agua para inyección (WFI) (dependiendo de la forma de dosificación y si han sido secados por congelación). Las formulaciones para aplicación intramuscular pueden contener también 0–100% de aceites.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

(i) Formulación en tableta

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

(ii) Formulación en cápsula

Se prepara una formulación en cápsula mezclando 100 mg de un compuesto de la fórmula (I) con 100 mg de lactosa y empacando la mezcla resultante dentro de cápsulas estándar opacas de gelatina dura.

(iii) Formulación inyectable I

25 Puede prepararse una composición parenteral para administración por inyección, disolviendo un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo en una forma de sal) en agua que contiene 10% de propilenglicol, para dar una concentración de compuesto activo de 1.5 % en peso. Se esteriliza la solución por filtración, se empaca en una ampolla y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

30 Se prepara una composición parenteral para inyección, disolviendo en agua un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), filtrando en condiciones estériles la solución y empacando dentro de viales o ampollas sellables de 1 ml.

v) Formulación inyectable III

35 Puede prepararse una formulación para entrega intravenosa por inyección o infusión, disolviendo el compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo en una forma de sal) en agua a 20 mg/ml. Se sella entonces el vial y se esteriliza en el autoclave.

vi) Formulación inyectable IV

40 Puede prepararse una formulación para entrega intravenosa por inyección o infusión, disolviendo el compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo en una forma de sal) en agua que contiene un amortiguador (por ejemplo acetato 0.2 M de pH 4.6) a 20 mg/ml. Se sella entonces el vial y se esteriliza entonces en el autoclave.

(vii) Formulación para inyección subcutánea

Se prepara una composición para administración subcutánea, mezclando un compuesto de la fórmula (I) con aceite de maíz grado farmacéutico, para dar una concentración de 5 mg/ml. Se esteriliza la composición y se empaca en un contenedor adecuado.

viii) Formulación liofilizada

5 Se colocan alícuotas del compuesto formulado de la fórmula (I) dentro de viales de 50 ml y se las somete a liofilización. Durante la liofilización, las composiciones son congeladas usando un protocolo de congelación de un paso a (-45 °C). Se eleva la temperatura a -10 °C para fusión, luego se baja a congelación a -45 °C, seguido de secado primario a +25 °C por aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con incrementos por pasos de la temperatura hasta 50 °C. Durante el secado primario y secundario se ajusta la presión a 80 millitor.

Métodos de tratamiento

10 Se prevé que los compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de ellos como se define aquí, serán útiles en la profilaxis o tratamiento de un rango de estados de enfermedad o condiciones mediadas por FGFR. Ejemplos de tales estados y condiciones de enfermedad están establecidos arriba.

Los compuestos son administrados generalmente a un sujeto que requiere tal administración, por ejemplo un paciente humano o animal, preferiblemente un humano.

Los compuestos serán administrados típicamente en cantidades que son terapéutica o profilácticamente útiles y que generalmente son no tóxicos.

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

20 Los compuestos pueden ser administrados sobre un período prolongado de tiempo para mantener efectos terapéuticos benéficos, o pueden ser administrados sólo por un período corto. De modo alternativo ellos pueden ser administrados de una manera pulsátil o continua.

25 Una dosificación diaria típica del compuesto de la fórmula (I) puede estar en el rango de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más típicamente 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más usualmente 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo 10 nanogramos a 10 miligramos, y más típicamente 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal, aunque cuando se requiera pueden administrarse dosificaciones más altas o más bajas. El compuesto de la fórmula (I) puede ser administrado sobre una base diaria o sobre una base repetida cada 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 10 o 14, o 21, o 28 días por ejemplo.

30 Los compuestos de la invención pueden ser administrados oralmente en un rango de dosificaciones, por ejemplo 1 a 1500 mg, 2 a 800 mg, o 5 a 500 mg, por ejemplo 2 a 200 mg o 10 a 1000 mg, ejemplos particulares de dosificaciones incluyendo 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto puede ser administrado una vez o más de una vez por día. El compuesto puede ser administrado continuamente (es decir tomado todos los días sin una interrupción, por la duración del régimen de tratamiento). De modo alternativo, el compuesto puede ser administrado de modo intermitente, es decir tomado continuamente por un período dado tal como una semana, luego interrumpido por un período tal como una semana y luego tomado continuamente por otro período tal como una semana y así a través de la duración del régimen de tratamiento. Ejemplos de regímenes de tratamiento que involucran administración intermitente incluyen regímenes en donde la administración es en ciclos de una semana con, una semana sin; o dos semanas con, una semana sin; o tres semanas con, una semana sin; o dos semanas con, dos semanas sin; o cuatro semanas con dos semanas sin; o una semana con tres semanas sin – por uno o más ciclos, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más ciclos.

En un programa particular de dosificación, se dará a un paciente una infusión de un compuesto de la fórmula (I) por períodos de una hora diaria por hasta 10 días, en particular por hasta cinco días por una semana, y el tratamiento será repetido a un intervalo deseado tal como dos a cuatro semanas, en particular cada tres semanas.

45 Más particularmente, se dará a un paciente una infusión de un compuesto de la fórmula (I) por períodos de una hora diariamente por 5 días y se repetirá el tratamiento cada tres semanas.

En otro programa particular de dosificación, se dará a un paciente una infusión por 30 minutos a 1 hora seguido por infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo 1 a 5 horas, por ejemplo 3 horas.

En otro programa particular de dosificación, se da a un paciente una infusión continua por un período de 12 horas a 5 días, y en particular una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

Finalmente, sin embargo, la cantidad de compuesto administrada y el tipo de composición usada será con mensura de con la naturaleza de la enfermedad o condición fisiológica que es tratada y estará a discreción del médico.

5 Los compuestos como se define aquí, pueden ser administrados como el único agente terapéutico o ellos pueden ser administrados en terapia de combinación con uno o más de otros compuestos para el tratamiento de un estado particular de enfermedad, por ejemplo una enfermedad neoplásica tal como un cáncer, como se definió aquí previamente. Ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que pueden ser administrados junto (bien sea de modo concurrente o a diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos de la fórmula (I) incluyen pero no están limitados a:

Inhibidores de topoisomerasa

10 Antimetabolitos

Agentes que tienen como objetivo la tubulina

Inhibidores de agentes de unión de ADN y topoisomerasa II

Agentes para introducción de grupos alquilo

Anticuerpos monoclonales.

15 Anti-hormonas

Inhibidores de transducción de señal

Inhibidores de proteasoma

ADN metil transferasas

Citoquinas y retinoides

20 Terapias que tienen como objetivo cromatina

Radioterapia, y,

25 otros agentes terapéuticos o profilácticos; por ejemplo agentes que reducen o alivian algunos de los efectos laterales asociados con quimioterapia. Ejemplos particulares de tales agentes incluyen agentes anti-eméticos y agentes que previenen o reducen la duración de neutropenia asociada con quimioterapia y previenen complicaciones que surgen de niveles reducidos de células rojas en la sangre o células blancas en la sangre, por ejemplo eritropoyetina (EPO), factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), y factor de estimulación de colonia de granulocitos (G-CSF). también se incluyen agentes que inhiben la reabsorción de huesos tales como agentes de bisfosfonato por ejemplo zoledronato, pamidronato e ibandronato, agentes que suprimen la respuesta inflamatoria (tales como dexametazona, prednisona, y prednisolona) y agentes usados para reducir los niveles en la sangre de hormona de crecimiento e IGF-I en pacientes con acromegalia tales como formas sintéticas de la hormona cerebral somatostatina, que incluye acetato de octreotida, que es un octapéptido de larga acción con propiedades farmacológicas que imitan aquellas de la hormona natural somatostatina. Además se incluyen agentes tales como leucovorina, que es usada como un antídoto para medicamentos que hacen descender los niveles de ácido fólico, o ácido folínico en sí mismo y agentes tales como acetato de megestrol, que pueden ser usados para el tratamiento de efectos laterales incluyendo edema y episodios tromboembólicos.

35 Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención, pueden ser dados en programas de dosificación que varían individualmente y vía diferente de rutas.

40 Donde el compuesto de la fórmula (I) es administrado en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más de otros agentes terapéuticos u otros agentes terapéuticos (preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno), los compuestos pueden ser administrados de manera simultánea o secuencial. Cuando son administrados secuencialmente, ellos pueden ser administrados en intervalos separados por poco tiempo (por ejemplo por un período de 5–10 minutos) o a intervalos mayores (por ejemplo separados por 1, 2, 3, 4 o más horas, o incluso separados por mayores períodos cuando se requiera), donde el régimen de dosificación precisa está con mencionado con las propiedades del(los) agente(s) terapéutico(s).

Los compuestos de la invención pueden ser administrados también conjuntamente con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica; cirugía y dietas controladas.

5 Para uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más otros agentes terapéuticos pueden ser formulados juntos por ejemplo en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales pueden ser formulados separadamente y presentados juntos en la forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

Una persona entrenada en la técnica conocería a través de su conocimiento general común, los regímenes de dosificación y terapias de combinación que se deben usar.

10 Métodos de diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I), un paciente debe ser sometido a criba para determinar si una enfermedad o condición que el paciente está o puede estar sufriendo, es una que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR, VEGFR y/o PDGFR.

15 Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede ser analizada para determinar si una condición o enfermedad, tal como cáncer, de la que el paciente sufre o puede estar sufriendo es una que se caracteriza por una anomalía genética o expresión anormal de proteína que conduce a sobreexpresión de los niveles o actividad de FGFR, VEGFR y/o PDGFR o a sensibilización de una ruta a actividad normal de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, o a sobreexpresión de estas rutas de señalización de factor de crecimiento tales como niveles de ligando de factor de crecimiento o actividad de ligando de factor de crecimiento o a sobreexpresión de una ruta bioquímica corriente abajo de la activación de FGFR, VEGFR y/o PDGFR.

20 Ejemplos de tales anomalías que dan como resultado activación o sensibilización de la señal de FGFR, VEGFR y/o PDGFR incluyen pérdida de, o inhibición de rutas apoptóticas, sobreexpresión de los receptores o ligandos, o presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo variantes de PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o sobreexpresión, en particular sobreexpresión de FGFR1, o mutantes de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser particularmente sensibles a inhibidores de FGFR.

25 Por ejemplo se han identificado mutaciones puntuales que engendran ganancia de función en FGFR2 en un número de condiciones (Lemonnier, et al. (2001), *J. Bone Minar. Res.*, 16, 832–845). En particular se han identificado mutaciones activadoras en FGFR2, en 10% de tumores del endometrio (Pollock et al, *Oncogene*, 2007, 26, 7158–7162).

30 Adicionalmente, las aberraciones genéticas del receptor de tirosina quinasa de FGFR3, tales como transposiciones cromosómicas o mutaciones puntuales que dan como resultado receptores de FGFR3 expresados de modo ectópico o desregulados, constitutivamente activos, han sido identificadas y están asociadas con un subconjunto de mielomas múltiples, carcinomas cervical y de vejiga (Powers, C.J., et al. (2000), *Endocr. Rel. Cancer*, 7, 165). Una mutación particular T674I del receptor PDGF ha sido identificada en pacientes tratados con imatinib.

35 Adicionalmente, se demostró una amplificación genética de 8p12–p11.2 en ~50% de casos de cáncer lobular de seno (CLC) y se mostró que esto estaba asociado con un incremento en la expresión de FGFR1. Estudios preliminares con siARN dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta ruta de señalización (Reis-Filho et al. (2006), *Clin Cancer Res.* 12(22), 6652–6662).

40 De modo alternativo, en una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse la pérdida de un regulador negativo o supresor de FGFR, VEGFR o PDGFR. En el presente contexto, el término "pérdida" abarca la supresión de un gen que codifica el regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen, o la inactivación del producto transcrito (por ejemplo por mutación puntual) o secuestro por otro producto de gen.

45 El término sobreexpresión incluye expresión elevada o sobreexpresión, incluyendo amplificación genética (es decir copias múltiples de genes) e incremento en la expresión por un efecto de transcripción, e hiperactividad y activación, incluyendo activación por mutaciones. Así, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la sobreexpresión de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. El término diagnóstico incluye criba. Por marcadores se incluyen marcadores genéticos incluyendo, por ejemplo, la medición de composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. El término marcador incluye también marcadores que son característicos de sobreexpresión de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, incluyendo actividad enzimática, niveles de enzima, estado de la enzima (por ejemplo fosforilada o no) y niveles de mRNA de las proteínas arriba mencionadas.

50

Las pruebas de diagnóstico y criba son conducidas típicamente sobre una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia de tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales de cobertizo), biopsia de heces, esputo, análisis de cromosomas, fluido pleural, fluido peritoneal, espigas bucales, biopsia u orina.

- 5 Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y sobreexpresión de proteínas son conocidos por una persona diestra en la técnica. Los métodos de criba podrían incluir, pero no están limitados a, métodos estándar tales como reacción en cadena de polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación *in-situ* tal como hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH).

10 La identificación de un individuo que lleva una mutación en FGFR, VEGFR y/o PDGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. Los tumores pueden ser cribados preferencialmente buscando presencia de una variante de FGFR, VEGFR y/o PDGFR antes del tratamiento. El proceso de criba involucrará típicamente la determinación directa de secuencia, análisis de microarreglo de oligonucleótidos, o un anticuerpo específico de mutante. Adicionalmente, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría ser ejecutado utilizando técnicas conocidas por una persona diestra en la técnica y como se describe aquí, tal como RT-PCR y FISH.

15 Adicionalmente, las formas mutantes de, por ejemplo FGFR o VEGFR2, pueden ser identificadas por determinación directa de secuencia de, por ejemplo, biopsias de tumor usando PCR y métodos para determinar la secuencia de productos de PCR directamente como se describió aquí antes. El técnico entrenado reconocerá que todas esas técnicas bien conocidas para detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas mencionadas previamente podrían ser aplicables en el presente caso.

20 En la criba por RT-PCR, se evalúa el nivel de mRNA en el tumor, creando una copia de cADN del mRNA seguido de amplificación del cADN por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores, y condiciones de amplificación, son conocidas por una persona entrenada en la técnica. Las manipulaciones de ácido nucleico PCR son llevadas a cabo mediante métodos estándar, como se describe por ejemplo en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de ácido nucleico son descritas también en Sambrook et al., (2001), 3ª ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. De modo alternativo, puede usarse un kit disponible comercialmente para RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o metodología como se expone en las patentes de Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, y 6,218,529.

25 Un ejemplo de una técnica de hibridación *in-situ* para evaluar la expresión de mRNA sería hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) (ver Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

30 Generalmente, la hibridación *in situ* incluye los siguientes pasos principales: (1) fijación de tejido que va a ser analizado; (2) tratamiento de hibridación previa de la muestra para incrementar la accesibilidad del ácido nucleico objetivo, y reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos hasta el ácido nucleico en la estructura o tejido biológicos; (4) lavado después de la hibridación para remover fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las muestras usadas en tales aplicaciones son etiquetadas típicamente, por ejemplo con radioisótopos o reporteros fluorescentes. Las muestras preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para habilitar hibridación específica con los ácidos nucleicos objetivo bajo condiciones rigurosas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH son descritos en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc y Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview por John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods y Protocols, 2a ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, páginas 077-088; serie: Methods in Molecular Medicin.

35 (DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3) describen métodos para hacer el perfil de expresión de genes. Brevemente, el protocolo es como sigue: se sintetiza cADN de doble cuerda a partir de ARN total usando un oligómero (dT)₂₄ para cebar la síntesis de cADN de primera cadena, seguido por síntesis de cADN de segunda cadena con cebadores aleatorios hexaméricos. El cADN de doble cuerda es usado como un patrón para la transcripción *in vitro* de cARN usando ribonucleótidos que tienen unida biotina. El cARN es fragmentado químicamente de acuerdo con protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EEUU), y luego hibridados durante la noche sobre Arreglos de Genoma Humano.

40 De modo alternativo, los productos de proteína expresados de los mARNs pueden analizarse por inmunohistoquímica de muestras de tumor, inmunoensayo de fase sólida con placas de microtitulación, aplicación de prueba de Mancha Occidental, electroforesis en gel bidimensional de SDS-poliacrilamida, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para determinación de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos de sitio específico. La persona entrenada reconocerá que todas estas

técnicas bien conocidas para la detección de sobreexpresión de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, o detección de FGFR, VEGFR y/o variantes o mutantes de PDGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

5 Pueden medirse niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR usando ensayos enzimáticos estándar, por ejemplo, aquellos ensayos descritos aquí. Podría detectarse también activación o sobreexpresión en una muestra de tejido, por ejemplo un tejido de tumor, midiendo la actividad de tirosina quinasa con un ensayo tal como el de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés sería inmunoprecipitada a partir del lisado de la muestra y su actividad medida.

10 Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR incluyendo las isoformas de ellos, incluyen la medición de densidad en microrrecipientes. Esta puede ser medida por ejemplo usando métodos descritos por Orre y Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101–8). Los métodos de ensayo incluyen también el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso de VEGFR estos incluyen CD31, CD34 y CD105 (Minao et al. (2004) J Clin Pathol. 57(6), 591–7).

Por ello, todas estas técnicas podrían ser usadas también para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

15 Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 es observada en el 62% de carcinomas de célula escamosa oral y causa activación constitutiva de la actividad de quinasa. Las mutaciones activadoras de FGFR3 han sido identificadas también en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones fueron de 6 tipos con grados variables de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Adicionalmente, se ha encontrado que un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 está asociado con un aumento en la incidencia y agresividad de cáncer de próstata, colon, pulmón y mama.

20 Por ello, en un aspecto adicional la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado de enfermedad o condición en un paciente que se ha sometido a criba y que se ha determinado que sufre de, o está en riesgo de sufrir de, una enfermedad o condición que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR.

En mutaciones particulares un paciente es sometido a criba para incluir las mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4.

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

30 La determinación MRI de normalización de vasos (usando por ejemplo eco de gradiente de MRI, eco de giro, y mejora del contraste para medir el volumen sanguíneo, tamaño relativo de vaso, y permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (células progenitoras circulantes (CPCs), CECs, SDF1, y FGF2) pueden ser usados también para identificar tumores resistentes a VEGFR2, para el tratamiento con un compuesto de la invención.

Rutas de síntesis general

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero son solamente ejemplos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones en modo alguno.

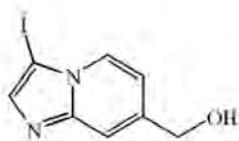
40 de aquí en adelante, "DCM" se define como diclorometano, "DIPE" se define como diisopropil éter, "DMA" se define como dimetilacetamida, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "MeOH" se define como metanol y "THF" se define como tetrahidrofurano.

Preparación de los compuestos

Ejemplo 1.1.a

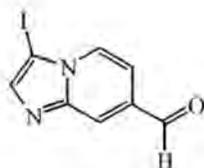
1.1.a(1) Preparación del intermedio

45



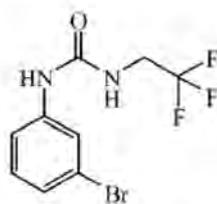
Una solución de imidazo[1,2-a] piridina-7-metanol [342613-80-3] (2.025 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 0°C bajo flujo de N₂. Se agregó una solución de N-yodosuccinimida (2.126 mmol) en DMF (1 ml) gota a gota a 0°C y después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 2 horas. La solución se trató con agua y el producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, tiosulfato de sodio al 20%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (eluyente: DCM-DCM/MeOH 95/5). Las fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad, produciendo 390 mg del intermedio mostrado.

10 1.1.a (2) Preparación del intermedio



A una suspensión del intermedio del Ejemplo 1.1.a (1) anterior (1.387 mmol) en DCM (15 ml) se agregó en porciones óxido de manganeso (4.16 mmol). Se agregó óxido de manganeso adicional (1 equivalente, 121 mg) y la reacción se dejó durante 48 horas. La mezcla se filtró sobre celita y se lavó con DCM. El solvente se evaporó bajo presión reducida, produciendo 320 mg de la sustancia intermedia mostrada.

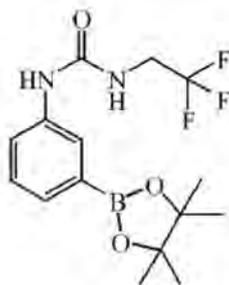
1.1.a(3) Preparación del intermedio



20 Se agregó isocianato de 3-bromofenilo (0.112 mol) gota a gota a 5°C a una solución de 2,2,2-trifluoroetilamina (0.167 mmol) en THF (120 ml) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se usó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa, produciendo 33.1 g del intermedio mostrado.

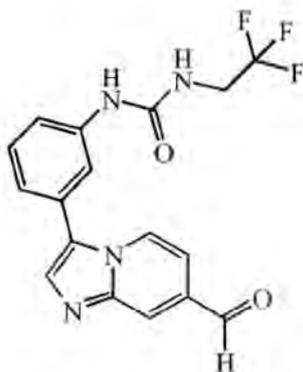
1.1.a(4) Preparación del intermedio

25



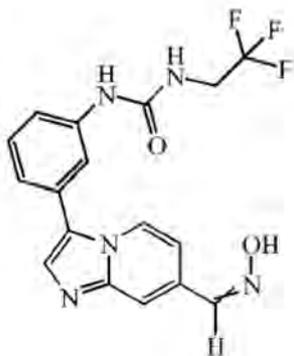
5 El Intermedio de ejemplo 1.1.a (3) (16.831 mmol), bis(pinacolato)diboro (18.514 mmol), y acetato de potasio (50.492 mmol) se disolvieron en DMSO (15 ml) y se burbujeó nitrógeno en la mezcla en agitación. Se agregó dicloro(difenilfosfinoferroceno)paladio [72287-26-4] (0,505 mmol) y el burbujeo de nitrógeno se continuó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. La fase acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con un mínimo de DCM y n-heptano con agitación vigorosa. El precipitado se filtró y se lavó con n-heptano, obteniéndose 5.07 g del intermedio mostrado.

10 1.1.a(5) Preparación del intermedio



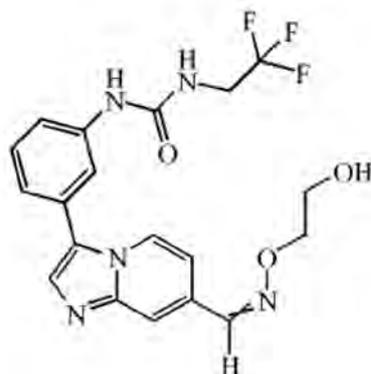
15 El Intermedio de ejemplo 1.1.a (2) (10.921 mmol) y el intermedio del ejemplo 1.1.a (4) (13.105 mmol) en dioxano (60 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla de reacción bajo agitación. Se agregó ácido fosfórico, sal de potasio (1:3) (21.842 mmol) en agua (15 ml) seguido de dicloro(difenilfosfinoferroceno)paladio [72287-26-4] (0.546 mmol) y la agitación bajo nitrógeno burbujeante se continuó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se precipitó en DCM/n-heptano, se filtró, se lavó con DCM/n-heptano y se secó a 50°C bajo presión reducida, produciendo 4.168 g del intermedio mostrado.

20 1.1.a(6) Preparación del intermedio



5 A una suspensión en agitación del intermedio del ejemplo 1.1.a (5) (11.399 mmol) en etanol (80 ml) y piridina (20 ml) se agregó hidroxilamina, clorhidrato (1:1) (22.798 mmol). La solución se vertió en agua (1 L) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 50°C bajo presión reducida. El residuo se agitó en dietil éter durante 10 minutos y se filtró. El precipitado se calentó en metanol y se agregó lentamente a una solución en agitación de dietil éter. El precipitado recién formado se filtró y se secó a 50°C bajo presión reducida, produciendo 2.79 g del intermedio mostrado.

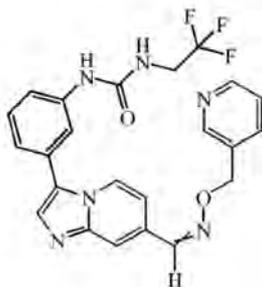
1.1.a(7) Preparación de compuesto final



10 El Intermedio de ejemplo 1.1.a(6) (1.325 mmol), 2-bromo-etanol (7.951 mmol), y carbonato de cesio (6.626 mmol) en DMSO (15 ml) se colocaron en un tubo sellado y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se vertió en agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. La fracción residual cruda se purificó por cromatografía
 15 líquida de alto rendimiento (RP-18) (eluyente:(0.25% de NH₄HCO₃ en H₂O)/CH₃CN 90/10-0/100 v/v). Las fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto se purificó de nuevo por cromatografía líquida de alto rendimiento (RP-18) (eluyente:(0.25% de NH₄HCO₃ en H₂O)/MeOH 30/70 v/v). El producto se coevaporó con tolueno y la fracción residual se secó bajo vacío a 50°C, dando 46 mg del compuesto mostrado.

Ejemplo 1.1.b

20 Preparación del compuesto

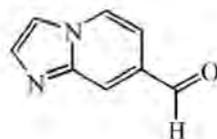


5 A una mezcla del intermedio del ejemplo 1.1.a(6) (1.06 mmol) y 3-piridinmetanol, 3-metanosulfonato (1.166 mmol) en DMSO (10 ml) se agregó carbonato de cesio (4.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó caer en el agua destilada. La suspensión se filtró y se lavó con agua destilada. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa usando columna de 8 μm Hyperprep C18 HS BDS 100Å (Shandon) (50 mm de diámetro, 16.5 cm de longitud) y la mezcla de acetonitrilo-agua como eluyente. Se recogieron las fracciones deseadas, obteniéndose 259 mg del compuesto mostrado.

Ejemplo 1.2

1.2(1) Preparación del intermedio

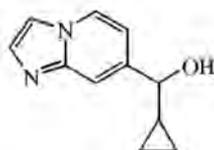
10



15 A una suspensión de imidazo[1,2-a] piridin-7-metanol (409.815 mmol) en DCM (2 L) se agregó óxido de manganeso (819.631 mmol) BAJO agitación vigorosa. Después de 2 horas se agregaron 2 eq más de óxido de manganeso (71.3g) y la reacción se dejó durante la noche. Se agregó 1 eq más de óxido de manganeso (36 g) y la reacción se dejó durante 4 horas. La reacción se detuvo. La mezcla de reacción se filtró sobre Dicalite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida a 40°C y se secó in vacuo a 50°C durante la noche, obteniéndose 45 g del intermedio mostrado.

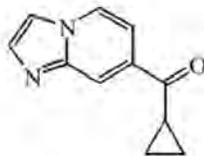
1.2(2) Preparación del intermedio

20



25 A una solución del intermedio del ejemplo 1.2(1).(27.369 mmol) en THF seco (120 ml) se agregó a 0°C bromuro de ciclopropilmagnesio en THF 0.5 M (41.053 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y una solución acuosa de cloruro de amonio (40 ml). Se realizó una extracción con salmuera (40 ml). La capa de agua se extrajo de nuevo con EtOAc (80 ml). Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron hasta sequedad, produciendo 5.5 g de intermedio mostrado, usado crudo en la siguiente etapa.

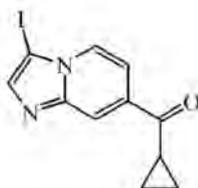
1.2 (3) Preparación del intermedio



5 A una suspensión del intermedio del ejemplo 1.2 (2) (27.36 mmol) en DCM (132 ml) se agregó óxido de manganeso (54.721 mmol) bajo agitación vigorosa. Después de 2 horas, 4 horas y 6 horas, se agregaron 2 equivalentes de óxido de manganeso (3 x 4.8g) y la reacción se dejó durante la noche. Se agregaron 2 eq más de óxido de manganeso (4.8g) y la reacción se dejó durante 4 horas. La reacción se detuvo. La mezcla de reacción se filtró sobre Dicalite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida a 40°C y se secó in vacuo a 50°C, dando 3.7g del intermedio mostrado. El producto se usó como tal en la siguiente reacción.

1.2(4) Preparación del intermedio

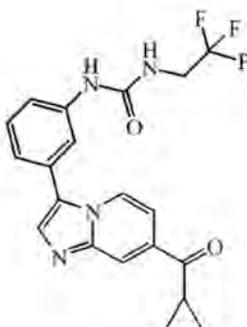
10



15 A una mezcla del intermedio del ejemplo 1.2 (3) (23.057 mmol) en DMF (25 ml), se agregaron 0.6 eq (3.1 g) de N-yodosuccinimida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 0.7 eq (3.6g) de N-yodosuccinimida y la reacción se dejó 1 hora. La reacción se detuvo. La solución se dejó caer lentamente en 200 ml de agua destilada y 20 ml de una solución al 20% de bisulfito de sodio. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la suspensión se filtró, se lavó con dietil éter y el sólido resultante se secó in vacuo a 50°C, dando 3.14 g del intermedio mostrado.

1.2(5) Preparación del intermedio

20

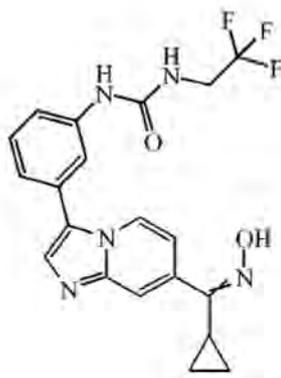


25 El Intermedio del ejemplo 1.2 (4) (14.738 mmol) y el intermedio del ejemplo 1.1.a (4) (15.475 mmol) en dioxano (150 ml) se cargaron en un vial de gran tamaño. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla de reacción bajo agitación. Se agregó ácido fosfórico, sal de potasio (1:3) (29,477 mmol) en agua (50 ml) seguido por dicloro(difenilfosferoceno) paladio (0.737 mmol) y la agitación bajo nitrógeno burbujeante se continuó durante 10 minutos.

La mezcla de reacción se dejó a 95°C (reflujo) durante 4 horas y luego se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron de nuevo con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituroó con una solución de MeOH/DCM 5/95 y se filtró, se lavó con DIPE (5 ml), se secó in vacuo a 40°C durante la noche, obteniéndose 2,678 g del intermedio mostrado.

El filtrado se dejó durante la noche y el precipitado formado se separó por filtración, se lavó con DIPE, se secó in vacuo a 50°C durante 4 horas, obteniéndose 1.237 g del intermedio mostrado. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, se trituroó en 20 ml 2/98 MeOH/DCM y se vertió en 300 ml de DIPE bajo agitación vigorosa. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó in vacuo a 50°C durante 4 horas. El residuo (1.71 g) se cristalizó en acetonitrilo, se filtró y se lavó con DIPE, obteniéndose 1.1g del intermedio mostrado.

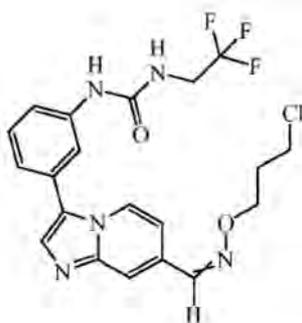
1.2(6) Preparación del compuesto



A una suspensión en agitación del intermedio del ejemplo 1.2(5) (6.636 mmol) en etanol (30 ml) y piridina (2 ml) se agregó hidroxilamina, clorhidrato (1:1) (13.271 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. Se agregaron etanol y piridina hasta que la solución (30 ml de etanol, 6 ml de piridina) y la reacción se dejó durante la noche a 50°C bajo agitación. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida a 40°C hasta 3 mbar (2 horas). La fracción pegajosa se trituroó con ultrasonido con un mínimo de agua, se filtró, se lavó con dietil éter y se secó in vacuo a 50°C durante la noche. El residuo (2.33g) se cristalizó en acetonitrilo. Los cristales se lavaron con acetonitrilo y dietil éter y se secaron in vacuo a 50°C durante 4 horas, dando 1.1g del compuesto mostrado.

Ejemplo 1.3.a

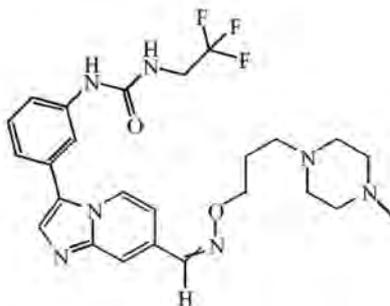
1.3.a(1) Preparación del intermedio



A una mezcla del intermedio del ejemplo 1.1.a(6) (5.3 mmol) y 1,3-bromocloropropano (10.601 mmol) en DMSO (25 ml) se agregó carbonato de cesio (10.601 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora. La mezcla de reacción se dejó caer en agua destilada, a continuación, el producto se extrajo con acetato de aceto y NaOH 1M. Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía (DCM/MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el solvente se evaporó, obteniéndose 1.505 g del intermedio mostrado.

5 1.3.a(2) Preparación de compuesto final

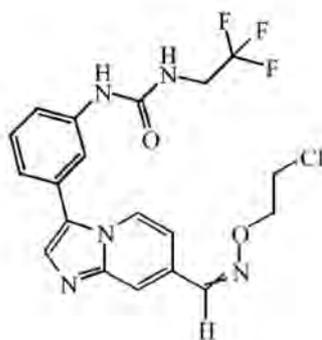


10 El Intermedio de ejemplo 1.3.a(1) (0.881 mmol) en 1-metil-piperazina (1.5 ml) se agitó a 70°C durante 20 horas. La muestra cruda se sometió a purificación preparativa (Gemini C18 120 A 10 micrones (Phenomenex), 50 mm por 16.5 cm) (gradiente: (A: 0.25% de bicarbonato de amonio en agua; B: acetonitrilo de 90/10 a 65/35 en 44 minutos y luego 0/100 durante 8 minutos). Las fracciones deseadas se recolectaron y se manipularon, produciendo 224 mg de compuesto mostrado

Ejemplo 1.3.b

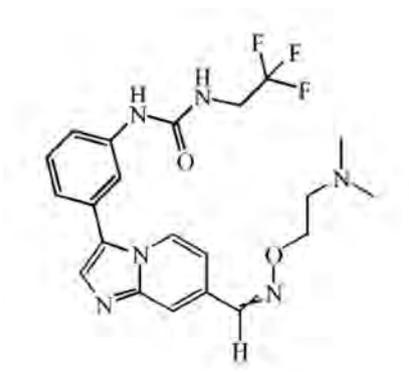
1.3.b(1) Preparación del intermedio

15



20 El Intermedio de ejemplo 1.1.a(6) (5.3 mmol), 1-bromo-2-cloro-etano (26.502 mmol), y carbonato de cesio (26.502 mmol) en DMSO (50 ml) se colocaron en un tubo sellado y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se vertió en agua y se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida, obteniéndose 2.3 g del intermedio mostrado. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa,

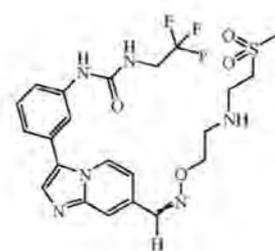
1.3.b(2) Preparación del compuesto



Una solución del intermedio de ejemplo 1.3.b(1) (0.909 mmol) y yoduro de potasio (0.136 mmol) en DMF (15 ml) se trató con 2-(metilsulfonyl)-etanamina, clorhidrato (1:1) (2.728 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante 18 horas. La reacción se completó y se eliminó el solvente bajo presión reducida. La fracción residual se trató con hielo-agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. La fracción residual cruda se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (RP-18) (eluyente: (0.25% de NH₄HCO₃ en H₂O)/CH₃CN/MeOH // 80/10/10; 20/40/40; 0/50/50 v/v). Las fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto se coevaporó con tolueno y la fracción residual se secó bajo flujo de N₂ a 30°C, dando 141 mg del compuesto mostrado.

Ejemplo 1.3.c

Preparación del compuesto



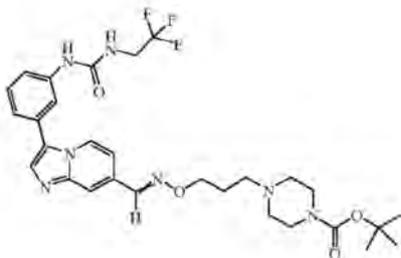
Una solución del intermedio de ejemplo 1.3.b(1) (0.909 mmol), yoduro de potasio (0.136 mmol) y N-etildiisopropilamina (3.638 mmol) en DMA (15 ml) se trató con 2-(metilsulfonyl)-etanamina, clorhidrato (1:1) (1.819 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante 18 horas. La reacción se completó y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La solución se vertió en hielo-agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. La fracción residual cruda se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (RP-18) (eluyente: (0.25% de NH₄HCO₃ en agua)/CH₃CN/100/0-65/35-0/100 v/v). Las fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. La fracción residual se purificó de nuevo bajo las mismas condiciones. El producto se coevaporó con tolueno y la fracción residual se secó bajo vacío a 30°C, dando 30 mg del compuesto mostrado.

Ejemplo 1.3.d

Preparación del compuesto

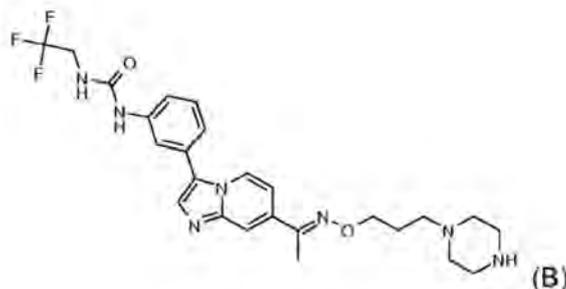
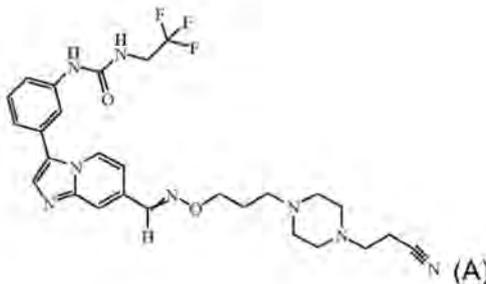
Ejemplo 1.4.b

1.4.b(1) Preparación del intermedio



- 5 El Intermedio de ejemplo 1.3.a(1) (5.31 mmol) y 4-t-butiloxi-piperazina (53.101 mmol) se calentaron a 70°C en un matraz de fondo redondo durante 20 horas. Se agregó 4-t-butiloxi-piperazina extra y la agitación a 70°C se continuó durante 50 horas adicionales. La mezcla se disolvió en DCM (250 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La muestra cruda se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de DCM/MeOH de 98/2 a 95/5,
- 10 obteniéndose 7.8 g de intermedio mostrado. Este intermedio se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

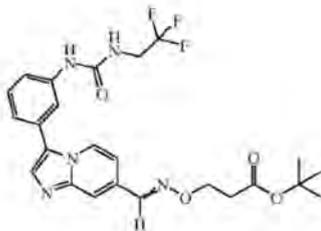
1.4.b(2) Preparación del compuesto



- A una solución de intermedio 1.4.b(1) (12.922 mmol) en DCM (300 ml) se agregó ácido trifluoro-acético (30 ml). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se basificó con una solución saturada de amoníaco en metanol. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase reversa usando una columna de 8 µm Hyperprep C18 BDS SA 100Å (Shandon) (50 mm de diámetro, 16.5 cm de longitud) y bicarbonato de amonio en mezcla de agua 0.25%-acetonitrilo-metanol como eluyente. El producto purificado se hizo reaccionar con los solventes utilizados en la etapa de purificación y proporcionó el compuesto 1.4.b(2)A y el
- 20 compuesto 1.4.b (2) B tal como se muestra.

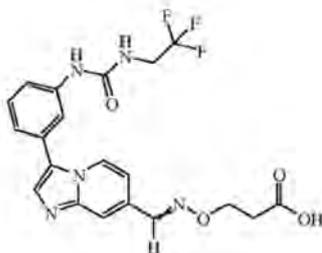
Ejemplo 1.5

1.5(1) Preparación del intermedio



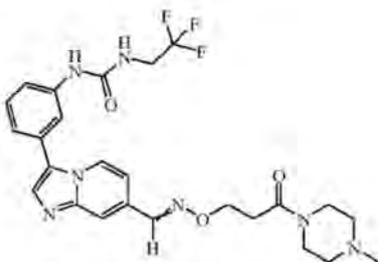
- 5 El Intermedio de ejemplo 1.1.a(6) (2.65 mmol), ácido 2-propenoico, 1,1-dimetiletil éster (18.022 mmol), e hidróxido de potasio (1.855 mmol) en etanol (10 ml) se colocaron en un tubo sellado y se se agitó durante 2 días a 45°C. Luego, durante un período de 5 días, cada día se agregaron a la mezcla de reacción 1 equivalente de ácido 2-propenoico, 1,1-dimetiletil éter. La reacción se completó por aproximadamente 70% y se inició la manipulación de la reacción. El solvente se eliminó bajo presión reducida y la fracción residual se disolvió en DCM y se lavó con una solución de NaOH al 10% y agua. La fracción insoluble se eliminó por filtración. La capa orgánica se secó con
- 10 MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, obteniéndose 1.3 g el intermediario mostrado. El producto crudo se usó como tal en la siguiente etapa,

1.5(2) Preparación del intermedio



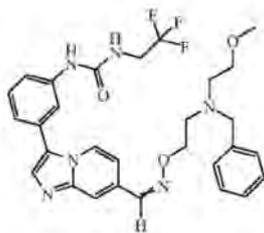
- 15 Una solución del intermedio del ejemplo 1.5(1)(1.978 mmol) en DCM (40 ml) se agitó a temperatura ambiente se agregó y ácido trifluoro-acético (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se co-evaporó con tolueno hasta sequedad. La fracción residual cruda se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (RP-180) (eluyente: (NH₄HCO₃ al 0.25% en agua)/CH₃CN 90/10-70/30-0/100-90/10 v/v). Las fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El
- 20 producto se coevaporó con tolueno y la fracción residual se secó bajo vacío a 30°C, dando 880 mg del intermedio mostrado.

1.5(3) Preparación del compuesto



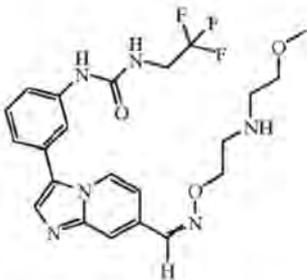
Ejemplo 1.7.a

1.7.a(1) Preparación del intermedio



- 5 Una solución del intermedio de ejemplo 1.3.b(1) (0.909 mmol) y yoduro de potasio (0.136 mmol) en DMF (15 ml) se trató con N-(2-metoxietil)-benzenometanamina (5.457 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y se agitó durante 18 horas. La reacción se completó y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La solución se vertió en hielo-agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad. La fracción residual cruda se purificó por cromatografía líquida
- 10 de alto rendimiento (RP-18) (eluyente: (0.25% de NH₄HCO₃ en agua)/CH₃CN/v/v). Las fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto se coevaporó con tolueno y la fracción residual se secó bajo vacío a 50°C, dando 215 mg del intermedio mostrado.

1.7.a(2) Preparación del compuesto

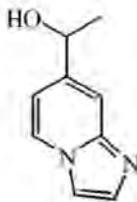


- 15 Se agregó metanol (50 ml) al catalizador de Pd/C 10% (50 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó el intermedio del ejemplo 1.7.a(1). La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo atmósfera de hidrógeno (0.352 mmol) hasta que se absorbió 1 eq. de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración sobre Dicalite. Se llevó a cabo la HPLC en producto crudo, obteniéndose 1 mg del compuesto mostrado.
- 20 Este producto se preparó alternativamente mediante la colocación el intermedio de ejemplo 1.1.a(1), CH₃-O-CH₂-CH₂-NH₂ y DMA en un tubo sellado y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y el precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua. El residuo se disolvió en AcOEt, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se formó un sólido amarillo. La fracción residual cruda se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (RP-18) (eluyente: (0.25% de NH₄HCO₃ en H₂O)/CH₃CN // 90/10-75/25-0/100 v/v). Las fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad.
- 25 El producto se coevaporó con tolueno y la fracción residual se secó bajo flujo de N₂ a 30°C. El producto se volvió a purificar bajo las mismas condiciones, produciendo 27.6% del compuesto mostrado.

Ejemplo 1.7.b

1.7.b(1) Preparación del intermedio

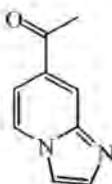
30



5 A una solución de imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxaldehído [136117-73-2] (13.685 mmol) en THF (150 ml) a 0°C, se agregó bromometil magnesio en dietil éter (3M) (20.527 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó con una solución de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se realizó una extracción con salmuera. Se recolectaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía (mezcla de DCM/MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el solvent se evaporó, obteniéndose 1.902 mg de intermedio mostrado.

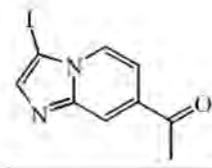
1.7.b(2) Preparación del intermedio

10



15 A una solución del intermedio de 1.7.b (2) (11.252 mmol) en DCM (50 ml) se agregó óxido de manganeso (activado 56.261 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se filtró sobre una torta de celita y se lavó con DCM. La capa orgánica se concentró hasta sequedad, obteniéndose 1180 mg de intermedio mostrado. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

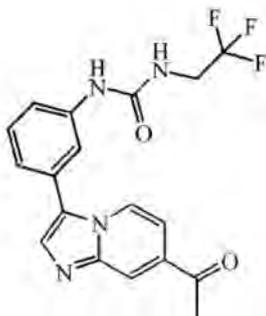
1.7.b(3) Preparación del intermedio



20 Una mezcla del intermedio del ejemplo 1.7.b(2) (7.367 mmol) y N-yodosuccinimida (7.735 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución se dejó caer lentamente en 300 ml de agua destilada y 10 ml de una solución al 10% de bisulfito de sodio. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el sólido resultante se secó bajo vacío, dando 1.524 mg del intermedio mostrado. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo y NaOH 1 M. Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron hasta sequedad. El residuo se suspendió en dietil éter y se filtró, produciendo 649 mg de intermedio mostrado.

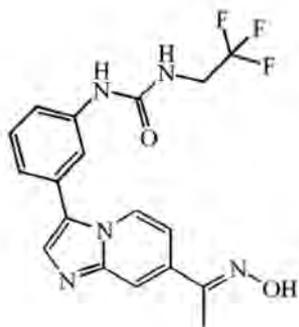
25

1.7.b(4) Preparación del intermedio



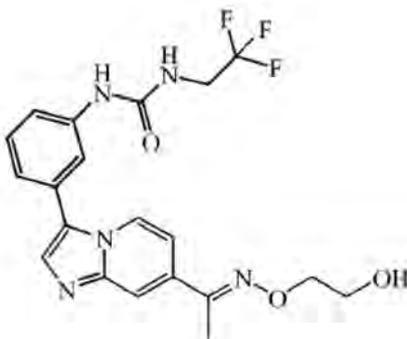
5 Una solución del intermedio de ejemplo 1.7.b(3) (6.991 mmol), intermedio de ejemplo 1.1.a(4) (8.39 mmol), dicloro(difenilfosfinoferroceno)paladio (0.35 mmol) y ácido fosfórico, se desgasificó sal de potasio (1:3) (13.983 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (10 ml) durante unos minutos con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 5 horas. Luego, la mezcla de reacción se filtró sobre una torta de celita y se lavó con acetato de etilo. El volumen del solvente se redujo a la mitad bajo vacío y luego se dejó caer en 400 ml de agua destilada. Una extracción se realizó con agua y salmuera después de la filtración de la suspensión resultante. Se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron hasta sequedad. El residuo se trituró en MeOH y se filtró, dando 2.16 g de intermedio mostrado.

10 1.7.b(5) Preparación de compuesto final



15 A una suspensión en agitación del compuesto intermedio de ejemplo 1.7.b (4). (4,677 mmol) en piridina (9.353 mmol) y etanol (25 ml) se le agregó hidroxilamina, clorhidrato (1:1) (9.353 mmol). La solución se concentró hasta sequedad. El residuo se cristalizó en una mezcla de DCM/MeOH, obteniéndose 867 mg del compuesto mostrado. La capa líquida se concentró y se purificó por cromatografía (DCM/MeOH). Las fracciones puras se recolectaron y el solvent se evaporó, obteniéndose 331 mg del compuesto mostrado.

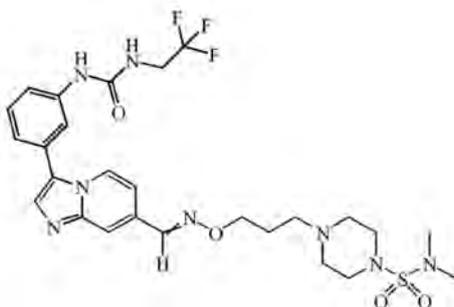
1.7.b(6) Preparación de compuesto final



- 5 A una mezcla de compuesto del ejemplo 1.7.b(5) (0.958 mmol) y 2-bromo-etanol (9.582 mmol) en DMSO (10 ml) se agregó carbonato de cesio (3.833 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó caer lentamente en 100 ml de agua destilada. Después de agitar durante unos pocos minutos, la suspensión se filtró y se secó bajo vacío. El producto crudo se trituró en acetonitrilo y luego se filtró. El producto se purificó por cromatografía (mezcla de DCM/MeOH) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase reversa usando una columna de 8 μm Hyperprep C18 BDS SA 100Å (Shandon) (50 mm de diámetro, 16.5 cm de longitud) y mezcla de acetonitrilo-agua como eluyente, obteniéndose 211 mg del compuesto mostrado.

Ejemplo 1.7.c

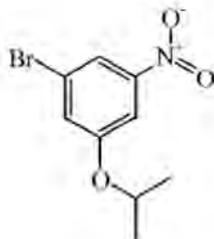
- 10 Preparación de compuesto final



- 15 A una solución del compuesto del ejemplo 1.4.b(2) B (1.704 mmol) y N,N-dietil-etanamina (1.022 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó cloruro de dimetilsulfamóilo (0.852 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se agregó 0.1 eq de cloruro de dimetilsulfamóilo (18uL). Se agregaron de nuevo cloruro de dimetilsulfamóilo y N,N-dietil-etanamina y la suspensión se agitó durante 48 horas. Se agregó acetonitrilo (10 ml) y el precipitado se filtró y lavó con acetonitrilo. El filtrado se evaporó bajo una corriente de nitrógeno a 50°C. La muestra cruda (resultado de la evaporación del filtrado) se sometió a purificación preparativa (8 μm Hyperprep C18 BDS SA 100A, 50 mm por 16.5 cm) (gradiente: (A: 0.25% de bicarbonato de amonio en agua; B: acetonitrilo de 80/20 a 20/80 en 45 minutos y luego 0/100 durante 8 minutos y, finalmente, 80/20 durante 10 minutos adicionales). Las fracciones deseadas se recolectaron y se manipularon, produciendo 78 mg del compuesto mostrado.

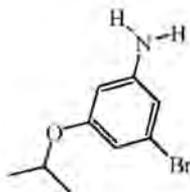
Ejemplo 1.8

- 1.8(1) Preparación del intermedio



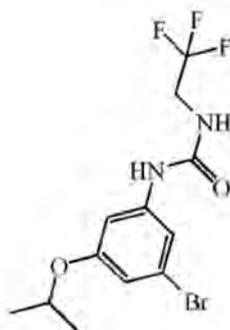
Una solución de 3-bromo-5-nitrofenol (CAS 116632-23-6) (16 g, 73.39 mmol), 2-yodopropano (14.68 ml, 146.79mmol) y K_2CO_3 (20.29 g, 146.79 mmol) en DMF (80 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó para dar 18.3 g (95.9%) del intermedio mostrado.

1.8(2) Preparación del intermedio



Se agregó gota a gota $TiCl_3$ (474.53 ml, 553.66 mmol) a una solución del intermedio del ejemplo 1.8(1) (16 g, 61.52 mmol) en THF (240 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregaron agua y AcOEt. Se agregó K_2CO_3 en polvo hasta pH básico. La mezcla se filtró sobre celita . La celita se lavó con AcOEt. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y evaporó, dando 14 g (98.9%) de intermedio mostrado.

1.8(3) Preparación del intermedio

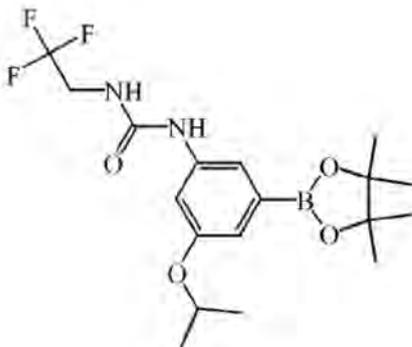


Una mezcla del intermedio del ejemplo 1.8(2) (16 g, 69.53 mmol) y ácido 4-nitrofenil carbonoclorídico, éster (15.42g, 76.49mmol) en THF (400 ml) se calentó a 60°C durante 1 hora, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron N,N-dietilalanina (9.68m, 69.53 mmol), y luego 2,2,2-trifluoroetanolamina 5% (6.11ml, 76.49 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el THF. La mezcla se vertió en hielo/agua y se agregó AcOEt. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa al 10% de K_2CO_3 , solución acuosa de HCl 3N y agua. La capa orgánica

se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se recogió en dietil éter, se filtró y se secó para dar 11.6 g de la fracción 1.

El filtrado se evaporó y se recogió en Et_2O . El precipitado se separó por filtración y se secó para dar 5.5 g de la fracción 2. La fracción 1 y la fracción 2 se combinaron para dar 17.1 g (69.2%) del intermedio mostrado.

5 1.8(4) Preparación del intermedio



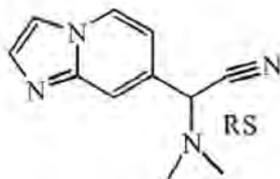
Una mezcla del intermedio del ejemplo 1.8(3) (6.5 g, 18.30 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, (6.3 g, 24.7 mmol) y acetato de potasio (5.39 g, 54.91 mmol) en dimetil sulfóxido (100 ml) se agitó y se desgasificó con N_2 durante 15 minutos. Se agregó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (0.55 mmol 401.75mg). La mezcla se calentó a 100°C durante 6 horas. Se agregó más 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2- dioxaborolano (900 mg, 3.55 mmoles) y la mezcla se agitó a 100°C durante otras 4 horas. La mezcla se vertió en agua, se agregó AcOEt y la mezcla se filtró a través de una capa de celita. La capa orgánica se separó, la capa orgánica se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se tomó en DIPE, se agitó a temperatura ambiente durante una hora, el precipitado se filtró, se lavó con DIPE y el filtrado se evaporó para dar 5.6 g (76.0%) del intermedio mostrado.

1.8 (5) Este intermedio se usó para preparar el compuesto final 1-31 de la Tabla 1 de acuerdo con el Ejemplo 1.2(6).

Ejemplo 1.9

1.9(1) Preparación del intermedio

20

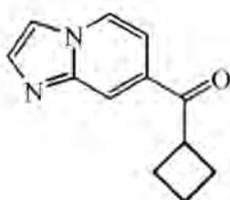


El Intermedio del ejemplo 1.2(1) en un mínimo de methanol se agregó lentamente (45 minutos) a una solución de clorhidrato de dimetilamina y cianuro de sodio en agua. La solución se agitó durante 5 horas bajo flujo de N_2 a temperatura ambiente. La reacción se dejó durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con agua (100 ml), se evaporó bajo presión reducida para agua, y se extrajo con DCM (3x100 ml) y una vez con salmuera (50 ml). La mezcla de reacción se evaporó entonces hasta 10 ml de agua y se extrajo de nuevo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas verdes combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de metabisulfito de sodio (3x50 ml), de nuevo con agua (2x50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron.

25

El filtrado fue evaporado bajo presión reducida a 40°C hasta 10 mbar durante 3 horas para dar 13.3 g de intermedio mostrado.

1.9(2) Preparación del intermedio



5

A una suspensión de NaH en aceite, lavada con hexano y suspendida en DMF seca (2 ml) bajo flujo de N₂, se agregó una solución del intermedio del Ejemplo 1.9 (1) en 4 ml de DMF seca. La suspensión roja resultante se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó lentamente ciclobutilbromuro (10 minutos) y la reacción se dejó durante 6 horas. La reacción fue durante 48 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa de HCl 5 N (200 ml) con agitación vigorosa y se extrajo con AcOEt (2x200 ml). La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH al 25% y se extrajo con DCM (2x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El aceite resultante se puso en emulsión mediante la adición de agua 3x30 ml y la emulsión se extrajo con DCM (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó bajo presión reducida y se secó in vacuo a 50°C durante 1 hora para obtener 5.99g del intermedio mostrado.

10

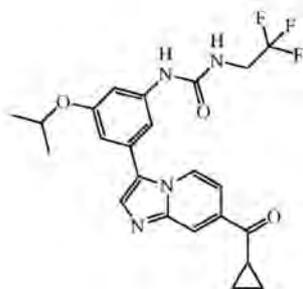
15

1.9 (3) El intermedio se usó como tal en el protocolo de reacción para preparar el compuesto 1-28 detallado a continuación en la Tabla A1.

1.9 (4) El intermedio se usó como tal en el protocolo de reacción para preparar el compuesto 1-27 detallado a continuación en la Tabla A1.

20 Ejemplo 1-10

1.10(1) Preparación del intermedio

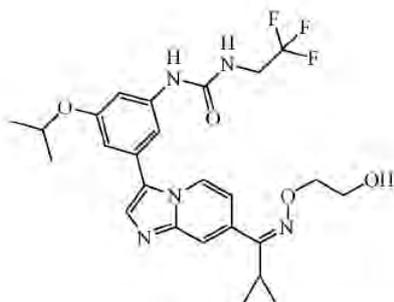


25

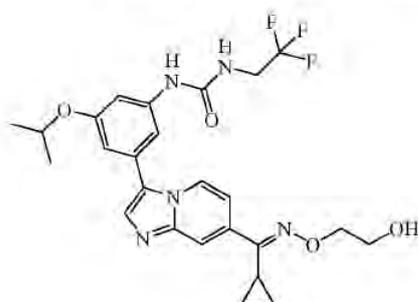
30

Una mezcla del intermedio del ejemplo 1.2(4) (750 mg, 2.07 mmol), intermedio del ejemplo 1.8(4) (962.5 mg, 2.27 mmol), PdCl₂(dppf) (84.3 mg, 0.1 mmol, 0.05 equiv) y K₃PO₄·H₂O (952 mg, 4.1 mmol) en dioxano (30 mL) y agua (5 ml) se agitó bajo flujo de N₂ a reflujo durante 6 horas. la mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL), se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: 96% DCM/4% MeOH). Las fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad para producir 830 mg (84%) del producto intermedio mostrado, punto de fusión = 192°C.

1.10 (2) Preparación de compuesto final 1-64 y 1-65



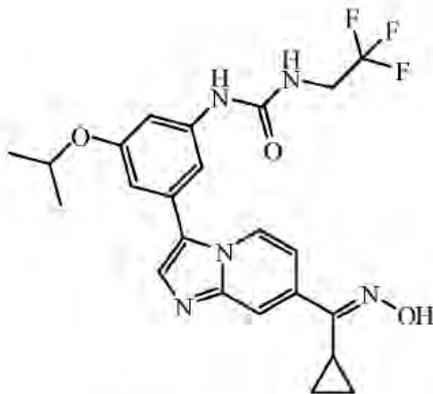
Compuesto 1-64 (isómero Z)



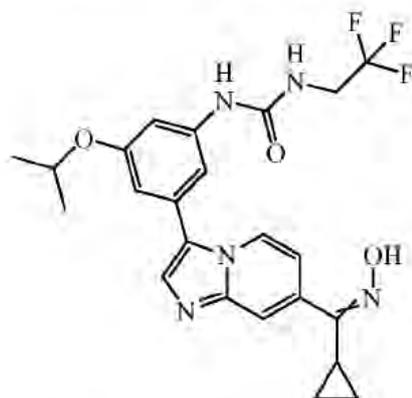
Compuesto 1-65 (isómero E)

Una mezcla del intermedio del ejemplo 1.10(1) (350 mg, 0.76 mmol), 2-aminooxi-etanol (CAS No. 1025727-45-0) (292. mg, 3.801 mmol) y piridina (10 mL) en etanol (25 mL) se agitó a 70°C durante 5 días. El solvente se eliminó bajo presión reducida. La fracción residual cruda se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (RP-18) (eluyente: Gradiente:[NH₄HCO₃ 0.25% en H₂O]/CH₃CN 90/10-20/80-0/100 v/v). Las fracciones deseadas se recolectaron y se evaporaron hasta sequedad. Este producto se purificó adicionalmente por HPLC sobre Hyperprep C18 SA BDS 100A 8mu (Shandon) (eluyente: 60% [0.25% de NH₄HCO₃ en H₂O]/40% CH₃CN, luego la columna se enjuagó con 100% de CH₃CN), produciendo 168 mg (42%) de compuesto 1-65 (el isómero E) y 57 mg (14%) del compuesto 1-64 (el isómero Z).

1.10 (3) Preparación de compuesto final 1-66 y 1-67



Compuesto 1-66 (Isómero E)

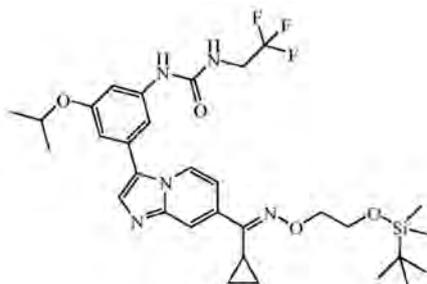


Compuesto 1-67 (mezcla de isómero E+Z)

5 A una suspensión en agitación del intermedio del ejemplo 1.10(1) (8.54 g 14.096 mmol) en etanol (80 mL) y piridina (10 mL) se agregó hidroxilamina.HCl (1.959 g, 28.191 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida (4 mbar) a 45°C. El residuo se purificó sobre sílica gel (SiOH irregular,

10 gradiente 95% DCM/5%MeOH a 90% DCM/10% MeOH). Las fracciones de producto deseadas se recolectaron y se evaporaron bajo presión reducida para dar el compuesto 1-66 como un sólido blanco (2.0 g) (93% (E)/7% (Z) por RMN, punto de fusión = 222–223°C). Otras fracciones de producto se recolectaron y se repurificaron sobre 200 g de sílica gel (60Å 25–40 mm, Merck; art. 9390; gradiente 96% DCM/4% MeOH a 90% DCM /10% MeOH). La recolección y evaporación de las fracciones restantes produjeron compuesto 1-67 como un sólido blanco (80 mg) y un residuo de color marron (860 mg), que representan ambos una mezcla de los isómeros E y Z.

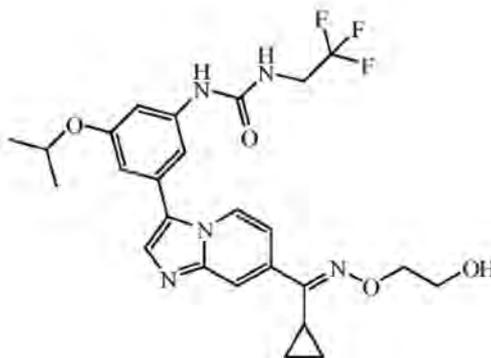
1.10(4) Preparación del intermedio



5 A una mezcla del compuesto 1-66 del ejemplo 1.10(3) (1 g, 2.1 mmol) y carbonato de cesio (1370 mg, 4.2 mmol) en DMSO (35.4 ml; 496.2 mmol) a temperatura ambiente se le agregó (2-bromoetoxi)(tert-butil)dimetilsilano (CAS no. 86864-60-0) (2.5 ml, 11.6 mmol). La reacción se dejó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua con agitación vigorosa. Se agregó acetato de etilo (20 mL) con agitación. Ambas capas se separaron y la capa de agua se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida a 28°C hasta secar. Este residuo (1.334 g) se utilizó como tal en la siguiente reacción (s).

1.10 (5) Preparación de compuesto final 1-65

10



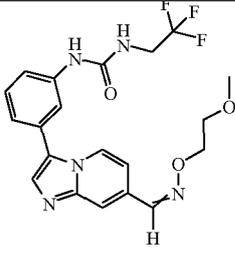
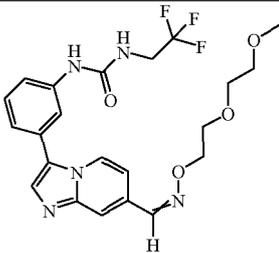
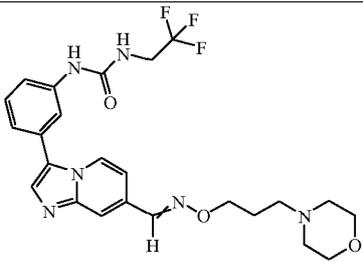
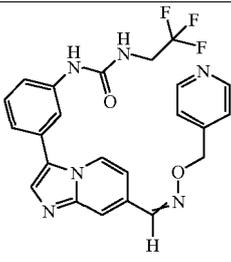
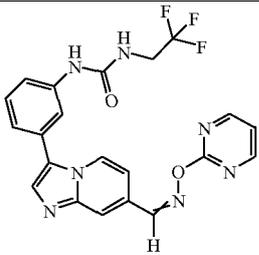
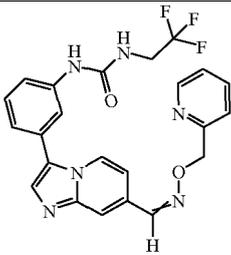
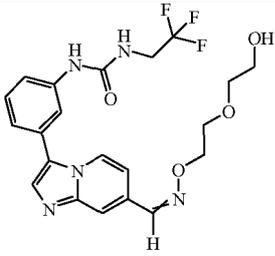
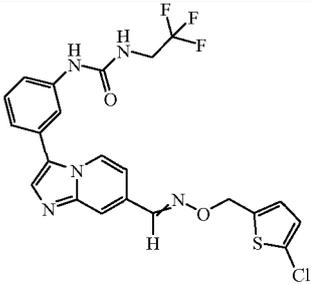
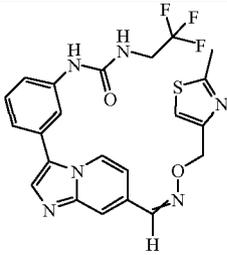
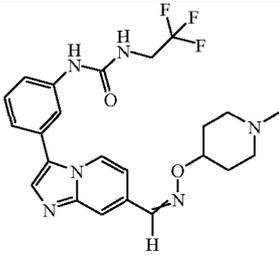
El compuesto 1-65 se preparó alternativamente como sigue:

15 Al intermedio de ejemplo 1.10 (4)(1.332 g, 2.1 mmol) en THF (5.2 ml) y agua (5.2 ml) se le agregó ácido acético (100%, 15.6 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se detuvo con 50 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Después de agitar durante 30 minutos se agregó DCM (100 mL) y se separaron las capas. La capa de agua se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 20 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron bajo presión reducida para dar un residuo de color naranja (1.78 g). El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (Hyperprep C18 SA BDS 100A 8mu (Shandon); eluyente: 75% [NH₄HCO₃ 0.25% en H₂O]/25% CH₃CN, luego la columna se enjuagó con 20 100% de acetonitrilo para dar 777 mg (70 % de rendimiento) del compuesto 1-65.

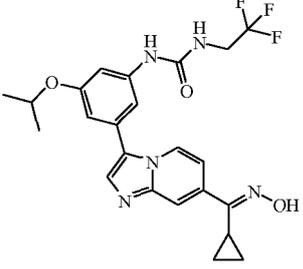
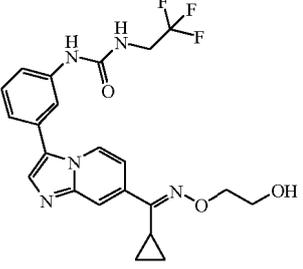
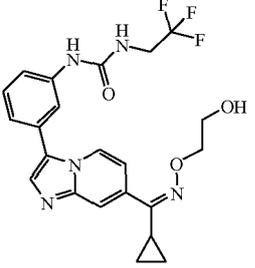
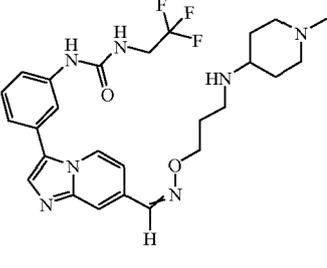
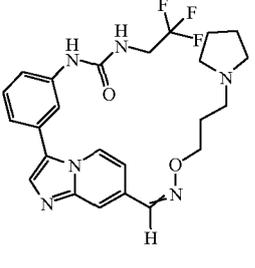
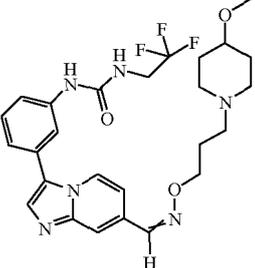
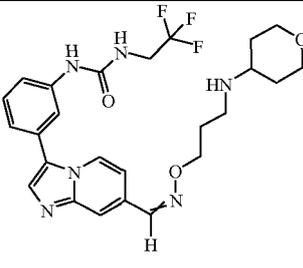
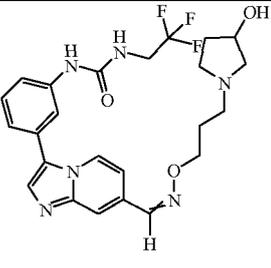
En los siguientes ejemplos "Ej. de Ref." indica un ejemplo de referencia.

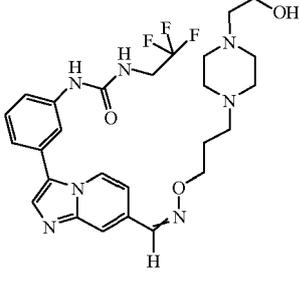
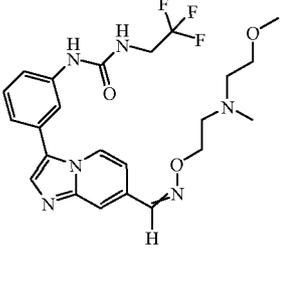
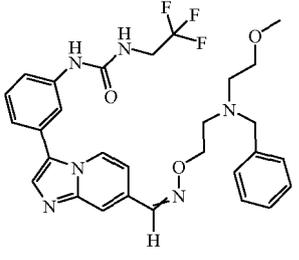
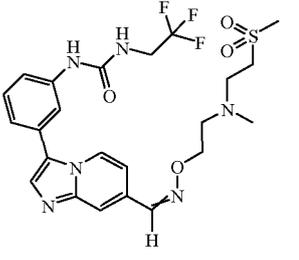
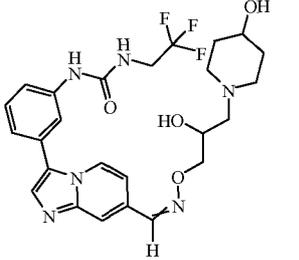
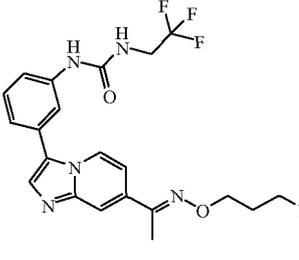
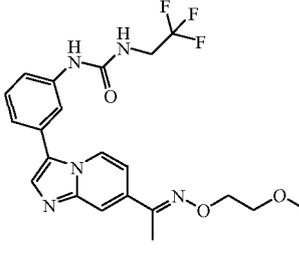
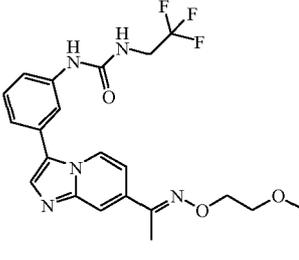
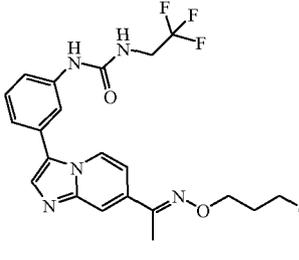
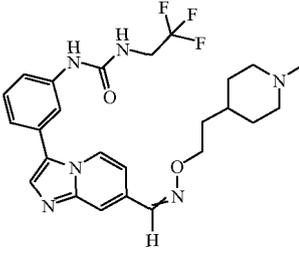
25 La Tabla A1 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con los protocolos de reacción de uno de los ejemplos de más arriba usando materiales de partida alternativos, según sea apropiado. En la Tabla A1, los compuestos se indican como un isómero específico (por ejemplo, isómero E) o como una mezcla de isómero E y Z (estos compuestos se indican en la tabla por un doble enlace cruzado (véase por ejemplo el compuesto 1-1).

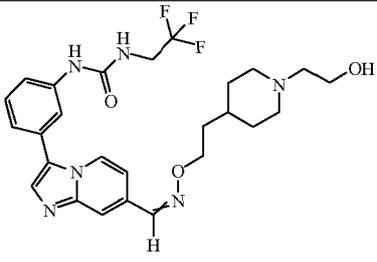
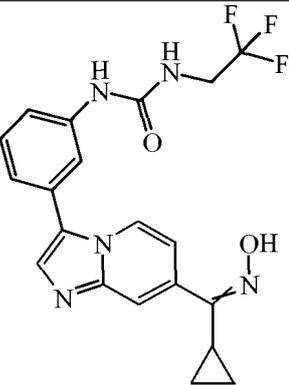
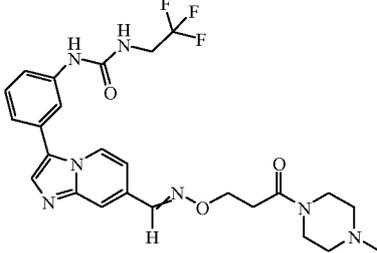
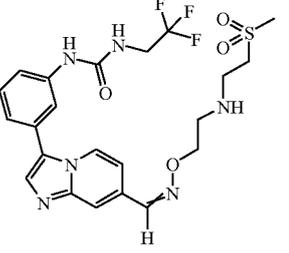
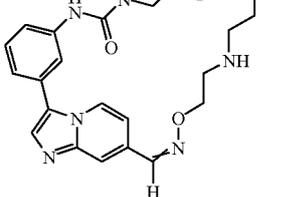
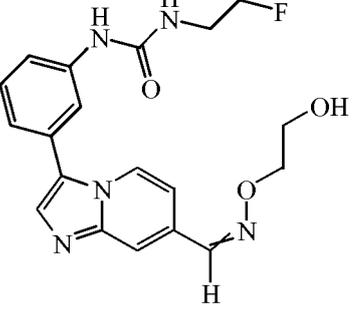
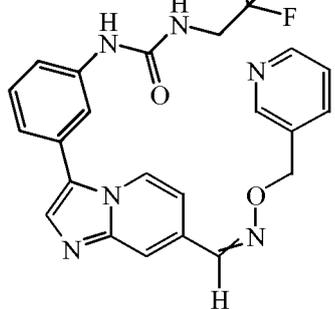
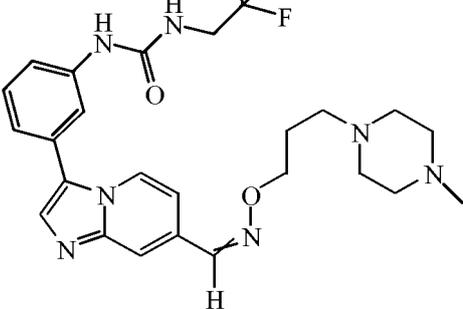
Tabla A1

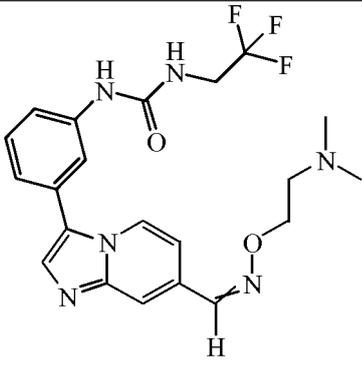
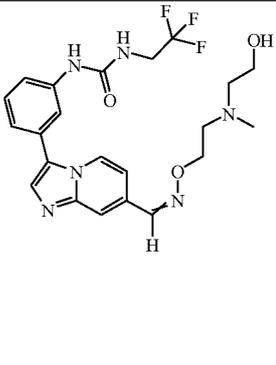
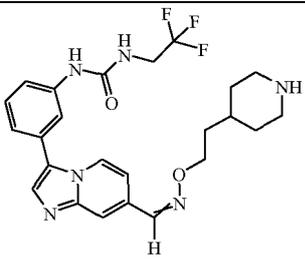
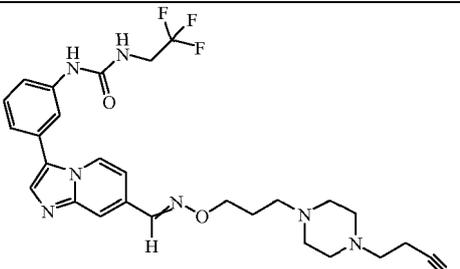
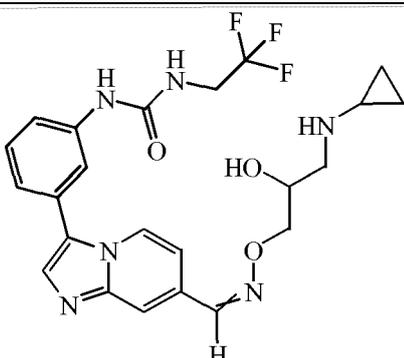
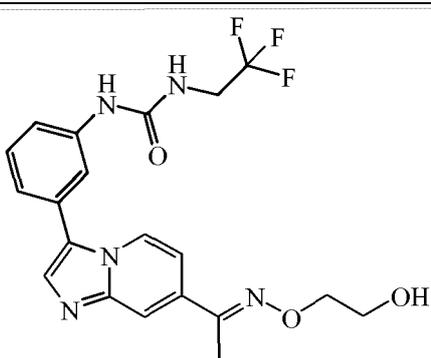
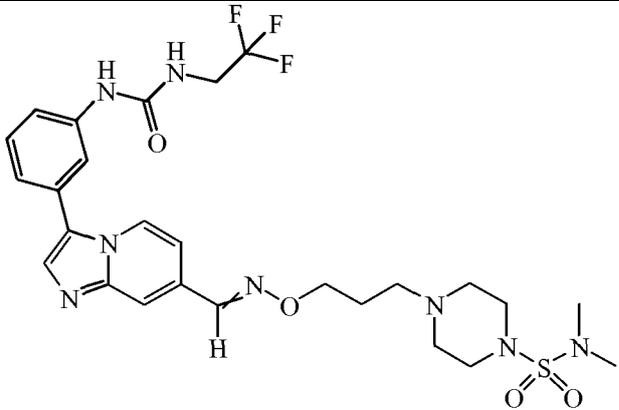
	
Compuesto 1-1, Ejemplo 1.1.a(7)	Compuesto 1-2, Ejemplo 1.1.a(7)
	
Compuesto 1-3, Ejemplo 1.1.a(7)	Compuesto 1-4, Ejemplo 1.1.a(7)
	
Compuesto 1-5, Ejemplo 1.1.a(7)	Compuesto 1-6, Ejemplo 1.1.a(7)
	
Compuesto 1-7, Ejemplo 1.1.a(7)	Compuesto 1-8, Ejemplo 1.1.a(7)
	
Compuesto 1-9, Ejemplo 1.1.a(7)	Compuesto 1-10, Ejemplo 1.1.a(7)

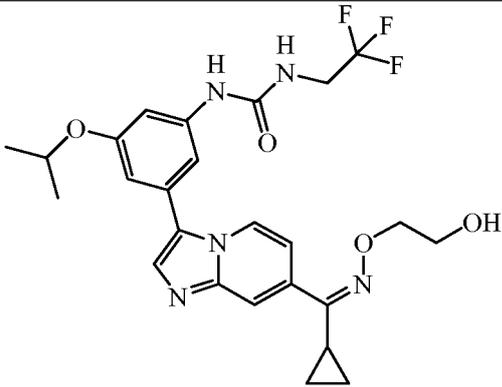
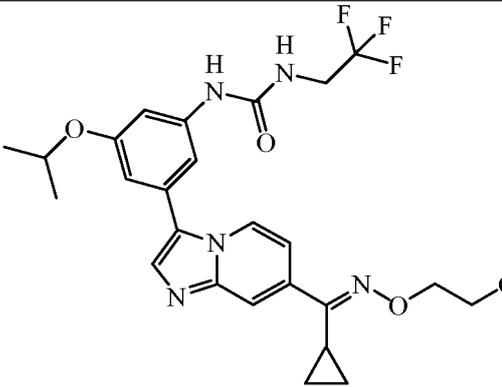
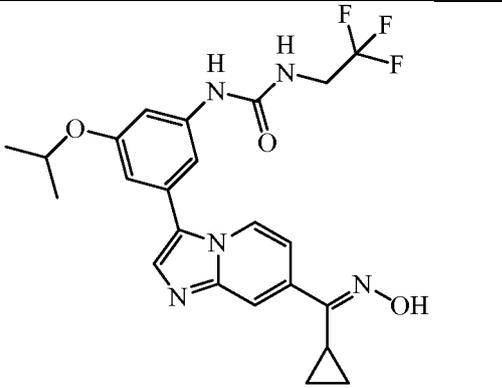
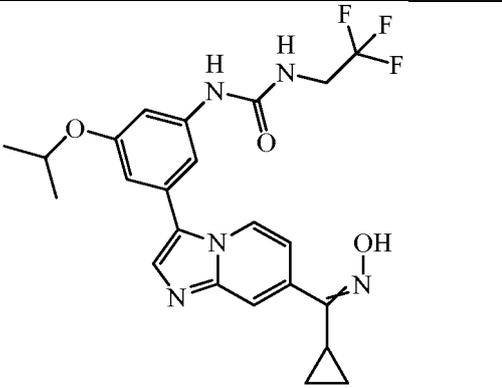
<p>Ref. Eg. Compuesto 1–21, Ejemplo 1.2(6)–1.7.b(5) (E)</p>	<p>Ref. Eg. Compuesto 1–22, Ejemplo 1.2(6) (E)</p>
	<p>Compuesto 1–24, Ejemplo 1.2(6) p.f. 195°C</p>
<p>Ref. Eg. Compuesto 1–25, Ejemplo 1.2(6) p.f. 203°C</p>	<p>Ref. Eg. Compuesto 1–26, Ejemplo 1.2(6) p.f. 232°C</p>
<p>Compuesto 1–27, Ejemplo 1.2(6)</p>	<p>Compuesto 1–28, Ejemplo 1.2(6)</p>

Compuesto 1–29, Ejemplo 1.2(6) p.f. 234°C	Compuesto 1–30, Ejemplo 1.2(6)
	
Compuesto 1–31, Ejemplo 1.2(6) p.f. 222°C 90:10 E:Z mixture	Compuesto 1–32, Ejemplo 1.2(6), (E)
	
Compuesto 1–33, Ejemplo 1.2(6) (Z)	Compuesto 1–34, Ejemplo 1.3.a(2)
	
Compuesto 1–35, Ejemplo 1.3.a(2)	Compuesto 1–36, Ejemplo 1.3.a(2)]
	
Compuesto 1–37, Ejemplo 1.3.a(2)	Compuesto 1–38, Ejemplo 1.3.a(2)

	
Compuesto 1-39, Ejemplo 1.3.a(2)	Compuesto 1-40, Ejemplo 1.3.b(2)
	
Ref. Eg. Compuesto 1-41, Ejemplo 1.3.b(2)	Compuesto 1-42, Ejemplo 1.3.b(2) p.f. 193°C
	
Compuesto 1-43, Ejemplo 1.6(2)	Compuesto 1-44, Ejemplo 1.7.b(6) (E)
	
Compuesto 1-45, Ejemplo 1.7.b(6) (E)	Compuesto 1-46, Ejemplo 1.7.b(6) (E)
	
Compuesto 1-47, Ejemplo 1.7.b(6) (E)	Compuesto 1-48, Ejemplo 1.7.c p.f. 180°C

	
Compuesto 1-49, Ejemplo 1.7.c p.f. 178°C	Compuesto 1-50, Ejemplo 1.2(6) p.f. 179°C
	
Compuesto 1-51, Ejemplo 1.5(3) p.f. 194°C	Compuesto 1-52, Ejemplo 1.3.c p.f. 198°C
	
Compuesto 1-53, Ejemplo 1.7.a(2) p.f. 172°C	Compuesto 1-54, Ejemplo 1.1.a(7) p.f. 237°C
	
Compuesto 1-55, Ejemplo 1.1.b	Compuesto 1-56, Ejemplo 1.3.a(2)

	
Compuesto 1-57, Ejemplo 1.3.b(2) p.f. 184°C	Compuesto 1-58, Ejemplo 1.3.d p.f. 185°C
	
Compuesto 1-59, Ejemplo 1.4.a(2)	Compuesto 1-60, Ejemplo 1.4.b(2)
	
Compuesto 1-61, Ejemplo 1.6(2)	Compuesto 1-62, Ejemplo 1.7.b(6) (E)
	
Compuesto 1-63, Ejemplo 1.7.c	

	
Compuesto 1-64, Ejemplo 1.10 (2) o 1.10 (5) (Z)	Compuesto 1-65, Ejemplo 1.10 (2) (E)
	
Compuesto 1-66, Ejemplo 1.10 (3) (E)	Compuesto 1-67, Ejemplo 1-10 (3) (E/Z)

Parte analítica

LCMS

LCMS – Procedimiento general A

- 5 La medición de LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de la muestra, un calentador de columna (ajustado a 55 °C), un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos abajo. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización de electroaspersión. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0.18 segundos utilizando un tiempo de permanencia de
- 10 0.02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3.5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters–Micromass MassLynx–Openlynx.

LCMS – Procedimiento general B

- 15 La medición de HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un horno de columna (ajustado a 40 ° C, a menos que se indique lo contrario), un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna como se especifica en debajo de los respectivos métodos. Flujo de la columna se dividió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización electrospray. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 1 segundo utilizando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y se mantuvo
- 20 la temperatura de la fuente a 140 ° C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters–Micromass MassLynx–Openlynx.

LCMS – Procedimiento general C

La medición de LC se realizó utilizando un sistema de UPLC (Cromatografía Líquida de ultra rendimiento) Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de arreglo de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna es mantenida a una temperatura de 40°C. El Flujo de la columna fue llevado a un detector MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130° C en el Quattro (espectrómetro de masa de cuadrupolo triple de Waters). Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters–Micromass MassLynx–Openlynx.

LCMS – Procedimiento 1

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la UPLC en fase reversa (Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento) se llevó a cabo en un híbrido puenteado etilsiloxano/silica en columna C18 (BEH) (1.7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0.1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1.3 minutos y se mantuvo durante 0.2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0.5 ml. El voltaje del cono fue de 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Procedimiento 2

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la UPLC en fase reversa (Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento) cabo en un híbrido puenteado etilsiloxano/silica en columna C18 (BEH) (1.7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% B en 1.3 minutos y se mantuvo durante 0.3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0.5 ml. El voltaje del cono fue de 10 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Procedimiento 3

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la UPLC en fase reversa (Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento) en un híbrido puenteado etilsiloxano/silica en columna C18 (BEH) (1.7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% B en 1.3 minutos y se mantuvo durante 0.3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0.5 ml. El voltaje del cono fue de 30 V para el modo de ionización positivo y de 30 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Procedimiento 4

Además del procedimiento general B: El calentamiento de columna se fijó en 60°C. La HPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna C18 Xterra MS (3.5 µm, 4.6 x 100 mm) con una tasa de flujo de 1.6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% A a 50% B y 50% C en 6.5 minutos, hasta 100% B en 0.5 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrado con 100% de A durante 1.5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue de 10 V para el modo de ionización positivo y de 20 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Procedimiento 5

Además del procedimiento general C: la UPLC en fase reversa se llevó a cabo en una columna C18 Waters Acquity BEH (híbrido puenteado etilsiloxano/silica) (1.7 µm, 2.1 x 100 mm) con una tasa de flujo de 0.35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetate de amonio 7 mM /5 % de acetonitrilo; fase móvil B: 100 % de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 90% A y 10% B (mantenida durante 0.5 minutos) hasta 8% A y 92% B en 3.5 minutos, mantenida durante 2 minutos y de nuevo a las condiciones iniciales en 0.5 min, mantenida durante 1.5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono fue de 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0.2 segundos utilizando un retardo interesaneo de 0.1 segundos.

ES 2 580 781 T3

Tabla A2: Datos analíticos – Tiempo de retención (R_t en minutos), (MH)⁺ pico y el procedimiento LCMS.

Co. No.	Rt	[M+H] ⁺	LCMS Procedimiento
1-33	0.86	462	3
1-32	0.83	462	3
1-31	3.46	476	5
1-60	0.81	557	2
1-29	1.06	446	2
1-30	0.87	432	2
1-28	0.89	432	2
1-18	0.77	436	2
1-47	0.81	450	2
1-46	0.79	480	2
1-17	0.93	473	2
1-50	0.8	418	2
1-24	0.96	432	2
1-51	0.74	532	2
1-52	0.74	527	2
1-39	0.71	548	2
1-14	1.04	516	2
1-13	0.89	486	2
1-12	0.94	487	2
1-16	0.83	490	2
1-15	1	458	2
1-55	0.86	469	2
1-11	1.03	432	2
1-63	0.94	611	2
1-53	0.72	479	2
1-10	0.72	475	2
1-52	0.75	527	2
1-21	1.12	392	1
1-22	0.96	406	2
1-21	0.78	392	2
1-62	0.78	436	2
1-58	0.7	479	2
1-57	0.7	449	2
1-59	0.74	489	2
1-42	0.82	541	2
1-48	0.8	547	2
1-44	0.88	519	2
1-45	0.92	450	2

ES 2 580 781 T3

1-34	0.66	532	1
1-49	0.73	533	2
1-35	0.72	489	2
1-36	0.78	533	2
1-37	0.71	519	2
1-38	0.69	505	2
1-21	0.76	392	2
1-56	0.73	518	2
1-53	0.72	479	2
1-59	0.74	489	2
1-8	1.14	508	2
1-9	0.92	489	2
1-59	0.72	489	2
1-20	0.77	472	2
1-6	0.86	469	2
1-7	4.31	466	4
1-41	5.95	569	4
1-5	0.76	456	2
1-40	0.79	493	2
1-61	0.74	491	2
1-4	0.85	469	2
1-54	0.75	422	2
1-43	0.66	535	2
1-1	0.96	440	2
1-3	0.82	505	2
1-2	0.87	480	2
1-64	0.94	520	3
1-65	0.97	520	3

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d6)

Compuesto 1-64

5 ¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d6): 9.05 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.28-7.21 (m,3H), 6.97(t, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.09-3.95 (m, 4H), 3.68-3.60 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.35 (d, 6H), 0.97-0.83 (m, 4H).

Compuesto 1-65

10 ¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d6): 9.06 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27-7.20 (m,3H), 6.96(t, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.73 (dt, 1 H), 4.19 (t, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 1 H), 1.35 (d, 6H), 1.13-1.03 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 2H).

Ensayos biológicos

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

5 Las enzimas (de Upstate) preparadas a una concentración final 2x, se incubaron con compuestos de prueba, sustrato Flt3 biotinilado (biotina- VASSDNEYFYVDF) (Cell Signalling Technology Inc.) y ATP en el regulador de ensayo apropiado (Tabla 1). Se dejó transcurrir la reacción por 3 horas (FGFR3) 1 hora (VEGFR2, PDGFR-beta) a temperatura ambiente sobre un agitador de placa a 700 rpm, antes de detenerla con EDTA 35 mM, pH 8 (FGFR3, VEGFR2) o EDTA 55 mM, pH 8 (PDGFR-beta). Se añadió entonces a cada pozo mezcla de detección 5x (HEPES 50mM pH 7.5, 0.1% BSA, Eu-anti-pY 2nM (PY20) (PerkinElmer) 74 nM SA-XL665 (Cisbio) para FGFR3, HEPES 50 mM, pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PY20), 187.5 nM SA-XL665 para VEGFR2 y HEPES 50 mM, pH 7.5, 0.1% BSA, 11.34 nM Eu-anti-pY (PT66) (PerkinElmer), 375 nM SA-XL665 (Cisbio) para PDGFR-beta) y se selló la placa y se incubó a temperatura ambiente por una hora sobre un agitador de placa a 700 rpm. Se leyó entonces la placa sobre un lector de placas Packard Fusion o un BMG Pherastar ambos en modo TRF.

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

Enzima	Amortiguador de ensayo	Concentración de sustrato Flt3	Concentración de ATP
FGFR3	A	0.125 µM	8 µM
VEGFR2	B	0.5 µM	0.5 µM
PDGFR-beta	C	1 µM	70 µM

Los reguladores de ensayo de quinasa fueron:

A: HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 0.01 %

B: HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂ 6 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 0.01 %, ortovanodato de sodio 0.1 mM

C: HEPES 20 mM pH 7.5, MnCl₂ 10 mM, Triton X-100 0.01%, DTT 1 mM, ortovanodato de sodio 0.1 mM

Los datos de FGFR3 y VEGFR2 para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proveen en la Tabla A3.

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

15 La actividad inhibidora contra FGFR1, FGFR2, FGFR4, VEGFR1 y VEGFR3 puede ser determinada en Upstate Discovery Ltd. Se preparan las enzimas a una concentración final de 10x en amortiguador de enzima (MOPS 20 mM, pH 7.0, EDTA 1mM, B-mercaptoetanol 0.1%, Brij-35 0.01%, glicerina 5%, BSA 1 mg/ml). Se incuban entonces las enzimas en amortiguador de ensayo con diferentes sustratos y ³³P-ATP (~500 cpm/pmol), como se describe en la tabla.

20 La reacción es iniciada por la adición de Mg/ATP. Se deja continuar la reacción por 40 minutos a temperatura ambiente, antes de detenerla con 5 µl de una solución de ácido fosfórico 3%. Se transfirieron 10 µl de la mezcla de reacción a un filtermatA o paño filtrante P30 y se lava tres veces en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol, antes de secar para el recuento de escintilación.

25 Se prueban los compuestos a las concentraciones de los reactivos de ensayo como se detalla abajo, en duplicado contra todas las quinasas y se calcula el porcentaje de actividad, comparado con el control. Donde la inhibición es alta se determina un IC₅₀.

Enzima	Amortiguador de ensayo	Sustrato	Concentración de ATP (mM)
FGFR1	A	250 µM KKKSPGEYVNIEFG	200 µM
FGFR2	B	0.1 mg/ml poly(Glu, Tyr) 4:1	90 µM
FGFR4	C	0.1 mg/ml poly(Glu, Tyr) 4:1	155 µM
VEGFR1	A	250 µM KKKSPGEYVNIEFG	200 µM
VEGFR3	A	500 µM GGEEEEYFELVKKKK	200 µM

Amortiguador de Enzima A: MOPS 8 mM, pH 7.0, EDTA 0.2 mM, Acetato de Mg 10 mM

Amortiguador de Enzima B: MOPS 8 mM, pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 2.5 mM MnCl₂, Acetato de Mg 10 mM

Amortiguador de Enzima C: Mops 8 mM, pH 7.0, EDTA 0.2 mM, 10 mM MnCl₂, Acetato de Mg 10 mM.

Método pERK ELISA a base de células

Se inocularon células de mieloma múltiple LP-1 o JIM-1 en placas de 96 pozos a 1×10^6 células/ml en 200 μ l por pozo en medio libre de suero. Se inocularon células HUVEC a 2.5×10^5 células/ml y se las dejó recuperar por 24 h antes de transferirlas a medio libre de suero. Se incubaron las células por 16 h a 37 °C antes de la adición de un compuesto de prueba por 30 minutos. Los compuestos de prueba fueron administrados a una concentración final de 0.1 % DMSO. Después de esta incubación por 30 minutos, se añadió una mezcla de FGF-1/heparina (FGF-1 a 100 ng/ml final y heparina a 100 μ g/ml) o VEGF¹⁶⁵ (100 μ g/ml) a cada uno de los pozos por 5 minutos adicionales. Se removió el medio y se añadieron 50 μ l de amortiguador de lisis ERK ELISA (R y D Systems DuoSet ELISA para pERK y Total ERK #DYC-1940E, DYC-1018E). Se prepararon placas y estándares ELISA de acuerdo con los protocolos estándar de DuoSet y se calcularon las cantidades relativas de pERK a ERK total en cada muestra, de acuerdo con la curva estándar.

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

15 Ensayos de selectividad basados en células HUVEC

Se inoculan células HUVEC en placas de 6 pozos a 1×10^6 células/pozo y se permite su recuperación por 24 h. Ellas son transferidas a medio libre de suero por 16 horas, antes del tratamiento con el compuesto de prueba por 30 minutos en DMSO 0.1% final. Después de la incubación con el compuesto se agregaron FGF-1 (100 ng/ml) y heparina (100 μ g/ml) o VEGF¹⁶⁵ (100 ng/ml) por 5 minutos. Se remueve el medio, se lavan las células con PBS enfriado con hielo y se realiza la lisis en 100 μ l de amortiguador de lisis TG (Tris 20 mM, NaCl 130 mM, Triton-X-100 1%, glicerina 10%, inhibidores de proteasa y fosfatasa, pH 7.5). Se hacen muestras con amortiguador de muestra LDS que contienen cantidades equivalentes de proteína, y se ejecuta sobre SDS PAGE seguido por transferencia western para un número de objetivos de ruta VEGFR y FGFR corriente abajo, incluyendo fosfo-FGFR3, fosfo-VEGFR2 y fosfo-ERK1/2. La transferencia western se puede analizar entonces mediante inspección visual o densitometría.

Ensayos de proliferación celular Ba/F3-TEL-FGFR3 & Ba/F3 (WT)

Se inocularon en placa células Ba/F3-TEL-FGFR3 con transfección estable, y en placas de cultivo de tejido negro de 96 pozos con fondo claro en medio RPMI que contenía FBS 10% y 0.25 mg/ml de G418 a una densidad de 5×10^3 células/pozo (200 μ l por pozo). Las células progenitoras tipo silvestre Ba/F3 (DSMZ no.: ACC 300) fueron colocadas en placas de cultivo de tejido negro de 96 pozos con fondos claros en medio RPMI que contenía FBS 10% y 2 ng/ml de IL-3 de ratón (R&D Systems) a una densidad de 2.5×10^3 células/pozo (200 μ l por pozo). Se colocaron las placas en un incubador durante la noche, antes de añadir los compuestos el día siguiente. Se hicieron diluciones de los compuestos en DMSO, partiendo de 10 mM y se diluyeron dentro de los pozos para dar una concentración final de DMSO de 0.1% en el ensayo. Los compuestos fueron dejados sobre las células por 72 horas antes de que las placas fueran removidas del incubador y se añadieron 20 μ l de Alamar Blue™ (Biosource) a cada pozo. Se colocaron las placas en el incubador por 4-6 horas antes de hacer la lectura de las placas a 535 nm (excitación) / 590 nm (emisión) sobre un lector de placas Fusion (Packard). Donde la inhibición es alta, se puede determinar un IC₅₀.

Los datos para los compuestos de la invención en los ensayos anteriores se proporcionan en la Tabla A3.

40 Modelos *in vivo* de hipertensión

Existen varios modelos animales para medir los potenciales efectos hipertensivos de inhibidores de molécula pequeña. Ellos pueden ser clasificados en dos tipos principales; mediciones directas e indirectas. El método indirecto más común es la técnica de manguito. Tales métodos tienen la ventaja de ser no invasivos y como tal poder ser aplicados a un número grande de animales experimentales, sin embargo, el proceso permite sólo la toma intermitente de muestras de presión sanguínea y de algún modo la restricción del animal. La aplicación de restricción puede causar tensión en el animal y significa que pueda ser difícil recoger cambios en la presión sanguínea atribuibles a un efecto específico de un medicamento.

Las metodologías directas incluyen aquellas que hacen uso de tecnología de telemetría de radio o vía catéteres instalados internamente, conectados a transductores montados externamente. Tales métodos requieren un alto nivel de experiencia técnica para la cirugía inicial involucrada en la implantación y los costos involucrados son altos. Sin embargo, una ventaja clave es que ellos permiten el seguimiento continuo a la presión sanguínea sin restricción durante el periodo de tiempo del experimento. En Kurz et al (2005), Hypertension. 45, 299–310 se revisan estos métodos.

Actividad hERG

Puede determinarse la actividad del compuesto de la fórmula (I) contra el canal de ion hERG K⁺ usando el ensayo descrito en el artículo por M. H. Bridgland–Tailor et al., Journal of Pharmacological y Toxicological Methods, 54 (2006), 189–199. Este ensayo de criba IonWorks™ HT hERG es ejecutado comercialmente por Upstate (Millipore) usando la línea de células Precision™ hERG–CHO.

Determinación de potencia contra citocromo P450

Puede determinarse la potencia del compuesto de la fórmula (I) contra enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 3A4 y 2D6 de citocromo P450 (CYP450) usando los kits de criba Pan Vera Vivid CYP450 disponibles de Invitrogen (Paisley, Reino Unido). Los CYP450s son suministrados en forma de baculosomas que contienen CYP450 y reductasa de NADPH y los sustratos usados son los sustratos Vivid fluorescentes. Las mezclas de reacción final son como sigue:

1A2

Fosfato de potasio 100 mM, pH 8, acetonitrilo 1%, sustratos vivos 1A2 Blue 2 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 1A2 4 nM, glucosa–6–fosfato 2.66 mM, glucosa–6–fosfato deshidrogenasa 0.32 U/ml.

20 2C9

Fosfato de potasio 50 mM, pH 8, 1% acetonitrilo, sustratos vivos Green 2 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 2C9 8 nM, glucosa–6–fosfato 2.66 mM, glucosa–6–fosfato deshidrogenasa 0.32 U/ml.

2C19

Fosfato de potasio 50 mM, pH 8, 1% acetonitrilo, sustratos vivos Blue 8 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 2C19, 2.66 nM, glucosa–6–fosfato 0.32 mM, glucosa–6–fosfato deshidrogenasa 0.32 U/ml.

3A4

Fosfato de potasio 100 mM, pH 8, acetonitrilo 1%, sustratos vivos 3A4 Blue 10 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 3A4 2.5 nM, glucosa–6–fosfato 2.66 mM, glucosa–6–fosfato deshidrogenasa 0.32 U/ml.

2D6

Fosfato de potasio 100 mM, pH 8, acetonitrilo 1%, sustratos vivos 2D6 Blue 5 µM, NADP⁺ 100 µM, CYP450 2D6 16 nM, glucosa–6–fosfato 2.66 mM, glucosa–6–fosfato deshidrogenasa 0.32 U/ml.

Se hace seguimiento a la fluorescencia por 20 minutos a intervalos de 30 segundos, en un lector de placa de fluorescencia Molecular Devices Gemini. Las longitudes de onda de excitación y emisión son 390 nm y 460 nm para 1A2, 2C19 y 3A4, 390 nm y 485 nm para 2D6 y 485 nm y 530 nm para 2C9. Se determinan las relaciones iniciales de las curvas de progreso.

El compuesto de prueba es hecho en metanol o acetonitrilo y probado contra las CYP450s a una concentración de 10 µM.

Tabla A3

Co. No.	FGFR3 IC50(µM) o % I	VEGFR2 IC50(µM) o % I	BaF3 WT prolif (µM)	BaF3–TEL–FGFR3 prolif (µM)
1–3	0.0180	0.682	2.8	0.31
1–2	0.0190	0.885	1.6	0.29
1–1	0.0194	0.635	0.31	0.21

ES 2 580 781 T3

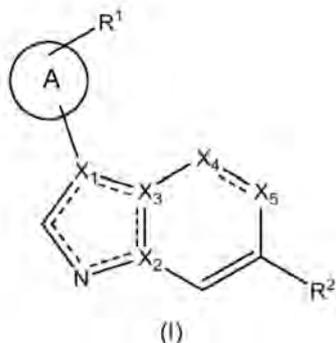
1-54	0.0210	0.620	0.51	0.5
1-61	0.0290	0.440	30.0% a 3.00µM	0.93
1-43	0.0240	0.520	0.000% a 10.0µM	6.6
1-40	0.0280	0.720		
1-4	0.0140	0.230	5.3	0.26
1-7	0.0185	0.584	20.0% a 3.00µM	0.42
1-41	0.0551	1.79	5.9	0.86
1-5	0.0313	0.877	10.0% a 10.0µM	2.3
1-56	0.0190	0.380	3	0.32
1-20	0.00710	0.360		
1-6	0.0130	0.480		
1-8	0.215	>10.0	0.828	0.0175
1-9	0.0140	0.680		
1-34	0.0380	0.260	0.000% a 10.0µM	60.0% a 10.0µM
1-35	0.0230	0.330	28.0% a 3.00µM	0.56
1-36	0.0240	0.360	34.0% a 3.00µM	0.38
1-37	0.0280	0.270	43.0% a 10.0µM	3.5
1-48	0.0230	0.400	1.8	0.6
1-49	0.0190	0.330	36.0% a 3.00µM	1.4
1-21	0.00190	0.0300	17.0% a 10.0µM	0.046
1-22	0.00510	0.0920		
1-62	0.00350	0.0510	45.0% a 10.0µM	0.11
1-44	0.00380	0.0590		
1-59	0.0240	0.330	11.0% a 10.0µM	42.0% a 3.00µM
1-57	0.0290	0.470	30.0% a 3.00µM	0.25
1-42	0.0170	0.540	10.0% a 10.0µM	1.3
1-58	0.0290	0.340	55.0% a 10.0µM	0.78
1-39	0.0250	0.390	47.0% a 3.00µM	1.3
1-38	0.0260	0.390	21.0% a 10.0µM	1.8
1-63	0.0160	0.500	45.0% a 3.00µM	0.31
1-11	0.0270	46.0% a 1µM	0.88	0.6
1-12	0.0180	0.540	38.0% a 10.0µM	0.24
1-13	0.0300	0.660	46.0% a 1.00µM	0.3
1-14	0.0270	0.680	43.0% a 3.00µM	0.56
1-55	0.00770	0.380	51.0% a 3.00µM	0.14
1-15	0.0260	0.980	4.6	0.043
1-45	0.00410	0.0680	4	0.048
1-10	0.0190	0.270	2.8	0.14
1-53	0.0350	0.810	13	0.48
1-52	0.0260	0.730	25.0% a 10.0µM	4.9

ES 2 580 781 T3

1-51	0.0330	0.880	27.0% a 10.0µM	2.2
1-16	0.0180	0.610	19.0% a 10.0µM	1.3
1-24	0.0150	0.230	38.0% a 1.00µM	0.26
1-50	0.00970	0.230	62.0% a 10.0µM	0.3
1-25	0.0110	0.240	46.0% a 3.00µM	0.32
1-26	0.00450	0.0830	40.0% a 10.0µM	0.12
1-17	0.0130	0.660	4.1	0.23
1-46	0.00310	0.0680	39.0% a 10.0µM	0.032
1-47	0.00230	0.0510	63.0% a 10.0µM	0.000% a 10.0µM
1-18	0.0190	0.400	4.7	0.24
1-27	0.0800	1.20	1.5	1.3
1-28	0.0220	0.330	43.0% a 3.00µM	0.57
1-29	0.0590	> 1.00	16.0% a 10.0µM	28.0% a 10.0µM
1-30	0.0190	0.290	20.0% a 10.0µM	43.0% a 10.0µM
1-19	0.0230	0.670	5.2	
1-60	0.0220	0.560	0.000% a 1.00µM	85.0% a 1.00µM
1-31	0.0230	1.34	6.2	0.47
1-32	0.0720	0.960	50.0% a 10.0µM	1.1
1-33	0.0180	0.180	11	0.25
1-64	0.030	1.2		0.5
1-66	0.023	1.4	6.2	0.47

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula (I):



en donde

- 5 X_1 , X_2 y X_3 son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X_1 - X_3 representa nitrógeno;
- X_4 representa CR^3 , nitrógeno, NH o C=O;
- X_5 representa CR^6 , nitrógeno, NH o C=O;
- siempre y cuando no más de tres de X_1 - X_5 representen nitrógeno;
- 10 --- representa un enlace sencillo o doble, de tal manera que cuando X_5 representa C=O, X_4 y X_5 están unidos por un enlace sencillo y de tal manera que al menos un enlace en el sistema de anillo de 5 miembros es un doble enlace;
- R^3 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , ciano, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, o alquilamino $-C_{1-6}$;
- R^6 representa halógeno, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-C\equiv N$, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , $-NHSO_2R^w$, $-CH=N-OR^w$, o un grupo heterociclilo monocíclico de 3-6 miembros en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} y heterociclilos pueden ser sustituidos por uno o más grupos R^a ;
- 15 A representa un grupo carbociclilo o heterociclilo aromático o no aromático que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 20 R^1 representa $-NHCONR^4R^5$, $-NHCOOR^4$, $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$, $-NH-(CH_2)_n-CONR^4R^5$, $-NHCO-(CH_2)_n-COOR^4$, $-NH-CO-(CH_2)_n-CSOR^4$, $-NHSO_2R^4$, $-NHSO_2NR^4R^5$, $-NHCSNR^4R^5$, $-NHCOR^4$, $-NHCSR^4$, $-NHCSSR^4$, $-NHC(=NR^4)NR^4R^5$, $-NHC(=N-CN)NR^4R^5$, $-NHC(=NR^4)R^5$, $-NH-C(=NH)-NH-CO-R^4$, $-NHCSOR^4$, $-NHCOSR^4$ o un grupo NH-heterociclilo en donde el grupo heterociclilo representa tiadiazolilo u oxadiazolilo y el grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 25 R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , alcohol C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-COOR^z$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -O-arilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo o $-(CH_2)_n$ -O-heterociclilo en donde dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a ;
- 30 R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcohol C_{1-6} , $-COO$ alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ alquilo, $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ alcoxi, $-(CH_2)_s-CN$, alquilamino, $-C_{1-6}$, $-C_{1-6}$ alquil- $N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-C_{1-6}$ alquil-NH(C_{1-6} alquil), $-(CH_2)_s-C_{3-8}$ cicloalquilo, amino, $-amino$ alquilo C_{1-6} , $-amino(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-N(C_{1-6}$ alquil) $_q$, $-(CH_2)_s-N(C_{1-4}$ alquil)- $SO_2-N(C_{1-6}$ alquil) $_q$, $-(CH_2)_s-O-C(=O)-C_{1-4}$ alquil-N(C_{1-6} alquil) $_q$, $-(CH_2)_s$ -cicloalquenilo C_{3-8} , o cuando están unidos al átomo de nitrógeno o de carbono R^x y R^y pueden formar un anillo;
- 35

R² representa un grupo $-\text{CR}^v=\text{N}-\text{OR}^w$;

R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representan $-\text{Q}-\text{R}^a$ en donde Q representa un enlace directo y R^a representa $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^x$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{R}^y$; o

5 R^v representa un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo y R^w representa hidrógeno o R^b, o R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representan un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo; en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a;

10 R^a representa halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, $-\text{OR}^x$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, $-\text{Si}(\text{R}^x)_4$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$, $-\text{S}-\text{R}^x$, $-\text{SO}-\text{R}^x$, $-\text{SO}_2-\text{R}^x$, $-\text{COR}^x$, arilo, grupo heterociclilo, grupos $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{CONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{COR}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-\text{R}^y$, $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alquil}-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^z$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{CR}^x\text{R}^y-(\text{CH}_2)_t-\text{OR}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$; en donde dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^x;

15 R^b representa un grupo $-\text{Q}-\text{R}^a$ o un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a;

Y y Z representan independientemente un enlace directo, $-\text{CO}-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_n-$, $-\text{NR}^x-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{NR}^x-$, $-\text{CONR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y-$, $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y-$, $-\text{O}-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ o $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{SO}_2-$;

20 Q representa NR^x, S(O)_q o un un enlace directo;

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

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

q representa un entero de 0-2;

o una sal, tautómero, N-óxido o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 en donde A representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a, por ejemplo opcionalmente sustituido en la posición 3.

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 2 en donde A representa fenilo no sustituido.

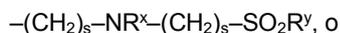
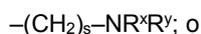
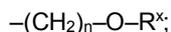
4. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R¹ representa $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$, por ejemplo $-\text{NHCONHCH}_2\text{CF}_3$.

30 5. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^v y/o R^w representan R^b y R^b representa un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo en donde dicho grupo carbociclilo y heterociclilo es sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a y R^a representa halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, OR^x, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^x$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcohol C₁₋₆, =O, =S, nitro, $-\text{Si}(\text{R}^x)_4$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$, $-\text{S}-\text{R}^x$, $-\text{SO}-\text{R}^x$, $-\text{SO}_2-\text{R}^x$, arilo, grupo heterociclilo, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{CONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{COR}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-\text{R}^y$, $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alquil}-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^z$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{CR}^x\text{R}^y-(\text{CH}_2)_t-\text{OR}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ o $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$; en donde dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^x.

40 6. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^v representa un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo y R^w representa hidrógeno o R^b, o R^v representa hidrógeno o R^b y R^w representa un grupo $-\text{Y}$ -carbociclilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo.

7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

(i) R^v representa hidrógeno y R^w representa -O-R^a y Q representa un enlace directo y R^a representa:



5 (ii) R^v representa -Q-R^a, en donde Q representa un enlace directo y R^a representa alquilo C₁₋₆ y R^w representa un grupo -Z-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a, o

(iii) R^v representa un grupo -Y-carbociclilo y R^w representa hidrógeno; o

10 (iv) R^v representa un grupo -Y-carbociclilo y R^w representa -Q-R^a y Q representa un enlace directo y R^a representa alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-O-R^x.

8. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 en donde R^v representa hidrógeno y R^w representa un grupo -Z-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a, por ejemplo sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, -O-R^x, -(CH₂)_n-O-R^x, -(CH₂)_s-SO₂-NR^xR^y, -(CH₂)_sNR^xR^y o -NH-C(=NH)-NH₂.

15 9. Un compuesto como se define en la reivindicación 8 en donde Z representa un enlace directo, -(CR^xR^y)_n, -(CR^xR^y)_s-NR^x o -(CR^xR^y)_s-CO-.

10. Un compuesto como se define en la reivindicación 8 en donde R^w es -(CR^xR^y)_n-heterociclilo, en donde el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno.

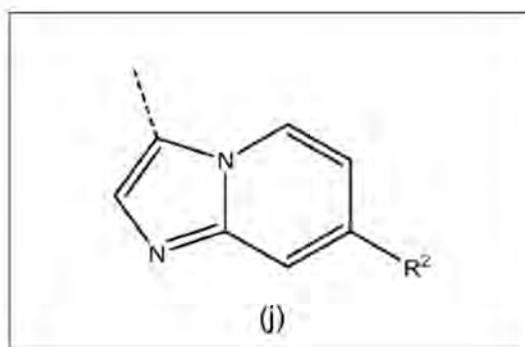
11. Un compuesto como se define en la reivindicación 7 en donde

20 (i) R^v representa -Q-R^a en donde Q representa un enlace directo y R^a representa alquilo C₁₋₆, R^w representa un grupo -Z-heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a y Z representa -(CR^xR^y)_n-, o

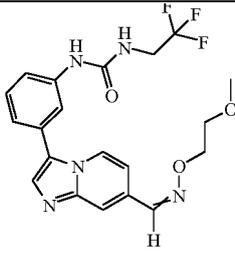
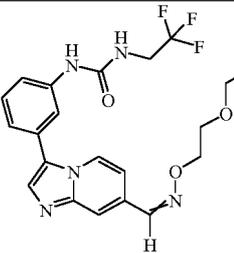
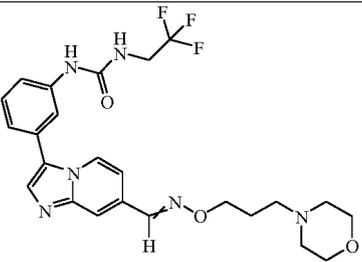
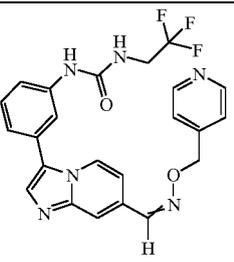
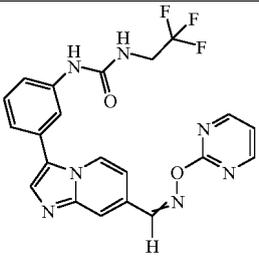
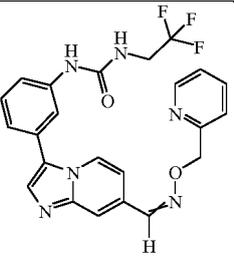
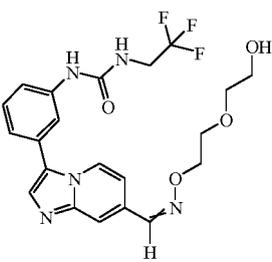
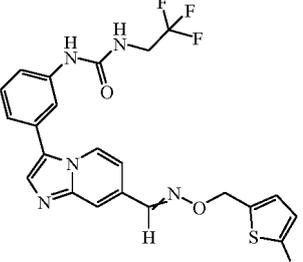
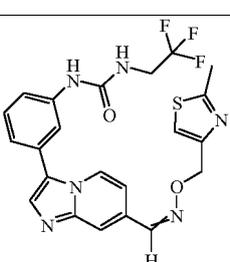
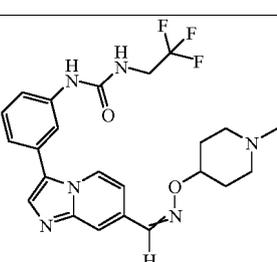
(ii) R^v representa un grupo -Y-carbociclilo, R^w representa hidrógeno y Y es un enlace directo o -(CR^xR^y)_n-, o

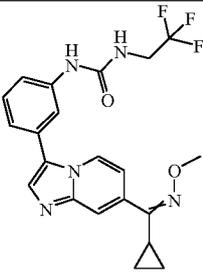
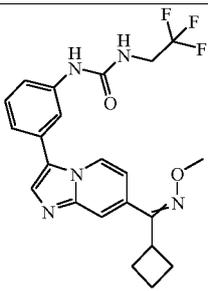
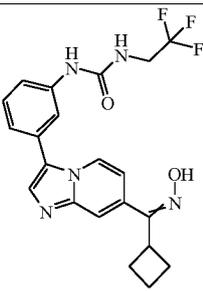
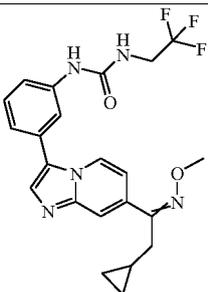
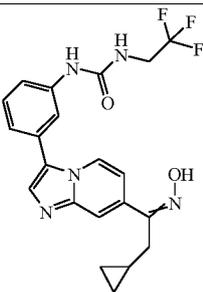
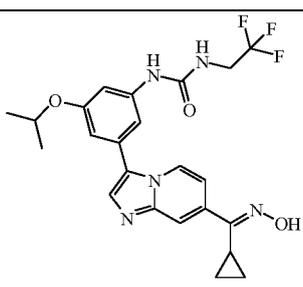
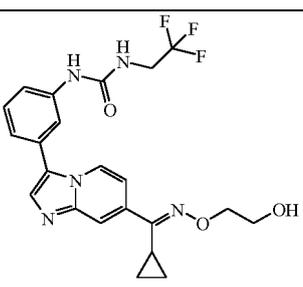
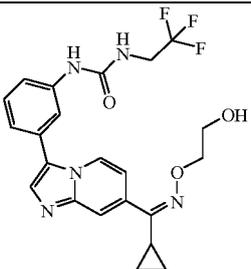
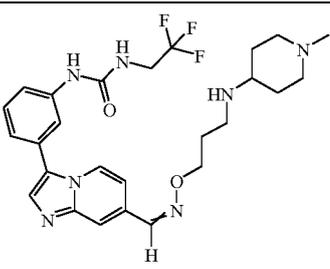
25 (iii) R^v representa un grupo -Y-carbociclilo, R^w representa -Q-R^a, Q representa un enlace directo, R^a representa alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-O-R^x, y Y es un enlace directo o -(CR^xR^y)_n-.

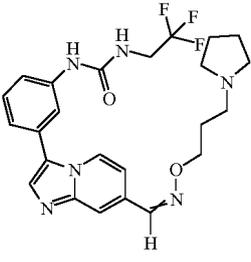
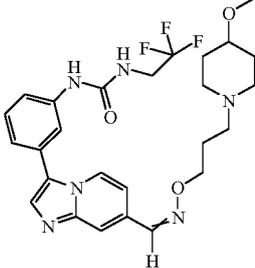
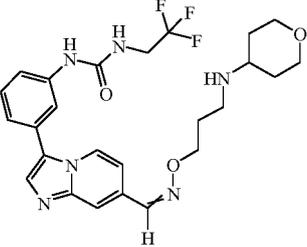
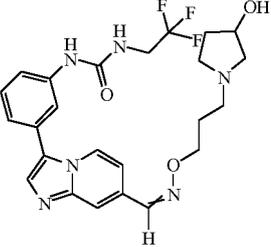
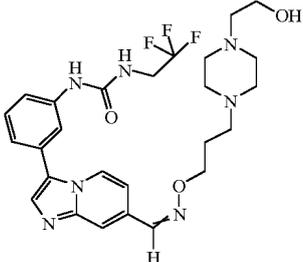
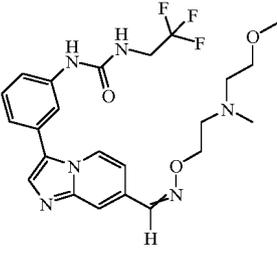
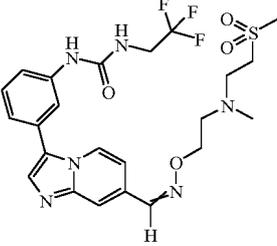
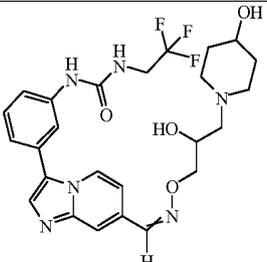
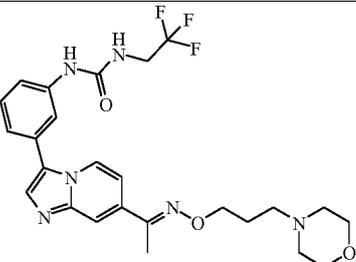
12. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 en donde X₁-X₅ son como se definen por el siguiente sistema de anillos:

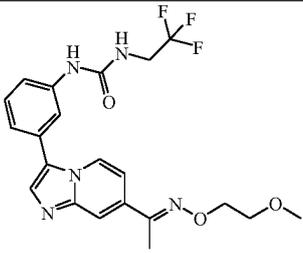
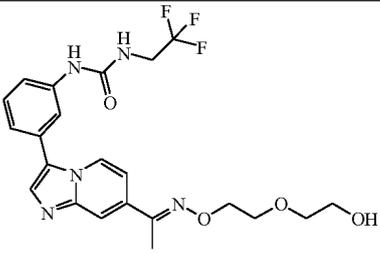
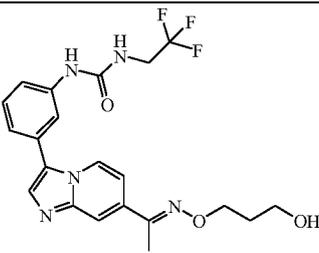
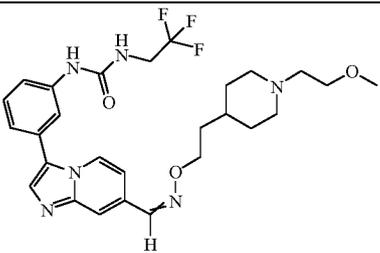
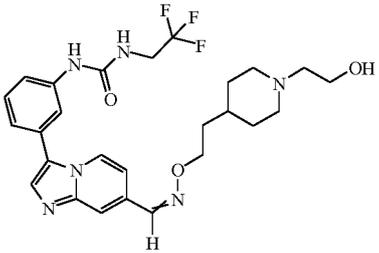
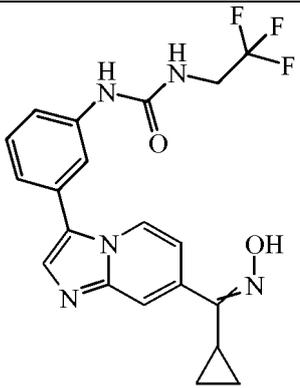
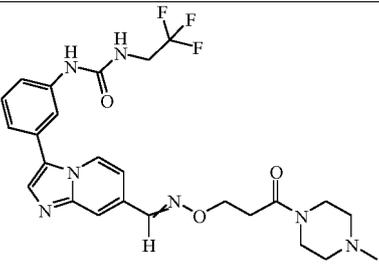
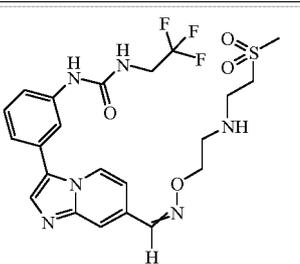


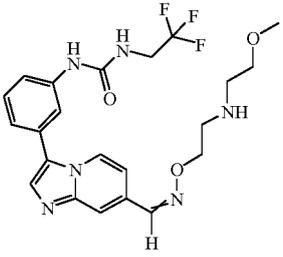
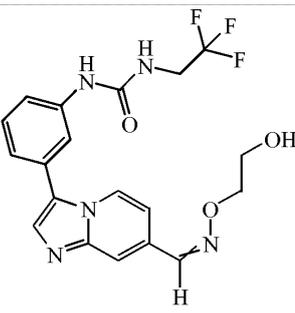
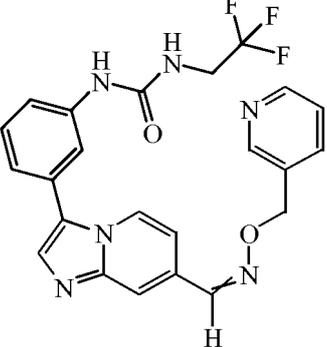
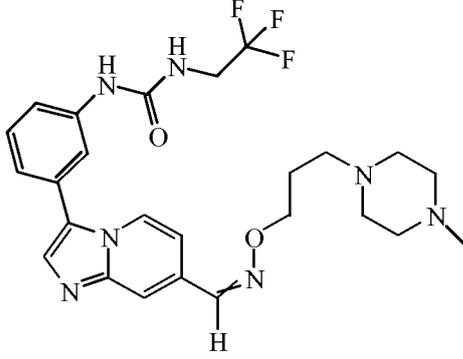
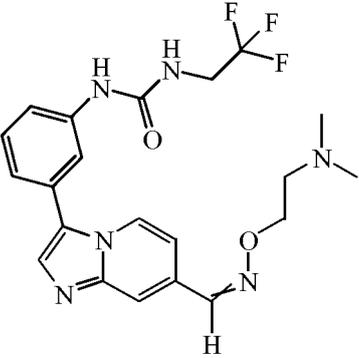
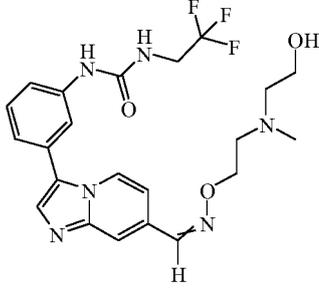
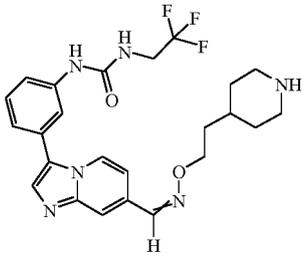
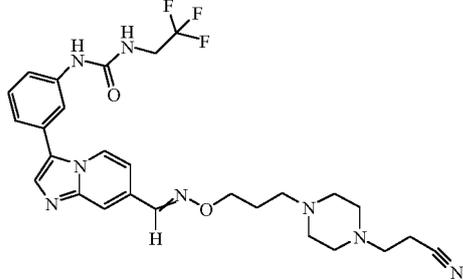
30 13. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un compuesto seleccionado de:

	
Compuesto 1-1	Compuesto 1-2
	
Compuesto 1-3	Compuesto 1-4
	
Compuesto 1-5	Compuesto 1-6
	
Compuesto 1-7	Compuesto 1-8
	
Compuesto 1-9	Compuesto 1-10

	
<p>Compuesto 1-24</p>	
	
<p>Compuesto 1-27</p>	<p>Compuesto 1-28</p>
	
<p>Compuesto 1-29</p>	<p>Compuesto 1-30</p>
	
<p>Compuesto 1-31, 90:10 mezcla E:Z</p>	<p>Compuesto 1-32, (E)</p>
	
<p>Compuesto 1-33, (Z)</p>	<p>Compuesto 1-34</p>

	
<p>Compuesto 1-35</p>	<p>Compuesto 1-36</p>
	
<p>Compuesto 1-37</p>	<p>Compuesto 1-38</p>
	
<p>Compuesto 1-39</p>	<p>Compuesto 1-40</p>
	<p>Compuesto 1-42</p>
	
<p>Compuesto 1-43</p>	<p>Compuesto 1-44, (E)</p>

	
<p>Compuesto 1-45, (E)</p>	<p>Compuesto 1-46, (E)</p>
	
<p>Compuesto 1-47, (E)</p>	<p>Compuesto 1-48</p>
	
<p>Compuesto 1-49</p>	<p>Compuesto 1-50</p>
	
<p>Compuesto 1-51</p>	<p>Compuesto 1-52</p>

 <p>Compuesto 1-53</p>	 <p>Compuesto 1-54</p>
 <p>Compuesto 1-55</p>	 <p>Compuesto 1-56</p>
 <p>Compuesto 1-57</p>	 <p>Compuesto 1-58</p>
 <p>Compuesto 1-59</p>	 <p>Compuesto 1-60</p>

14. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

5 16. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14:

(i) para uso en terapia, o

(ii) para uso en la profilaxis o tratamiento de un estado de enfermedad o condición seleccionado de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma de células escamosas
10 orales o

(iii) para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

17. El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cancer.