

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 244**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 491/113** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12780531 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2718290**

54 Título: **Composiciones y métodos para modular una cinasa**

30 Prioridad:

**07.06.2011 US 201161520256 P**

**22.11.2011 US 201161562700 P**

**30.04.2012 US 201261640139 P**

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

**04.10.2016**

73 Titular/es:

**CLEVEXEL PHARMA (100.0%)  
19, avenue du Professeur Cadiot  
94700 Maisons-Alfort, FR**

72 Inventor/es:

**BECKER, OREN, M.;  
BLOCH, ITAI;  
BEN-ZEEV, EFRAT;  
SHITRIT, ALINA;  
YACOVAN, AVIHAI;  
GAZAL, SHARON;  
BEHAR, VERED;  
KONSON, ALEXANDER;  
SCHUTZ, NILI;  
MIRILASHVILI, SIMA y  
GOLAN, GALI**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 585 244 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**

Composiciones y métodos para modular una cinasa.

**5 Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud está relacionada con las Solicitudes Provisionales de U.S. n<sup>os</sup> 61/520.256, presentada el 7 de junio de 2011; 61/562.700, presentada el 22 de noviembre de 2011, y 61/640.139, presentada el 30 de abril de 2012.

**10 Antecedentes de la invención**

La transducción de señales es cualquier proceso mediante el cual una célula convierte un tipo de señal o estímulo en otro. Los procesos de transducción de señales comúnmente implican una secuencia de reacciones bioquímicas dentro de la célula, las cuales son llevadas a cabo por enzimas y enlazadas a través de segundos mensajeros. En muchos procesos de transducción, un número cada vez más alto de enzimas y otras moléculas se acoplan en los eventos que proceden a partir del estímulo inicial. En tales casos, la cadena de etapas se conoce como una "cascada de señalización" o una "ruta de segundo mensajero", y a menudo da resultado un pequeño estímulo que provoca una gran respuesta. Una clase de moléculas implicadas en la transducción de señales es la familia de enzimas cinasas. El grupo más grande de cinasas es proteína cinasas, las cuales actúan en y modifican la actividad de proteínas específicas. Estas se usan extensamente para transmitir señales y controlar procesos complejos en células.

Las proteína cinasas son una gran clase de enzimas que catalizan la transferencia del  $\gamma$ -fosfato a partir de ATP al grupo hidroxilo en la cadena lateral de Ser/Thr o Tyr en proteínas y péptidos, y están íntimamente implicadas en el control de varias funciones celulares importantes, tal vez más notablemente: crecimiento, proliferación, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración. Se calcula que existen alrededor de 2.000 proteína cinasas distintas en el cuerpo humano, y aunque cada una de éstas fosforila sustratos proteína/péptido particulares, todas se unen al mismo segundo sustrato, ATP, en un bolsillo muy conservado. Las proteína fosfatasa catalizan la transferencia de fosfato en la dirección opuesta.

Una tirosina cinasa es una enzima que puede transferir un grupo fosfato desde ATP a un resto de tirosina en una proteína. La fosforilación de proteínas por cinasas es un mecanismo importante en la transducción de señales para la regulación de la actividad enzimática. Las tirosina cinasas se dividen en dos grupos; aquellas que son proteínas citoplásmicas y las cinasas ligadas a receptores transmembránicos. En seres humanos, hay 32 proteína tirosina cinasas citoplásmicas y 58 proteína-tirosina cinasas ligadas a receptor. Las hormonas y factores de crecimiento que actúan en receptores ligados a tirosina cinasa de superficie celular son generalmente promotores del crecimiento y funcionan para estimular la división celular (por ejemplo, insulina, factor de crecimiento tipo insulina 1, factor de crecimiento epidérmico).

Los inhibidores de varias proteína cinasas o proteína fosfatasa conocidas tienen una variedad de aplicaciones terapéuticas. Un uso terapéutico potencial prometedor para inhibidores de proteína cinasas o proteína fosfatasa es como agentes anticáncer. Alrededor de 50% de los productos oncogénicos conocidos son proteína tirosina cinasas (PTKs), y se ha mostrado que su actividad de cinasa conduce a la transformación celular.

Debido a que las cinasas están implicadas en la regulación de una amplia variedad de rutas de transducción de señales celulares normales (por ejemplo, crecimiento, proliferación, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, etc., celular), se cree que las cinasas juegan un papel en una variedad de enfermedades y trastornos. De esta manera, la modulación de cascadas de señalización de cinasas puede ser una manera importante para tratar o prevenir estas enfermedades y trastornos.

Las solicitudes de patentes internacionales WO-A-00/33841 y WO-A-2008/027587 describen derivados de tiazol y su uso como inhibidores de cinasas para tratar diversas enfermedades, entre ellas artritis reumatoide. Los compuestos de la invención difieren sustancialmente de los compuestos descritos en estas solicitudes.

**55 Sumario de la invención**

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para modular uno o más componentes implicados en una ruta de transducción de señales celular normal (por ejemplo, crecimiento, proliferación, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración etc., celular), o una implicada en una enfermedad o trastorno. Estas enfermedades y trastornos incluyen, sin limitación, trastornos proliferativos celulares incluyendo cánceres; trastornos inflamatorios; trastornos inmunitarios incluyendo trastornos autoinmunitarios, disfunción del sistema inmunitario y rechazo de trasplantes, y enfermedad de ojo seco (xerofthalmia). Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles como moduladores (por ejemplo, inhibidores) de una tirosina cinasa, por ejemplo uno o más componentes de una cascada de señalización de cinasas, tales como JAK, SYK y/o BTK.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que están

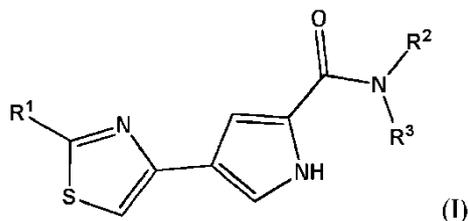
modulados por una ruta de transducción de señales, tal como una ruta modulada por una tirosina cinasa de bazo (SYK), por ejemplo la ruta de señalización BCR. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que están modulados por la inhibición de SYK. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que están, adicional o alternativamente, modulados por una ruta de transducción de señales que no incluya una tirosina cinasa de bazo.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que están modulados por una ruta de transducción de señales, tal como una ruta modulada por una tirosina cinasa de Bruton (BTK). Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que están modulados por inhibición de BTK. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que están, adicional o alternativamente, modulados por una ruta de transducción de señales que no incluya una tirosina cinasa de Bruton.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que están modulados por una ruta de transducción de señales, tal como una ruta modulada por una cinasa Janus (JAK). Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que están modulados por inhibición de JAK (por ejemplo, JAK3). Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos que están, adicional o alternativamente, modulados por una ruta de transducción de señales que no incluya una cinasa Janus.

Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles como agentes antiproliferativos, para tratar mamíferos, tal como para tratar seres humanos y animales. Los compuestos de la invención se pueden usar sin limitación, por ejemplo como agentes anticáncer, antiinflamatorios y/o inmunosupresores.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se describen aquí, para uso como agente farmacéutico.

Por ejemplo, un compuesto de la invención se usa como un agente antiproliferativo, para tratar seres humanos y/o animales, tal como para tratar seres humanos y/u otros mamíferos. Un compuesto de la invención se puede usar sin limitación, por ejemplo como agentes anticáncer, antiinflamatorios y/o inmunosupresores. Además, un compuesto de la invención puede usarse para trastornos relacionados con proliferación celular y trastornos autoinmunitarios. Un compuesto de la invención se puede usar para enfermedad de ojo seco.

En un aspecto, un compuesto de la invención se puede usar para tratar o prevenir un trastorno de proliferación celular en un sujeto. En un aspecto, el trastorno de proliferación celular es precáncer o cáncer. En otro aspecto, el trastorno de proliferación celular es un trastorno hiperproliferativo. En ciertas realizaciones, la prevención o tratamiento del trastorno de proliferación celular, cáncer o trastorno hiperproliferativo ocurre a través de la inhibición de una tirosina cinasa, tal como JAK(JAK3), SYK o BTK. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero, por ejemplo un ser humano.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se usan solos para prevenir o tratar cáncer y/o trastorno de proliferación de cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se usan en combinación con otros agentes terapéuticos (por ejemplo, un modulador del metabolismo del cáncer o un agente citotóxico) y/o terapias sin fármacos (por ejemplo, cirugía, inmunoterapia o tratamiento de radiación). En algunas realizaciones de tal terapia de combinación, la terapia adicional se lleva a cabo sustancialmente de forma simultánea o concurrente con la administración de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica se lleva a cabo antes de la terapia adicional de la terapia de combinación. En algunas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica se lleva a cabo después de la terapia adicional. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra crónicamente (por ejemplo, como parte de una terapia de mantenimiento). En algunas realizaciones, el cáncer y/o trastorno de proliferación celular es un trastorno proliferativo celular del sistema inmunitario (por ejemplo, leucemia o linfoma). En algunas realizaciones, el cáncer del sistema hematológico es leucemia. En algunas realizaciones, la leucemia es mielofibrosis. En algunas realizaciones, la leucemia es leucemia mielógena aguda (AML). En algunas realizaciones, el trastorno de proliferación celular es selección de policitemia vera (eritremia) y trombocitemia esencial. En algunas realizaciones, el cáncer y/o trastorno de proliferación celular es un trastorno proliferativo celular del pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón). En algunas

realizaciones, el cáncer y/o trastorno de proliferación celular es un trastorno proliferativo celular del colon (por ejemplo, cáncer de colon). En algunas realizaciones, el cáncer y/o trastorno de proliferación celular es un trastorno proliferativo celular del páncreas (por ejemplo, cáncer pancreático). En algunas realizaciones, el cáncer y/o trastorno de proliferación celular es un trastorno proliferativo celular de la próstata (por ejemplo, cáncer de próstata). En algunas realizaciones, el cáncer y/o trastorno de proliferación celular es un trastorno proliferativo celular de la piel (por ejemplo, un cáncer de piel). En algunas realizaciones, el cáncer y/o trastorno de proliferación celular es un trastorno proliferativo celular del ovario (por ejemplo, cáncer ovárico). En algunas realizaciones, el cáncer y/o trastorno de proliferación celular es un trastorno proliferativo celular de la mama (por ejemplo, cáncer de mama).

En un aspecto, los compuestos de la invención se usan para regular la actividad del sistema inmunitario. Por ejemplo, modular la actividad del sistema inmunitario incluye modular enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel, reacción de hospedante contra injerto (HVGR), etc.), artritis reumatoide, artritis psoriásica, y esclerosis lateral amiotrófica. En una realización, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de psoriasis, artritis reumatoide y artritis psoriásica. En un aspecto, la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para regular la actividad del sistema inmunitario. En ciertas realizaciones, la regulación del sistema inmunitario ocurre a través de la inhibición de proliferación de linfocitos. En ciertas realizaciones, la regulación del sistema inmunitario ocurre a través de la inhibición de la activación de linfocitos. Por ejemplo, se inhibe la proliferación y/o activación de células T. Adicional o alternativamente, se inhibe la proliferación y/o activación de células B. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero, por ejemplo un ser humano. En un aspecto, la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno o enfermedad inflamatoria. En una realización, la enfermedad inflamatoria se selecciona de enfermedad intestinal inflamatoria y espondilitis anquilosante. En una realización, la enfermedad intestinal inflamatoria se selecciona de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. En un aspecto, la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedad de ojo seco.

En un aspecto, la administración de un compuesto de la invención se lleva a cabo oralmente, parenteralmente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, tópicamente, intraarterialmente, intralesionalmente, por bomba dosificadora, o mediante aplicación a membranas mucosas. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra con un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra antes del comienzo de la irregularidad del sistema inmunitario. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra después del comienzo de irregularidad en el sistema inmunitario.

La solicitud también está dirigida a ciertos polimorfos de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida y de la sal de ácido clorhídrico de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida y composiciones farmacéuticas de los mismos.

El compuesto 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un polimorfo del compuesto o sal es útil para modular uno o más componentes implicados en una ruta de transducción de señales normal (por ejemplo, crecimiento, proliferación, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, etc., celular). Más específicamente, este compuesto modula uno o más componentes de una ruta de señalización de cinasas, tal como una ruta modulada por cinasa Janus (JAK, por ejemplo JAK3), tirosina cinasa de bazo (SYK) y/o tirosina cinasa de Bruton (BTK).

Este compuesto es útil para tratar enfermedades y trastornos que están modulados por una ruta de transducción de señales. Por ejemplo, la sal de hidrocioruro de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida es útil en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, incluyendo cánceres; trastornos inflamatorios; trastornos inmunitarios, incluyendo trastornos autoinmunitarios, disfunción del sistema inmunitario, y rechazo de trasplantes; y enfermedad de ojo seco.

No se han descrito formas polimórficas de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Sin embargo, la forma cristalina de un fármaco puede afectar, entre otras propiedades físicas y mecánicas, a la solubilidad, velocidad de disolución, dureza, compresibilidad, y punto de fusión. Debido a que estas propiedades pueden afectar a su vez a la fabricación de un fármaco y su utilidad, hay una necesidad existente en las técnicas químicas y terapéuticas para la identificación de formas cristalinas de fármacos y maneras de fabricarlas. Se describe aquí que 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida y la sal de hidrocioruro de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida pueden existir cada una como una forma cristalina novedosa. Los polimorfos de la presente invención exhiben propiedades que los hacen superiores a los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos previamente conocidos.

Se contempla que siempre que sea adecuado, cualquier realización de la presente invención puede combinarse con una o más de otras realizaciones de la presente invención, incluso a pesar de que las realizaciones se describan bajo diferentes aspectos de la presente invención.

La anterior descripción establece de manera bastante amplia las características más importantes de la presente invención de tal forma que la descripción detallada de la misma que sigue pueda ser entendida, y de tal manera que las presentes contribuciones a la técnica pueden apreciarse mejor. Otros objetivos y características de la presente invención se harán manifiestos a partir de la siguiente descripción detallada considerada conjuntamente con los ejemplos.

#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una gráfica lineal que muestra cambios en el peso corporal en un estudio de seguridad durante 6 días de animales dosificados oralmente con control o compuesto 7A (100 mg/kg y 300 mg/kg).

La figura 2 es una gráfica lineal que muestra cambios en volumen tumoral en un estudio de xenoinjerto de ratón con linfoma de células B (línea de células Daudi) a lo largo de 28 días cuando los ratones fueron tratados con vehículo o compuesto 7A (100 mg/kg y 300 mg/kg).

La figura 3A es una gráfica que muestra cambios en el tamaño tumoral en un estudio de xenoinjerto de ratón con linfoma de células B (línea celular Daudi) cuando los ratones fueron tratados con vehículo o compuesto 7A (100 mg/kg y 300 mg/kg).

La figura 3B es una gráfica de barras que compara el peso tumoral de ratones tratados con vehículo o compuesto 7A (100 mg/kg y 300 mg/kg) en un estudio de xenoinjerto de ratón con linfoma de células B (línea de células Daudi) a lo largo de 28 días.

La figura 3C es una gráfica lineal que muestra cambios en el peso corporal de ratones tratados con vehículo o compuesto 7A (100 mg/kg y 300 mg/kg) en un estudio de xenoinjerto de ratón con linfoma de células B (línea de células Daudi) a lo largo de 28 días.

La figura 4A es una gráfica lineal que muestra cambios en las puntuaciones de CIA (artritis inducida por colágeno) en un estudio de 20 días de ratones tratados con vehículo o CP-690550 (30 mg/kg) o R-788 (60 mg/kg) usando un modelo de enfermedad de CIA de progresión lenta.

La figura 4B es una gráfica lineal que muestra cambios en puntuaciones de gravedad de la enfermedad en un estudio de 20 días de artritis inducida por colágeno en ratones tratados con vehículo o CP-690550 (10 y 30 mg/kg) usando un modelo semi-terapéutico.

La figura 4C es una gráfica lineal que muestra cambios en puntuaciones de CIA en un estudio de 20 días de ratones tratados con vehículo, CP-690550 (30 mg/kg), R-788 (60 mg/kg), o compuesto 7A (100 mg/kg) usando un modelo de enfermedad de CIA de progresión lenta.

La figura 4D es una gráfica de barras que compara la reducción en la puntuación de CIA en el último día de un estudio de 20 días de ratones tratados con CP-690550 (30 mg/kg), R-788 (60 mg/kg), o compuesto 7A (100 mg/kg) frente a ratones tratados con vehículo combinado usando un modelo de enfermedad de CI de progresión lenta.

La figura 4E es una gráfica lineal que muestra cambios en el grosor medio de la pata trasera en mm durante un estudio de CIA de 20 días de ratones tratados con vehículo, CP-690550 (30 mg/kg), R-788 (60 mg/kg), o compuesto 7A (100 mg/kg).

La figura 4F es una gráfica de barras que compara AUC de las curvas de grosor de la pata trasera durante un estudio de CIA de 20 días de ratones tratados con vehículo, CP-690550 (30 mg/kg), R-788 (60 mg/kg), o compuesto 7A (100 mg/kg).

La figura 4G es una gráfica lineal que muestra cambios en las puntuaciones de CIA medias durante un estudio de CIA de 20 días de ratones tratados con vehículo o compuesto 7A (a 15, 30 y 100 mg/kg) usando un modelo de enfermedad de CIA de progresión lenta.

La figura 4H es una gráfica lineal que muestra cambios en el grosor medio de la pata trasera en mm durante un estudio de CIA de 20 días de ratones tratados con vehículo o compuesto 7A (a 15, 30 y 100 mg/kg) usando un modelo de enfermedad de CIA de progresión lenta.

La figura 4I es una gráfica de barras que compara AUC media de curvas de grosor de la pata trasera durante un estudio de CIA de 20 días de ratones tratados con vehículo o compuesto 7A (15, 30 y 100 mg/kg) usando un modelo de enfermedad de CIA de progresión lenta.

La figura 5 es un patrón de difracción de rayos X característico de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (compuesto 7A (muestra 1)) obtenido por el método del Ejemplo 11 y

purificado por cromatografía.

La figura 6 es un patrón de difracción de rayos X característico de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (compuesto 7A (muestra 2)).

La figura 7 es una superposición del patrón de difracción de rayos X del compuesto 7A (muestra 1) (en la parte superior) con el patrón de difracción de rayos X de compuesto 7A (muestra 2) (en la parte inferior).

La figura 8 es un patrón de difracción de rayos X característico de sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I), compuesto 9X (muestra 1).

La figura 9 es un patrón de difracción de rayos X característico de sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I), compuesto 9X (muestra 2).

La figura 10 es un termograma de DSC para sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I), compuesto 9X (muestra 1) (Ejemplo 14).

La figura 11 es un termograma de DSC para sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I), compuesto 9X (muestra 2) (Ejemplo 14).

La figura 12 es un termograma de DSC para 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Ejemplo 14).

La figura 13 es un termograma de DSC para la sal ácido metanosulfónico de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Ejemplo 15).

La figura 14 es un patrón de difracción de rayos X característico de la sal de ácido metanosulfónico de morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Ejemplo 15).

La figura 15 es un patrón de difracción de rayos X característico de una forma cristalina de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (compuesto 10X).

La figura 16 es un patrón de difracción de rayos X característico de una forma cristalina de sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) (compuesto 9X (muestra 3)).

La figura 17 es una superposición del patrón de difracción de rayos X del compuesto 10X (en la parte superior) con el patrón de difracción de rayos X del compuesto 9X (muestra 3) (en la parte inferior).

La figura 18 es un termograma de DSC para 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida compuesto 10X (Ejemplo 14).

### Descripción detallada de la invención

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción que se acompaña abajo. Aunque cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente pueden usarse en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen algunos de los métodos y materiales. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán manifiestos a partir de la descripción. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por alguien de pericia normal en la técnica a la cual pertenece esta invención. En caso de conflicto, imperará la presente memoria descriptiva.

Debido a que las cinasas están implicadas en la regulación de una amplia variedad de rutas de transducción de señales celulares normales (por ejemplo, crecimiento, proliferación, diferenciación, supervivencia, adhesión, migración, etc., celular), se cree que las cinasas juegan un papel en una variedad de enfermedades y trastornos. Así, la modulación de las cascadas de señalización de cinasas puede ser una ruta importante para tratar o prevenir estas enfermedades y trastornos. Estas enfermedades y trastornos incluyen, por ejemplo, trastornos proliferativos celulares incluyendo cánceres; trastornos inflamatorios; trastornos inmunitarios incluyendo trastornos autoinmunitarios, disfunción del sistema inmunitario y rechazo de trasplantes, y enfermedad de ojo seco (xeroftalmia).

En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil para modular uno o más componentes implicados en una ruta de transducción de señales para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno en el cual la ruta juegue un papel, tal como una ruta modulada por una tirosina cinasa, por ejemplo JAK, SYK y/o BTK. En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil para tratar tales enfermedades y trastornos que incluyen, sin limitación,

trastornos proliferativos celulares incluyendo cánceres, trastornos inflamatorios, trastornos inmunitarios incluyendo trastornos autoinmunitarios, disfunción del sistema inmunitario y rechazo de trasplantes, y enfermedad de ojo seco (xeroftalmia).

#### 5 Cinasas Janus

En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil para modular uno o más componentes implicados en una ruta de transducción de señales para prevenir o para tratar una enfermedad o trastorno en el cual la ruta juegue un papel, tal como una ruta modulada por una cinasa Janus (JAK).

10 Las cinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina cinasas no receptoras intracelulares que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2 (TYK2). Las JAKs juegan un papel crucial en la señalización de citocinas. Los sustratos aguas abajo de la familia JAK de cinasas incluyen las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT). La señalización de JAK/STAT ha estado implicada en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplantes (aloinjertos), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias sólidas y hematológicas tales como leucemia y linfomas. Para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta JAK/STAT véase Frank, 1999, Mol. Med. 5:432:456 and Seidel et al., 2000, Oncogene 19:2645-2656.

20 JAK3 es un miembro de la familia Janus de proteína cinasas. Aunque los demás miembros de esta familia son expresados esencialmente por todos los tejidos, la expresión de JAK3 está limitada a células hematopoyéticas y transduce una señal en respuesta a su activación por medio de fosforilación de tirosina por receptores de interleucina. JAK3 está implicada en transducción de señales por asociación no covalente con receptores que emplean la cadena gamma común ( $\gamma$ C) de la familia de receptores de citocinas tipo I (por ejemplo, IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R, e IL-21R). Las mutaciones que anulan la función de JAK3 causan una SCID (enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa) autosómica, sugiriendo que el bloqueo de JAK3 se traduciría en inmunosupresión. Estas observaciones fueron apoyadas por datos con animales que indicaron que JAK3 no sólo juega un papel en la maduración de células B y T, sino que también es necesaria para mantener la función de células T (Fujimoto, M. et al., 2000. J. Immunol. 165:1799-806, Baird et al., 2000. J Immunol. 165:3680-3688).

35 JAK3 está asociada con una variedad de cánceres humanos. Individuos con síndrome de Down (DS) están predispuestos a desarrollar leucemia megacarioblástica aguda (AMKL). El desarrollo subsiguiente de leucemia en DS a menudo es precedido anteriormente en la vida por un trastorno mieloproliferativo transitorio (TMD). Se han dado a conocer mutaciones adquiridas en JAK3 tanto en pacientes con DS con TMD, como en pacientes sin DS con AMKL (Walters DK, et al., 2006. Cancer Cell. 10:65-75, De Vita S., et al., 2007. Br. J. Haematol. 137:337-341). Análisis adicionales revelaron que una mutación de punto en JAK3 afecta su dominio de pseudocinasa y hace a la cinasa constitutivamente activa. Se obtuvo soporte adicional a partir de estudios con animales en los que médula ósea murina transfectada con diferentes mutaciones de JAK3 indujo varias formas de leucemia, llevando a un trastorno linfoproliferativo de células T o enfermedad mieloproliferativa. La modulación o inhibición por medio de este mecanismo, por lo tanto, puede demostrar ser eficaz para el tratamiento de trastornos proliferativos inmunitarios tales como enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide) o diferentes formas de leucemia. Existe de este modo una necesidad en la técnica de, entre otros, moduladores de rutas de transducción de señales, tales como inhibidores de JAK3.

45 En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil como moduladores (por ejemplo, inhibidores) de uno o más componentes de una cascada de señalización de cinasas JAK, tal como JAK3. En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil en la modulación de más de un componente de una cascada de señalización de cinasas JAK. En un aspecto, un compuesto de la invención puede también ser útil para tratar enfermedades y trastornos que además o como alternativa están modulados por una ruta de transducción de señales que no incluya una cinasa Janus.

50 La frase "modula uno o más componentes de una cascada de señalización de cinasas JAK" significa que uno o más componentes de la cascada de señalización de cinasas JAK son afectados de tal manera que el funcionamiento de una célula cambia. Los componentes de una cascada de señalización de proteína cinasas incluyen cualesquiera proteínas implicadas directa o indirectamente en una ruta de señalización de cinasas JAK, incluyendo segundos mensajeros y dianas aguas anteriormente y aguas abajo.

#### 60 Tirosina cinasa de bazo

En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil para modular uno o más componentes implicados en una ruta de señalización para prevenir o para tratar una enfermedad o trastorno en el cual la ruta juegue un papel, tal como una ruta que incluya tirosina cinasa de bazo (SYK).

65 La tirosina cinasa de bazo (SYK) es un miembro de la familia SYK de tirosina proteína cinasas, una familia de tirosina cinasas citoplásmica caracterizadas por la presencia de dos dominios SH2 en el amino terminal de un solo

dominio de cinasa. Se han identificado homólogos de la familia SYK de proteína cinasas en un número de especies, incluyendo la ZAP-70 humana. Se ha dado a conocer que SYK está implicada en varios eventos de señalización celular. Por ejemplo, SYK participa en señalización de inmunorreceptores, señalización de integrinas y señalización de receptores acoplados a proteína G. Se sabe que SYK es expresada en células hematopoyéticas así como en fibroblastos, células epiteliales, hepatocitos, células neuronales, células endoteliales, y mastocitos. SYK también está implicada en respuestas hematopoyéticas tales como proliferación, por ejemplo los inhibidores de SYK se han sugerido como moduladores de proliferación, diferenciación y fagocitosis de células ASM inducida por trombina.

Además, los inhibidores de SYK también han demostrado ser igualmente importantes en células no hematopoyéticas, tal como en fibroblastos, células epiteliales, tejido de mama, hepatocitos, células neuronales, y células endoteliales vasculares. En consecuencia, SYK se ha visto implicada en el desempeño de un papel crítico en funciones de células endoteliales, incluyendo el crecimiento, migración y supervivencia de células de morfogénesis, y en la contribución para mantener la integridad vascular in vivo. Para una revisión adicional, véase Yanagi et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 288:495-498 (2001).

Se ha mostrado que inhibidores de SYK tanto antisentido como específicos tienen cierta actividad en modelos de asma, y se cree que SYK es una diana para el tratamiento de asma y otras enfermedades de las vías respiratorias, así como para alergias, inflamación y autoinmunidad. También se ha sugerido SYK como una diana para el desarrollo de agonistas en terapia de cáncer, debido a su papel en crecimiento celular.

SYK es esencial para activación de células B a través de señalización de BCR. Las SYK son activadas después de su unión a BCR fosforilado, y de esta manera inician los eventos tempranos de señalización después de la activación de BCR. Ratones deficientes en SYK exhiben un bloqueo temprano en el desarrollo de células B (Cheng et al. *Nature* 378:303, 1995; Turner et al. *Nature* 378:298, 1995). Por lo tanto, la inhibición de la actividad enzimática de SYK en células se propone como un tratamiento para enfermedades autoinmunitarias a través de sus efectos en la producción de autoanticuerpos.

En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil como moduladores (por ejemplo, inhibidores) de SYK. Algunos compuestos pueden ser útiles en la modulación de más de un componente de una cascada de señalización que incluya SYK. En un aspecto, un compuesto de la invención también puede ser útil para tratar enfermedades y trastornos que además o como alternativa están modulados por una ruta de señalización que no incluya BTK.

#### Tirosina cinasa de Bruton (BTK)

En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil para modular uno o más componentes implicados en una ruta de señalización para prevenir o para tratar una enfermedad o trastorno en el cual la ruta juegue un papel, tal como una ruta modulada por BTK.

La señalización a través del receptor de células B (BCR) controla una gama de respuestas de células B incluyendo proliferación y diferenciación en células productoras de anticuerpos maduras. El BCR es un punto regulatorio clave para la actividad de células B, y la señalización aberrante puede causar proliferación de células B desregulada y formación de autoanticuerpos patógenos que lleven a varias enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La tirosina cinasa de Bruton (BTK) es una cinasa no asociada a BCR que está cerca de la membrana e inmediatamente aguas abajo del BCR. Se ha mostrado que la falta de BTK bloquea la señalización de BCR, y por lo tanto la inhibición de BTK podría ser un enfoque terapéutico útil para bloquear procesos de enfermedad mediados por células B.

BTK es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas, y se ha mostrado que es un regulador crítico del desarrollo de células B temprano y la activación y supervivencia de células B maduras (Khan et al. *Immunity* 1995 3:283; Ellmeier et al. *J. Exp. Med.* 2000 192:1611). La mutación de BTK en seres humanos conduce a la afección agammaglobulinemia ligada a X (XLA) (revisado en Rosen et al. *New Eng. J. Med.* 1995 333:431 y Lindvall et al. *Immunol. Rev.* 2005 203:200). Estos pacientes están inmunocomprometidos y muestran maduración deteriorada de células B, niveles reducidos de inmunoglobulina y células B periféricas, respuestas inmunitarias independientes de células T disminuidas así como movilización de calcio atenuada después de la estimulación de BCR.

También se han proporcionado pruebas de un papel para BTK en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias mediante modelos de ratón deficiente en BTK. En modelos de murino preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE), ratones deficientes en Btk mostraron una marcada reducción de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk son resistentes a artritis inducida por colágeno (Jansson y Holmdahl *Clin. Exp. Immunol.* 1993 94:459). Un inhibidor de BTK selectivo ha demostrado su eficacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis de ratón (Z. Pan et al., *Chem. Med Chem.* 2007 2:58-61).

BTK también es expresada por células distintas de células B que pueden estar implicadas en procesos de enfermedad. Por ejemplo, BTK es expresada por mastocitos, y mastocitos derivados de médula ósea deficientes en BTK demuestran desgranulación inducida por antígeno deteriorada (Iwaki et al. *J. Biol. Chem.* 2005 280:40261). Esto muestra que BTK podría ser útil para tratar respuestas patológicas de mastocitos tales como alergia y asma.

Asimismo, los monocitos de pacientes con XLA, en los cuales la actividad de BTK está ausente, muestran producción de TNF alfa reducida tras la estimulación (Horwood et al. J Exp Med 2003 197:1603). Por lo tanto, la inflamación mediada por TNF alfa podría ser modulada por inhibidores de Btk moleculares pequeños. Asimismo, se ha dado a conocer que Btk juega un papel en apoptosis (Islam y Smith Immunol. Rev. 2000 178:49), y de esta manera los inhibidores de BTK serían útiles para el tratamiento de ciertos linfomas y leucemias de células B (Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201:1837).

En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil como moduladores (por ejemplo, inhibidores) de BTK. En un aspecto, un compuesto de la invención puede ser útil en la modulación de más de un componente de una cascada de señalización que incluya BTK. En un aspecto, un compuesto de la invención también puede ser útil para tratar enfermedades y trastornos que están adicional o alternativamente modulados por una ruta de señalización que no incluya BTK.

En un aspecto, un compuesto de la invención es útil como un agente farmacéutico, por ejemplo como agente terapéutico para tratar seres humanos y animales. En un aspecto, un compuesto de la invención puede usarse sin limitación, por ejemplo como agentes anticáncer, antiinflamatorios y/o inmunosupresores. En un aspecto, un compuesto de la invención puede usarse para otros trastornos relacionados con proliferación celular y trastornos autoinmunitarios.

En un aspecto, un compuesto de la invención puede usarse para regular la actividad del sistema inmunitario en un sujeto, protegiendo de esta manera contra o previniendo enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo lupus, rechazo de trasplante (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel, reacción de hospedante contra injerto (HVGR), etc.), artritis reumatoide, artritis psoriásica, y esclerosis lateral amiotrófica, septicemia, enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T tales como esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjogren, y reacciones de hipersensibilidad. En un aspecto, un compuesto de la invención también se puede usar para proteger contra o prevenir neoplasias sólidas y hematológicas, por ejemplo leucemia y linfomas. En un aspecto, la invención incluye un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para regular el sistema inmunitario. En un aspecto, un compuesto de la invención puede usarse para tratar enfermedades autoinmunitarias en un sujeto. En un aspecto, la invención incluye el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para proteger contra o tratar neoplasias sólidas y hematológicas. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede dar como resultado la reducción en la gravedad de síntomas o detener la progresión inminente de la enfermedad autoinmunitaria, o neoplasia sólida o hematológica en un sujeto. En ciertas realizaciones, la regulación del sistema inmunitario se produce a través de la inhibición de la proliferación de linfocitos. En ciertas realizaciones, la regulación del sistema inmunitario se produce a través de la inhibición de la activación de linfocitos. Por ejemplo, se inhibe la proliferación y/o activación de células T. Adicional o alternativamente, se inhibe la proliferación y/o activación de células B. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero, por ejemplo un ser humano.

En un aspecto, un compuesto de la invención puede estar implicado en modular una cascada de señalización de cinasas, por ejemplo un inhibidor de cinasa Janus (JAK) tal como un inhibidor de JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2. Así, sin desear estar atados por la teoría, se crea la hipótesis de que la administración de un compuesto de la invención modula uno o más miembros de la familia de cinasas JAK (por ejemplo, JAK1, JAK2, JAK3 o TYK2), y es útil para el tratamiento de enfermedades mediadas inmunológicamente, por ejemplo reacciones de hipersensibilidad, rechazo de trasplantes (por ejemplo, rechazo de trasplantes agudo y crónico), alergias, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis lateral amiotrófica, y neoplasias, por ejemplo leucemia y linfoma. En un aspecto, un compuesto de la invención usado para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad mediada inmunológicamente es un inhibidor de una tirosina cinasa. En un aspecto, un compuesto de la invención usado en los métodos para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad mediada inmunológicamente es un inhibidor de una tirosina cinasa seleccionado de entre JAK (JAK3), SYK y BTK.

La cinasa JAK3 se une a la cadena gamma común de receptores citocinéticos. Esta cadena gamma común, la cual está implicada tanto en unión a ligando como en transducción de señales, es una subunidad compartida del receptor multicatenario para citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Sin pretender estar atados por la teoría, debido a que la cinasa JAK3 se une a la cadena gamma común de estos receptores, en un aspecto, un compuesto de la invención puede usarse para regular, y en particular inhibir, estas y otras cascadas de señalización de receptores de citocinas que utilizan la cadena gamma común. Así, en un aspecto, la invención incluye compuestos para uso regular, y en particular inhibir, las cascadas de transducción de señales en las cuales una cinasa JAK juega un papel, tales como cascadas de transducción de señales de receptores de citocinas que utilizan la cadena gamma común, incluyendo, pero sin limitarse a, las cascadas de transducción de señales de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Los compuestos de la invención también se pueden usar para regular, y en particular inhibir, procesos aguas abajo o respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de JAK particular. Los ejemplos de enfermedades que están mediadas, por lo menos en parte, por cinasas JAK que pueden ser tratadas o prevenidas con compuestos de la invención incluyen, pero no están limitadas a, alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel, reacción de hospedante contra injerto (HVGR), etc.), artritis reumatoide, artritis psoriásica y esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjogren, enfermedad inflamatoria tipo II tal como inflamación vascular (incluyendo vasculitis, arteritis, aterosclerosis y enfermedad de arterias coronarias),

5 enfermedades inflamatorias crónicas tales como espondilitis anquilosante (conocida también como enfermedad de Bekhterev, síndrome de Bekhterev y enfermedades de Marie-Strumpell), enfermedades del sistema nervioso central tales como apoplejía, enfermedades pulmonares tales como bronquitis obliterante e hipertensión primaria y pulmonar primaria, hipersensibilidad tipo IV mediada por células o retrasada, y neoplasias sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas.

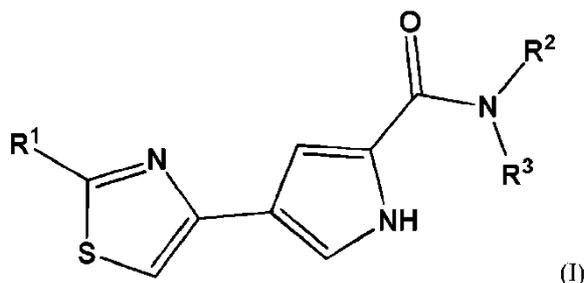
10 En un aspecto, un compuesto de la invención puede estar implicado en modular una cascada de señalización de cinasas, por ejemplo un inhibidor de tirosina cinasa de bazo (SYK) tal como un inhibidor de SYK o Zap-70. Así, sin desear estar atados por la teoría, se teoriza que la administración de un compuesto de la invención modula uno o más miembros de la familia de cinasas SYK (por ejemplo, SYK o Zap-70), y es útil para el tratamiento de enfermedades mediadas inmunológicamente, por ejemplo reacciones de hipersensibilidad, rechazo de trasplantes (por ejemplo, rechazo de trasplantes agudo y crónico), alergias, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis lateral amiotrófica, y neoplasias, por ejemplo leucemia y linfoma. En un aspecto, un compuesto de la invención usado para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad mediada inmunológicamente es un inhibidor de una tirosina cinasa. En un aspecto, un compuesto de la invención usado para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad mediada inmunológicamente es un inhibidor de una tirosina cinasa seleccionada de JAK (JAK3), SYK y BTK.

15 La familia Syk de tirosina cinasas incluye, por ejemplo, SYK y Zap-70. SYK juega un papel en las cascadas de señalización desde ciertos receptores de superficie celular (por ejemplo, CD74, receptor de Fc e integrinas). Sin desear estar atados por la teoría, debido a que la cinasa SYK se une a los receptores de superficie celular tales como CD74, receptor de Fc e integrinas, en un aspecto, un compuesto de la invención puede usarse para regular, y en particular inhibir, estos receptores y receptores similares. Así, en un aspecto, los compuestos de la invención se usan para regular, y en particular inhibir, cascadas de transducción de señales en las cuales una cinasa SYK juega un papel. Los compuestos también pueden usarse para regular, y en particular inhibir, procesos aguas abajo o respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de SYK particular. Los compuestos se pueden usar para regular cualquier cascada de transducción de señales en la que se sabe ahora o se descubra más tarde que cinasa SYK juega un papel. Los compuestos también se pueden usar en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un enfoque terapéutico hacia el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por o asociadas con activación de la cascada de transducción de señales dependiente de SYK. Ejemplos de enfermedades que están mediadas, por lo menos en parte, por cinasas SYK que pueden ser tratadas o prevenidas con los compuestos de la invención incluyen, pero no están limitadas a, alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel, reacción de hospedante contra injerto (HVGR), etc.), artritis reumatoide, artritis psoriásica, y esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjogren, enfermedad inflamatoria tipo II tal como inflamación vascular (incluyendo vasculitis, arteritis, aterosclerosis y enfermedad de arterias coronarias), enfermedades inflamatorias crónicas tales como espondilitis anquilosante (conocida también como enfermedad de Bekhterev, síndrome de Bekhterev, y enfermedades de Marie-Strumpell), enfermedades del sistema nervioso central tales como apoplejía, enfermedades pulmonares tales como bronquitis obliterante e hipertensión primaria y pulmonar primaria, hipersensibilidad tipo IV retrasada o mediada por células, y neoplasias sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas.

20 Además, sin desear estar atados por la teoría, se muestra que los compuestos de la invención en los Ejemplos más abajo modulan otras rutas además de una cascada de transducción de señales dependiente de JAK, tales como aquellas encontradas en linfocitos (por ejemplo, células B y células T). Sin desear estar atados por la teoría, los compuestos descritos en la presente pueden usarse para regular, y en particular inhibir, la proliferación y/o activación de linfocitos (por ejemplo, proliferación y/o activación de células T y/o proliferación y/o activación de células B).

### 50 Compuestos

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



55 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

lineal o ramificado, un alquiniilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, o heteroalquilo, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalqueniilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo, una amina, un arilo y un heteroarilo,

5 en el que dicho alquilo, alqueniilo, alquiniilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, arilo, amina o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>a</sup>,

en el que R<sup>a</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste en:

- 10 a) un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
 b) un alqueniilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
 c) un alquiniilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
 d) un haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 e) un alcoxi o ariloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 15 f) un haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 g) un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfoniilo lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 h) un tioalquilo o tioarilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,

en el que dichos alquilo, alqueniilo, alquiniilo, y arilo en a)-h) están no sustituidos o sustituidos independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

- 20 i) un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,  
 25 j) un cicloalqueniilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho cicloalqueniilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,  
 k) un arilo, en el que dicho arilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,  
 30 l) un heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,  
 m) un heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,  
 35 n) hidroxilo,  
 o) ciano,  
 40 p) amino,  
 q) nitro,  
 45 r) halógeno,  
 s) COR<sup>b</sup>,  
 t) COOR<sup>b</sup>,  
 50 u) CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,  
 v) NHCOR<sup>b</sup>, y  
 55 w) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>

o dos R<sup>a</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, un arilo, o anillo heteroaromático;

60 en el que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado de entre halógeno, C(O)CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alqueniilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquiniilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalqueniilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo, un arilo y un heteroarilo;

65 en los que dicho alquilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>d</sup>, en el que R<sup>d</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste en un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alqueniilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un

alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, un arilo, una dialquilamina, una monoalquilamina, y un heteroarilo;

5 o dos R<sup>b</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco o seis miembros;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>

10 (i) se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en un hidrógeno, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y un heterocicloalquilo; o

15 (ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros, en el que dicho anillo está no sustituido; para uso como agente farmacéutico.

En lo siguiente se describen los aspectos de la presente invención que incluyen compuestos de diversas fórmulas. Se debería entender que la presente invención se refiere a dichos compuestos para uso como agente farmacéutico. En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I o una sal, o un solvato del mismo, en el que:

20 R<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, o heteroalquilo, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, una amina, un arilo y un heteroarilo,

25 en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, amina o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>a</sup>,

en el que R<sup>a</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste en:

- 30 a) un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
 b) un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
 c) un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
 d) un haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 e) un alcoxi o ariloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 35 f) un haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 g) un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 h) un tioalquilo o tioarilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,

en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo en a)-h) están no sustituidos o sustituidos independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

40 i) un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

45 j) un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho cicloalquenilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

k) un arilo, en el que dicho arilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

50 l) un heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

m) un heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

55 n) hidroxilo,

o) ciano,

60 p) amino,

q) nitro,

r) halógeno,

65 s) COR<sup>b</sup>,

- t) COOR<sup>b</sup>,  
 u) CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,  
 v) NHCOR<sup>b</sup>, y  
 w) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>

5  
 10 en el que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado de entre halógeno, C(O)CH<sub>3</sub>, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un heterocicloalquilo, un arilo y un heteroarilo;

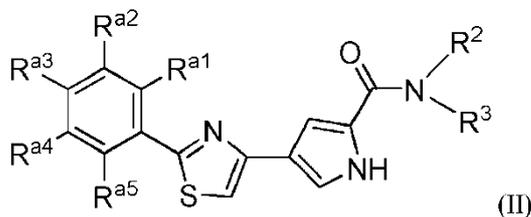
15 en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>d</sup>, en el que R<sup>d</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste en un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, un arilo, y un heteroarilo;

20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>

(i) se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en un hidrógeno, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y heterocicloalquilo; o

(ii) colectivamente, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico o heteroaromático de cinco a siete miembros.

30 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describen para la fórmula I o posteriormente en la presente; R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, y R<sup>a5</sup> se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 40 a) un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
 b) un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
 c) un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
 d) un haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 e) un alcoxi o ariloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 f) un haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 g) un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo lineal o ramificado, saturado o insaturado,  
 45 h) un tioalquilo o tioarilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,

en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo en a)-h) están no sustituidos o sustituidos independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

50 i) un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

j) un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho cicloalquenilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

55 k) un arilo, en el que dicho arilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

l) un heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada

aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

m) un heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

n) hidroxilo,

o) ciano,

p) amino,

q) nitro,

r) halógeno,

s) COR<sup>b</sup>,

t) COOR<sup>b</sup>,

u) CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,

v) NHCOR<sup>b</sup>,

w) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y

x) hidrógeno,

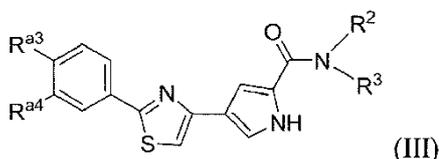
o dos de R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup> y R<sup>a5</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, un arilo, o anillo heteroaromático;

en los que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, un arilo y un heteroarilo;

en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>d</sup>, en el que R<sup>d</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste en un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, un arilo, una dialquilamina, una monoalquilamina, y un heteroarilo;

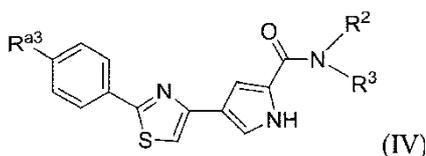
dos R<sup>b</sup>, con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco o seis miembros.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula III:



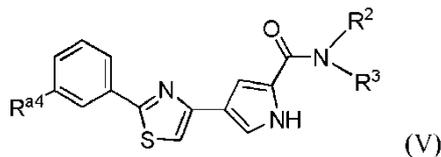
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se describen para la fórmula I y II en la presente.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula IV:



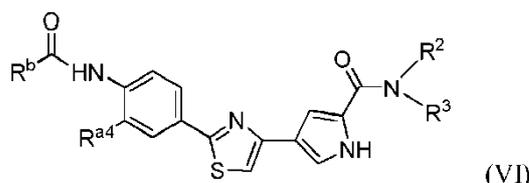
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que R<sup>a3</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describen para la fórmula I y II.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula V:



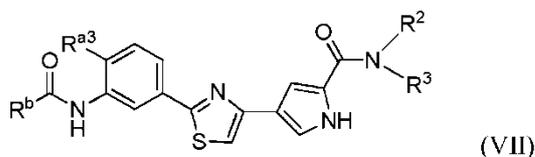
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que R<sup>a4</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describen para la fórmula I y II.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula VI:



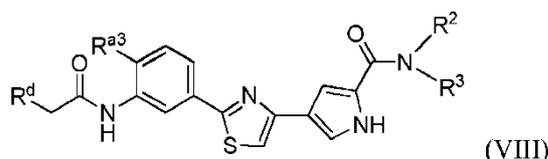
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que R<sup>a4</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describen para la fórmula I y II.

- 15 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula VII:



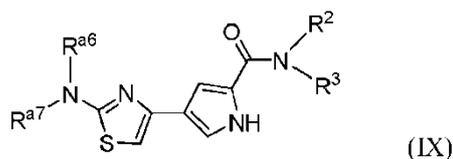
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que R<sup>a3</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describen para la fórmula I y II.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula VIII:



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que R<sup>a3</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describen para la fórmula I y II.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula IX:



- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describen para la fórmula I y II; R<sup>a6</sup> y R<sup>a7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en:

- 40
- a) un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,
  - b) un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,
  - c) un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,
  - d) un haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,
  - e) un alcoxi o ariloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,
  - f) un haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,

- g) un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- h) un tioalquilo o tioarilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado,

5 en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo en a)-h) están no sustituidos o sustituidos independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,

- i) un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,
- 10 j) un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, en el que dicho cicloalquenilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,
- k) un arilo, en el que dicho arilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,
- 15 l) un heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,
- 20 m) un heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más R<sup>b</sup>,
- n) hidroxilo,
- 25 o) ciano,
- p) amino,
- q) nitro,
- 30 r) halógeno,
- s) COR<sup>b</sup>,
- 35 t) COOR<sup>b</sup>,
- u) CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,
- v) NHCOR<sup>b</sup>,
- 40 w) NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, y
- x) hidrógeno,

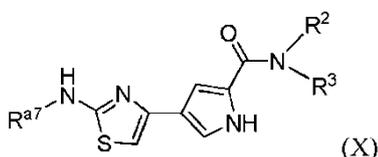
45 o R<sup>a6</sup> y R<sup>a7</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, un arilo, o anillo heteroaromático;

50 en los que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, un arilo y un heteroarilo;

55 en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>d</sup>, en el que R<sup>d</sup> se selecciona independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste en un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un cicloalquenilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, un arilo, una dialquilamina, una monoalquilamina, y un heteroarilo;

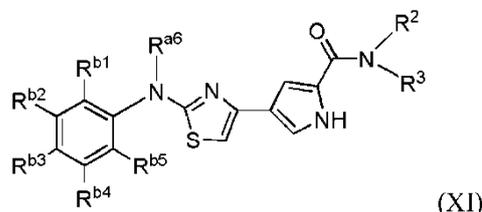
dos R<sup>b</sup>, con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco o seis miembros.

60 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula X:



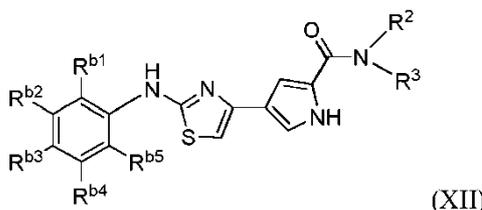
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que  $R^{a7}$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se describen para la fórmula IX y I y posteriormente en la presente.

5 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI:



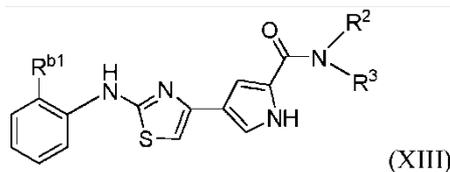
10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que  $R^2$  y  $R^3$  son como se describen para la fórmula I y posteriormente en la presente;  $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{b4}$ , y  $R^{b5}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno,  $CF_3$ ,  $C(O)CH_3$ , un alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, un alquenilo de  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado, un alquinilo de  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado, un cicloalquilo de  $C_3$ - $C_8$ , un cicloalquenilo de  $C_3$ - $C_8$ , heterocicloalquilo, un arilo y un heteroarilo; en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más  $R_d$ , en el que  $R_d$  se selecciona independientemente en cada aparición de un alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, un alquenilo de  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado, un alquinilo de  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado, un cicloalquilo de  $C_3$ - $C_8$ , un cicloalquenilo de  $C_3$ - $C_8$ , heterocicloalquilo, un arilo, una dialquilamina, una monoalquilamina, y un heteroarilo; o dos de  $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{b4}$ , o  $R^{b5}$ , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco o seis miembros.

20 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XII:



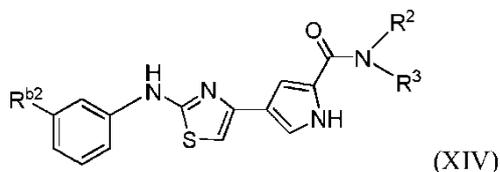
25 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que  $R^{b1}$ ,  $R^{b2}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se describen para la fórmula XI y I y posteriormente en la presente.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XIII:



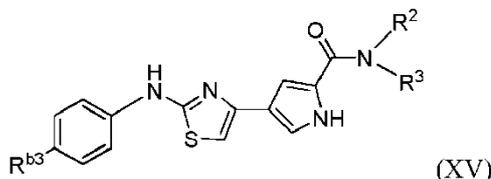
30 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que  $R^{b1}$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se describen para la fórmula I y posteriormente en la presente.

35 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XIV:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que  $R^{b2}$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se describen para la fórmula XI y I y posteriormente en la presente.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XV:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que  $R^{b3}$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se describen para la fórmula XI y I y posteriormente en la presente.

Aunque todos los compuestos de esta invención son útiles, se prefieren ciertas clases. Los siguientes párrafos citan tales clases preferidas:

- 10 1) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV o XV en el que  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente de alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, hidrógeno, y cicloalquilo de  $C_3$ - $C_8$ , o  $R^2$  y  $R^3$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de cinco, seis o siete miembros.
- 15 2) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV o XV en el que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco, seis o siete miembros.
- 20 3) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV o XV en el que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco o seis miembros.
- 25 4) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV o XV en el que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco miembros.
- 30 5) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV o XV en la que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidina o piperidina.
- 35 6) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV o XV en el que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidina.
- 7) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno,  $NHCOR^b$ , alcoxi de  $C_1$ - $C_6$ , halógeno, hidroxilo, alquilo de  $C_1$ - $C_6$ ,  $CF_3$ , y  $NR^bR^c$ .
- 40 8) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que uno de  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  es  $NHCOR^b$  y los restantes  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  son hidrógeno.
- 9) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que uno de  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  es halógeno y los restantes  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  son hidrógeno.
- 45 10) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que uno de  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  es flúor o cloro y los restantes  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  son hidrógeno.
- 11) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que uno de  $R^{a3}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  es alcoxi de  $C_1$ - $C_6$  y los restantes  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  son hidrógeno.
- 50 12) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que uno de  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  es metoxi o etoxi y los restantes  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  son hidrógeno.
- 55 13) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que uno de  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  es  $CF_3$  y los restantes  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  son hidrógeno.
- 14) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que uno o dos de  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  son alquilo de  $C_1$ - $C_6$  y los restantes  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  son hidrógeno.
- 15) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que uno o dos de  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y

$R^{a5}$  son metilo y los restantes  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  son hidrógeno.

16) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que  $R^{a1}$  y  $R^{a3}$  no son hidrógeno.

5 17) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que  $R^{a5}$  no es hidrógeno.

18) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que  $R^{a4}$  no es hidrógeno.

10 19) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, en el que  $R^{a3}$  no es hidrógeno.

20) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II o III, en el que  $R^{a3}$  y  $R^{a4}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno,  $NHCOR^b$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , halógeno, hidroxilo, un alquilo de  $C_1-C_6$  lineal, y  $NR^bR^c$ .

15 21) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II o III, en el que uno de  $R^{a3}$  y  $R^{a4}$  es  $NHCOR^b$ , y los restantes  $R^{a3}$  o  $R^{a4}$  se seleccionan de alcoxi de  $C_1-C_6$ , halógeno, hidroxilo, un alquilo de  $C_1-C_6$  lineal, y  $NR^bR^c$ .

20 22) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II o III, en el que uno de  $R^{a3}$  y  $R^{a4}$  es  $NHCOR^b$  y los restantes  $R^{a3}$  o  $R^{a4}$  se seleccionan de hidrógeno, alcoxi de  $C_1-C_6$ , y halógeno.

23) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, IV, VII, u VIII, en el que  $R^{a3}$  se selecciona de hidrógeno,  $NHCOR^b$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , halógeno, hidroxilo, un alquilo de  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, y  $NR^bR^c$ .

25 24) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, IV, VII, u VIII, en el que  $R^{a3}$  se selecciona de hidrógeno,  $NHCOR^b$ , metoxi, etoxi, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, y dimetilamina.

25) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, IV, VII, u VIII, en el que  $R^{a3}$  se selecciona de hidrógeno, metoxi, etoxi, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, y dimetilamina.

30 26) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, IV, VII, u VIII, en el que  $R^{a3}$  es hidrógeno.

27) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, V o VI, en el que  $R^{a4}$  se selecciona de hidrógeno,  $NHCOR^b$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , halógeno, hidroxilo, un alquilo de  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, y  $NR^bR^c$ .

35 28) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, V, o VI, en el que  $R^{a4}$  se selecciona de hidrógeno,  $NHCOR^b$ , metoxi, metilo, y cloro.

29) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, V, o VI, en el que  $R^{a4}$  se selecciona de hidrógeno, metoxi, metilo, y cloro.

40 30) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, V, o VI, en el que  $R^{a4}$  es hidrógeno.

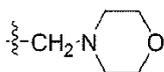
31) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, V, o VI, en el que  $R^b$  se selecciona de un alquilo de  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, cicloalquilo de  $C_3-C_8$  no sustituido, arilo no sustituido y heterocicloalquilo no sustituido, en el que dicho alquilo de  $C_1-C_6$  está no sustituido o sustituido con uno o más  $R^d$ .

32) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI, o VII, en el que  $R^b$  se selecciona de  $-CH_2R^d$ , un alquilo de  $C_1-C_6$  lineal o ramificado no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, y cicloalquilo de  $C_3-C_8$  no sustituido.

33) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI, o VII, en el que  $R^b$  es metilo.

34) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula VI, VII, VIII, IX, X, o XI, en el que  $R^b$  es  $-CH_2R^d$ .

55 35) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI o VII, en el que  $R^b$  es ciclopropilo o



60 36) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, u VIII, en el que  $R^d$  se selecciona de heterocicloalquilo, dialquilamina, monoalquilamina, y cicloalquilo de  $C_3-C_8$ .

37) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, u VIII, en el que  $R^d$  se

selecciona de metilpiperazina, piperidina, dimetilamina, morfolina, dimetilamina, y ciclopropilo.

- 5 38) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII u VIII, en el que R<sup>d</sup> no es morfolina o ciclopropilo.
- 39) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII u VIII, en el que R<sup>d</sup> es metilpiperazina.
- 10 40) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII u VIII, en el que R<sup>d</sup> es piperidina.
- 41) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII u VIII, en el que R<sup>d</sup> es dimetilamina.
- 15 42) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII u VIII, en el que R<sup>d</sup> es morfolina.
- 20 43) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII u VIII, en el que R<sup>d</sup> es cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.
- 44) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, o XII, en el que R<sup>d</sup> es ciclopropilo.
- 25 45) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII u VIII, con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, no formen un anillo de pirrolidina.
- 30 46) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula IX, en el que R<sup>a6</sup> y R<sup>a7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, un arilo, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y heterocicloalquilo, en el que dicho arilo o alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>b</sup>, o R<sup>a6</sup> y R<sup>a7</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros.
- 35 47) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula IX, en el que R<sup>a6</sup> y R<sup>a7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo, fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en el que dicho metilo o fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>b</sup> o, tomados juntos, R<sup>a6</sup> y R<sup>a7</sup> forman una metilpiperazina o una morfolina.
- 40 48) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula IX o X, en el que R<sup>a7</sup> se selecciona de fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en el que dicho metilo o fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>b</sup>.
- 45 49) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula IX o X, en el que R<sup>a7</sup> se selecciona de fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más R<sup>b</sup>.
- 50 50) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula IX o XI, en el que R<sup>a6</sup> es metilo.
- 51) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI o XII, en el que R<sup>b1</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>b4</sup>, y R<sup>b5</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C(O)CH<sub>3</sub>, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, CF<sub>3</sub>, y alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>b3</sup> y R<sup>b4</sup>, tomados juntos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco o seis miembros.
- 55 52) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI o XII, en el que R<sup>b1</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>b4</sup>, y R<sup>b5</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, C(O)CH<sub>3</sub>, morfolina no sustituida, metilo, CF<sub>3</sub>, y metoxi, o R<sup>b3</sup> y R<sup>b4</sup>, tomados juntos, forman un anillo de dioxano.
- 53) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI o XII, en el que R<sup>b1</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>b4</sup>, y R<sup>b5</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, C(O)CH<sub>3</sub>, y morfolina no sustituida.
- 54) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI o XII, en el que R<sup>b2</sup> y R<sup>b4</sup> son hidrógeno.
- 55) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI o XII, en el que R<sup>b1</sup>, R<sup>b3</sup>, y R<sup>b5</sup> son flúor.
- 60 56) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI o XII, en el que R<sup>b1</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>b4</sup>, y R<sup>b5</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, C(O)CH<sub>3</sub>, heterocicloalquilo, con la condición de que cuando uno de R<sup>b1</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>b4</sup>, y R<sup>b5</sup> sea flúor, los restantes R<sup>b1</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>b4</sup>, y R<sup>b5</sup> sean hidrógeno.
- 65 57) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b1</sup> se selecciona de

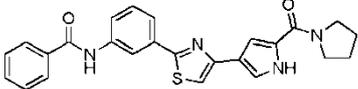
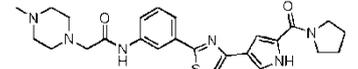
hidrógeno, halógeno, C(O)CH<sub>3</sub>, heterocicloalquilo, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.

- 5 58) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b1</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, C(O)CH<sub>3</sub>, morfolina no sustituida, metilo, CF<sub>3</sub>, y metoxi, y ciclopropilo.
- 59) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b1</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, C(O)CH<sub>3</sub>, y morfolina no sustituida.
- 10 60) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b1</sup> es flúor.
- 61) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b1</sup> es metoxi.
- 15 62) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b1</sup> es CF<sub>3</sub>.
- 63) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b2</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, C(O)CH<sub>3</sub>, heterocicloalquilo, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.
- 20 64) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b2</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, C(O)CH<sub>3</sub>, morfolina no sustituida, metilo, CF<sub>3</sub>, y metoxi, y ciclopropilo.
- 65) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b2</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, C(O)CH<sub>3</sub>, y morfolina no sustituida.
- 25 66) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b2</sup> es cloro o flúor.
- 67) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XIII, en el que R<sup>b2</sup> es metoxi.
- 30 68) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XV, en el que R<sup>b3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, C(O)CH<sub>3</sub>, heterocicloalquilo, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal, CF<sub>3</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>.
- 35 69) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XV, en el que R<sup>b3</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, C(O)CH<sub>3</sub>, morfolina no sustituida, metilo, CF<sub>3</sub>, y metoxi, y ciclopropilo.
- 70) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XII, o XV, en el que R<sup>b3</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor, C(O)CH<sub>3</sub>, y morfolina no sustituida.
- 40 71) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XIII, o XV, en el que R<sup>b3</sup> se selecciona de flúor, C(O)CH<sub>3</sub>, y metoxi, morfolina no sustituida, metoxi, y metilo.
- 72) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XIII, o XV, en el que R<sup>3b</sup> es flúor.
- 45 73) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula XI, XIII, o XV, en el que R<sup>3b</sup> es metoxi.
- 74) En un aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula IX, X, XI, XII, XIII, XIV, o XV, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, no forman un anillo de pirrolidina.
- 50 Se entenderá que las clases anteriores se pueden combinar para formar clases preferidas adicionales, como por ejemplo la combinación de selecciones preferidas para dos o más sustituyentes.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto de la Tabla A. En un aspecto, la invención incluye un compuesto de la Tabla B. En un aspecto, la invención incluye un compuesto de la Tabla C.

55

Tabla A

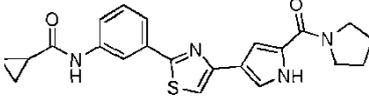
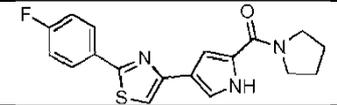
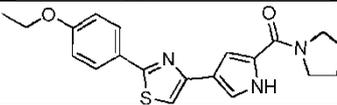
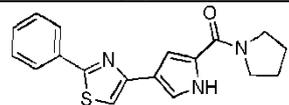
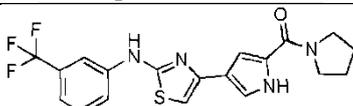
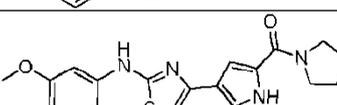
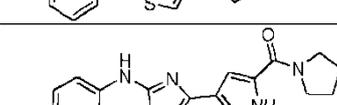
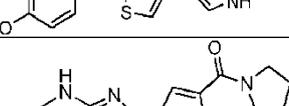
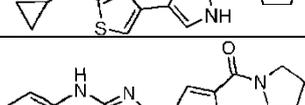
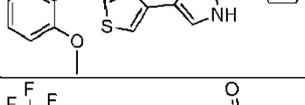
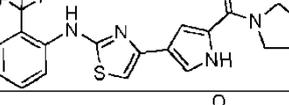
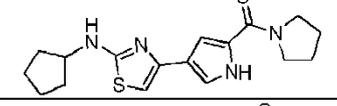
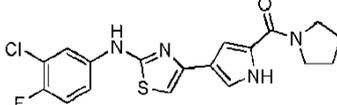
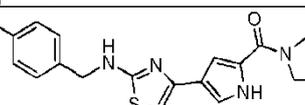
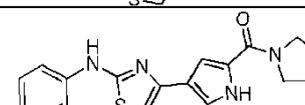
Nombre del compuesto	Estructura
16A	
17A	

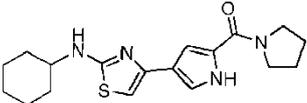
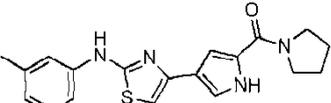
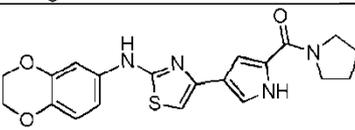
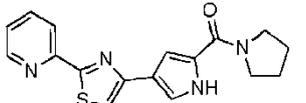
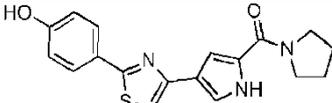
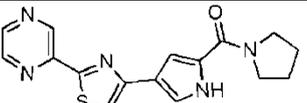
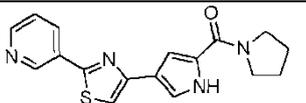
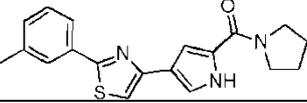
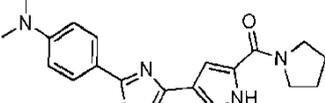
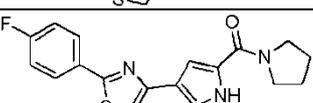
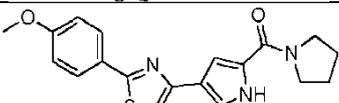
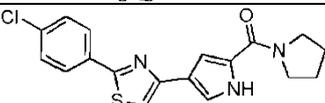
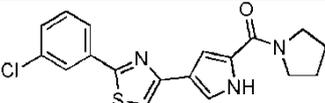
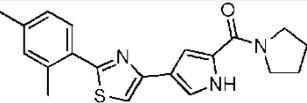
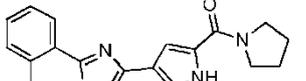
Nombre del compuesto	Estructura
13A	
15A	
14A	
18A	
19A	
20A	
21A	
22A	
23A	
24A	
25A	
26A	
27A	
28A	
29A	
30A	

Nombre del compuesto	Estructura
31A	
32A	
33A	
34A	
35A	
36A	
37A	
38A	

Tabla B

Nombre del compuesto	Estructura
7A	
12A	
8A	
5A	
10A	
9A	

Nombre del compuesto	Estructura
3A	
2A	
4A	
11A	
39A	
40A	
41A	
42A	
43A	
44A	
45A	
46A	
47A	
48A	
49A	

Nombre del compuesto	Estructura
50A	
51A	
52A	
53A	
54A	
55A	
56A	
57A	
58A	
59A	
60A	
61A	
62A	
63A	
64A	

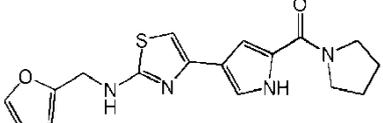
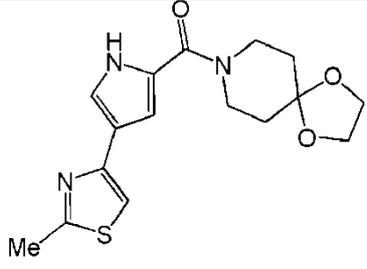
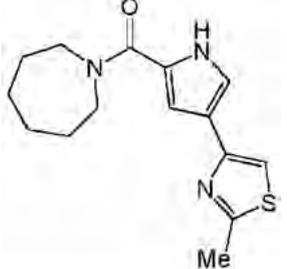
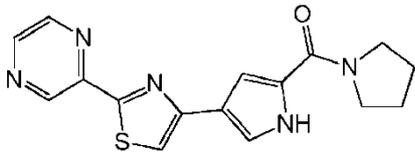
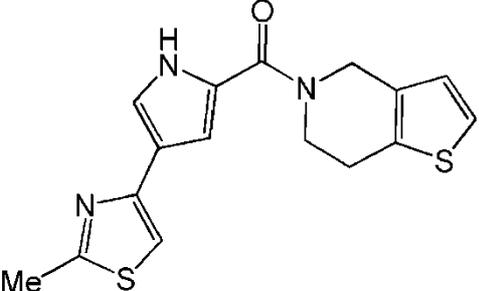
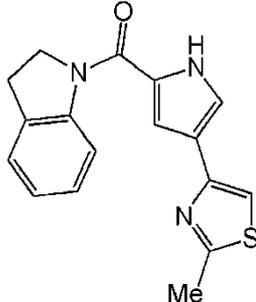
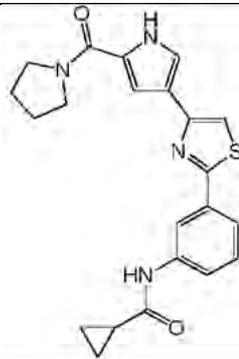
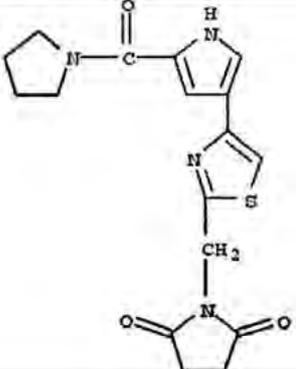
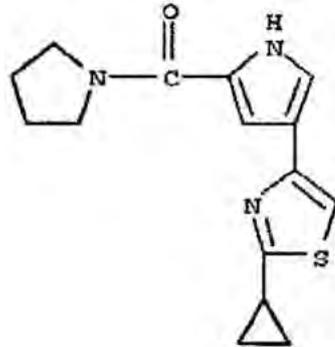
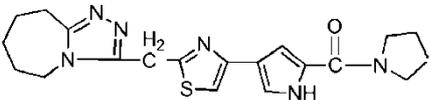
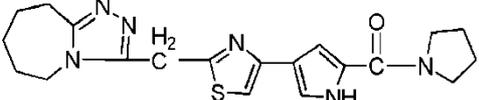
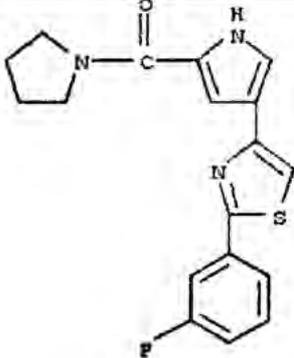
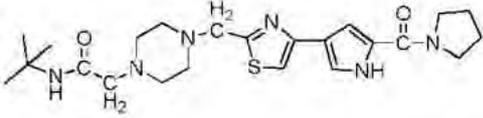
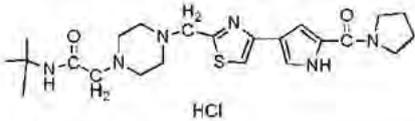
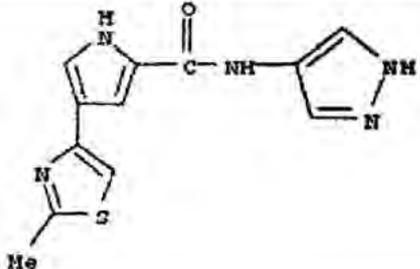
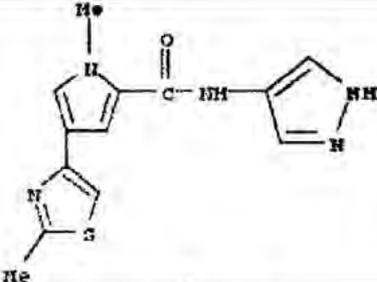
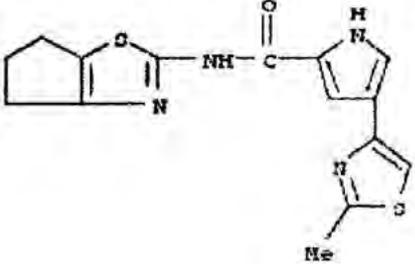
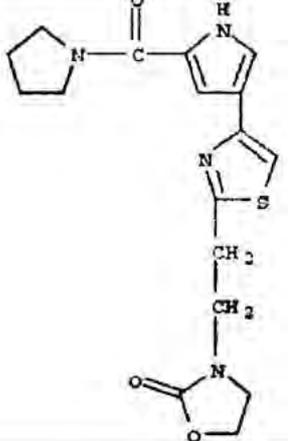
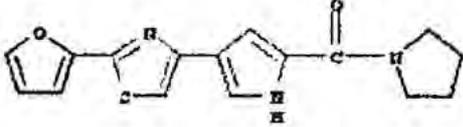
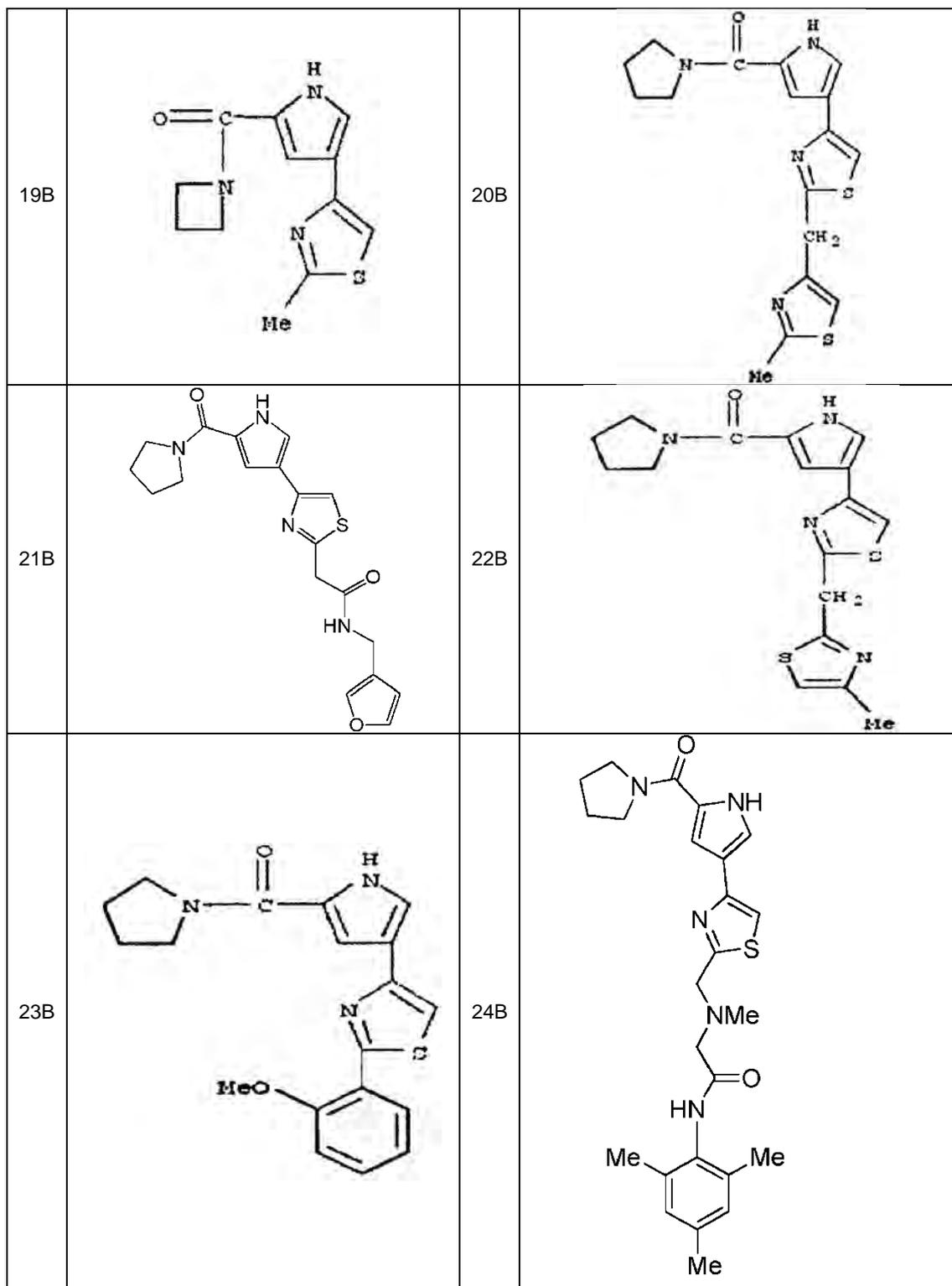
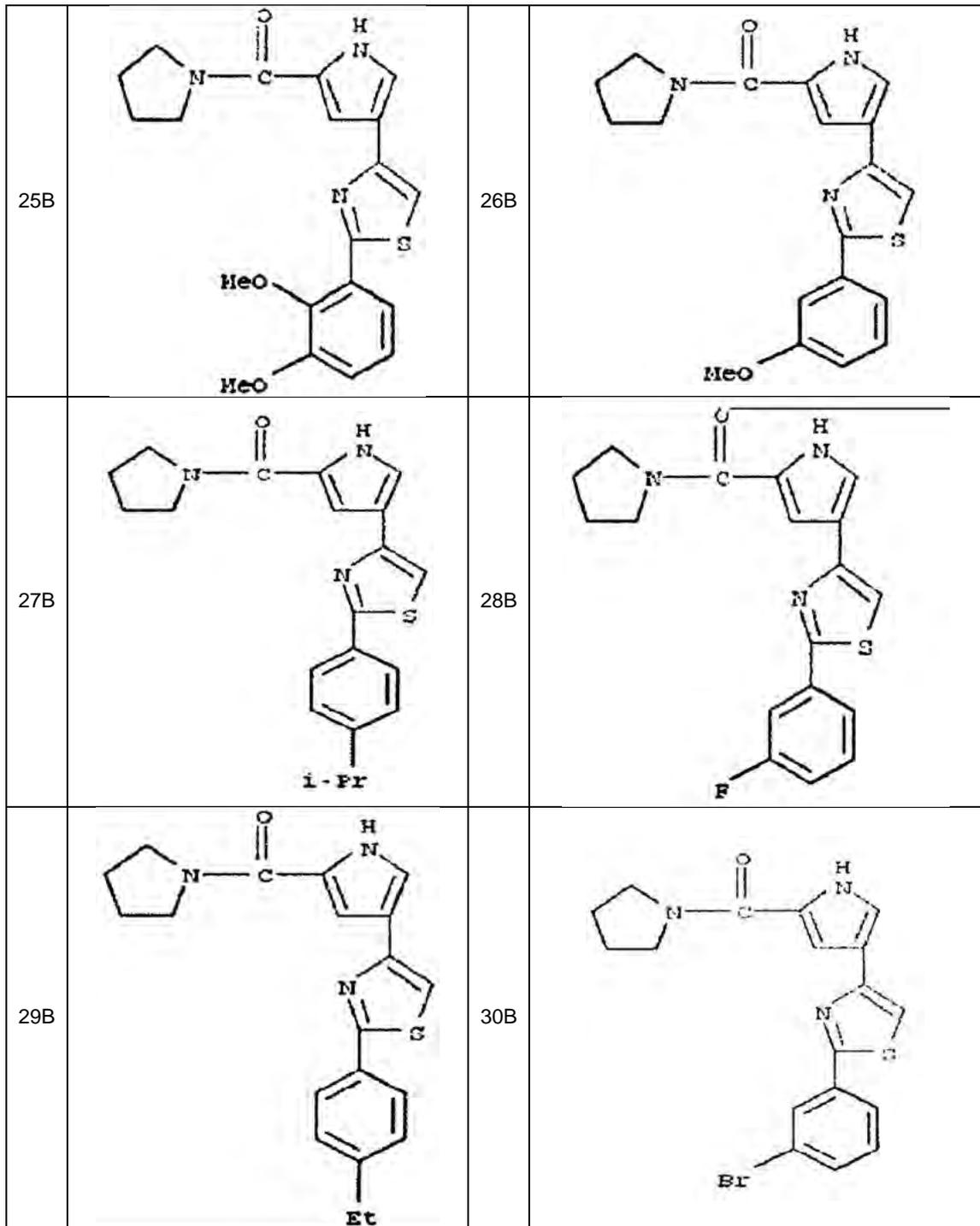
Nombre del compuesto	Estructura
6A	

Tabla C

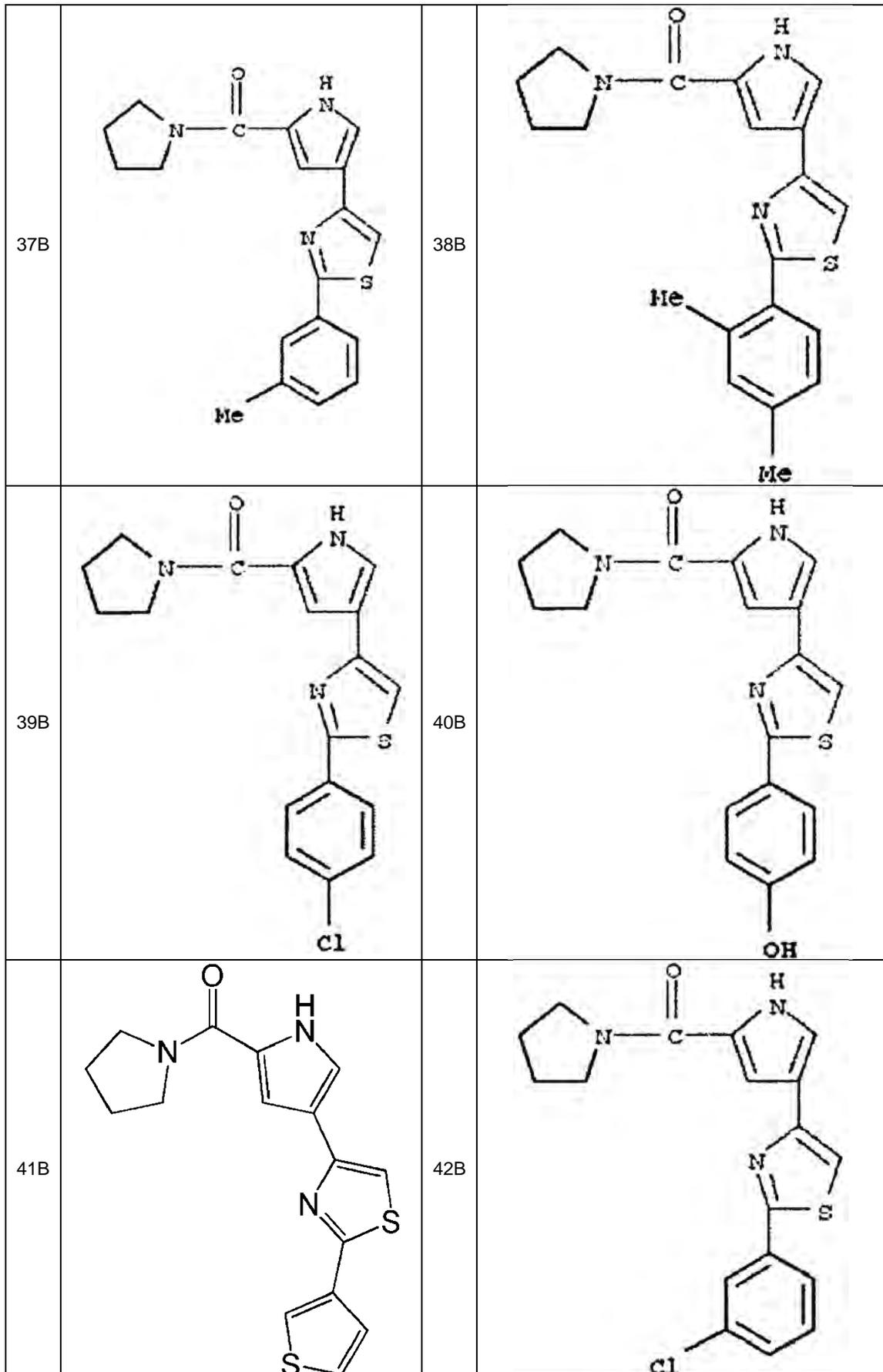
1B		2B	
3B		4B	
5B		6B	
7B		8B	
9B		10B	
			HCl

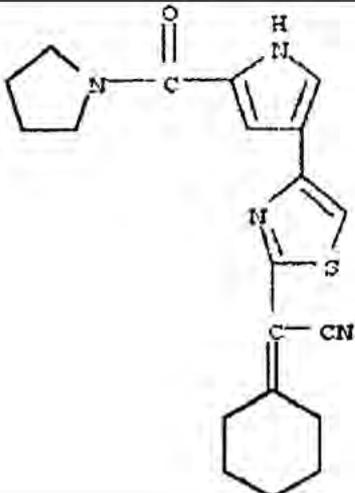
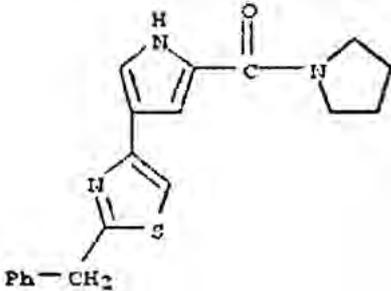
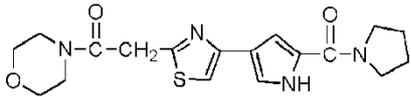
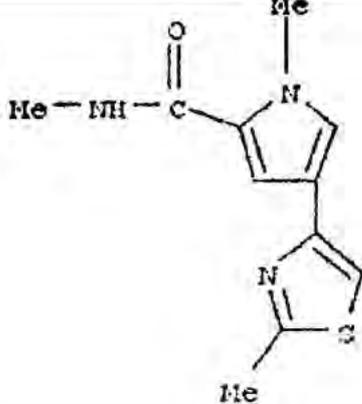
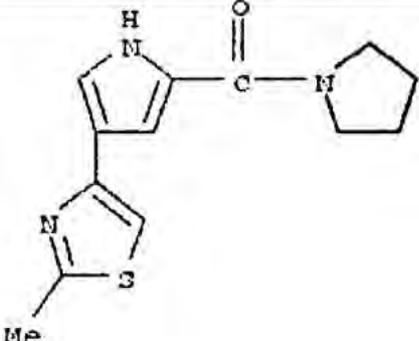
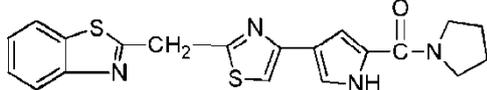
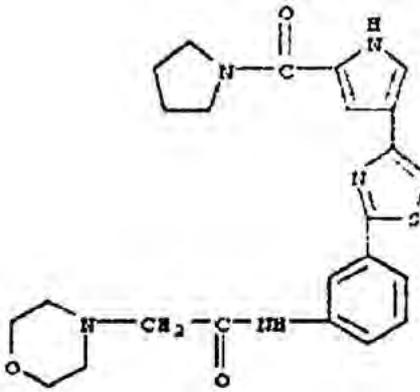
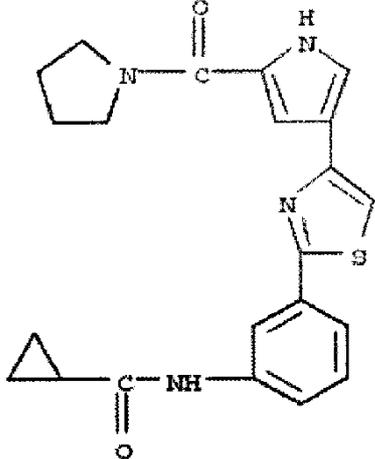
<p>11B</p>	 <p>• HCl</p>	<p>12B</p>	
<p>13B</p>	 <p>HCl</p>	<p>14B</p>	 <p>Me</p>
<p>15B</p>	 <p>Me</p>	<p>16B</p>	 <p>Me</p>
<p>17B</p>		<p>18B</p>	



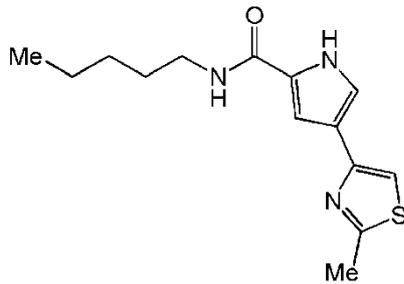
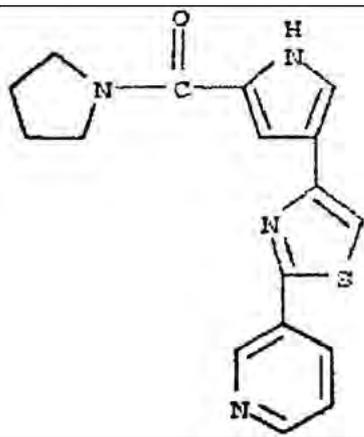
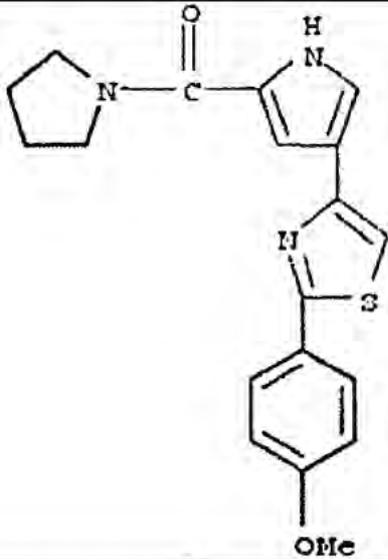
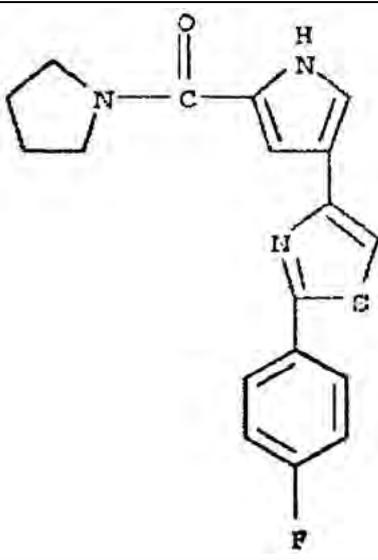
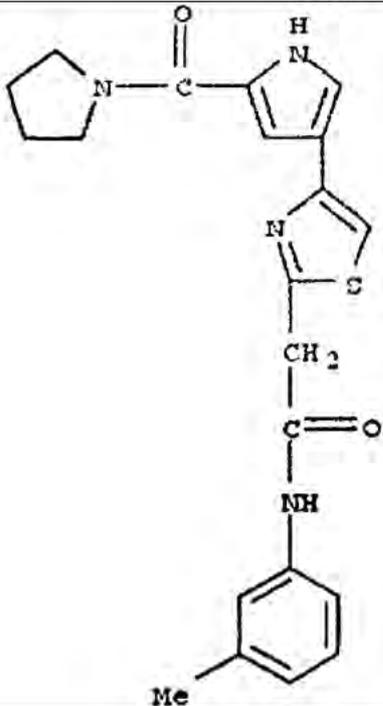
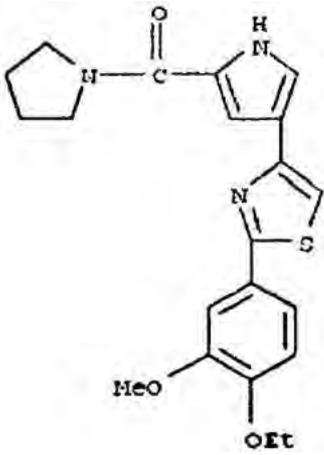


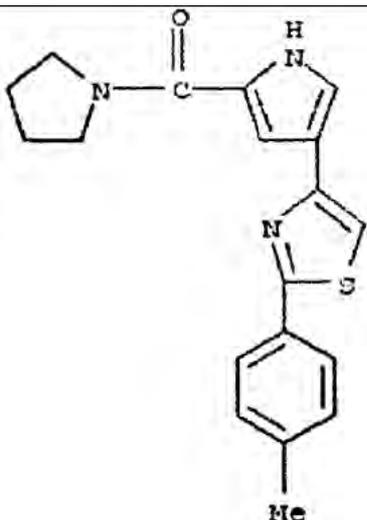
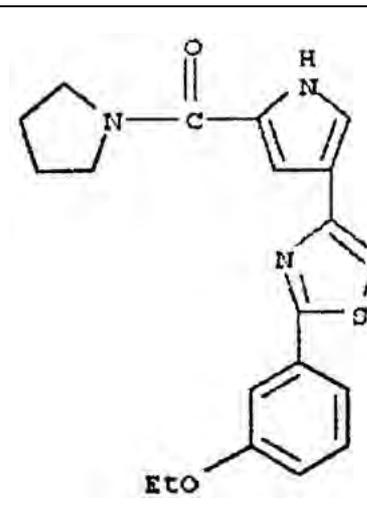
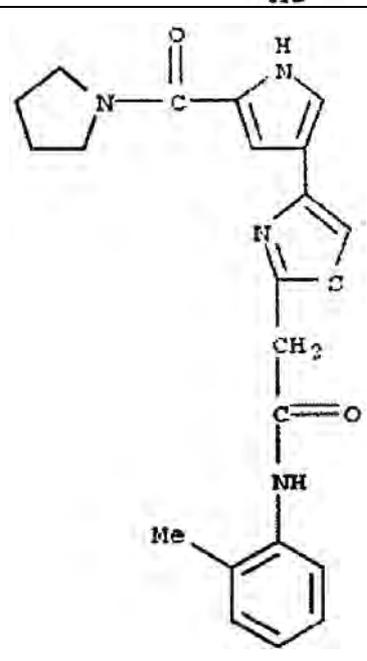
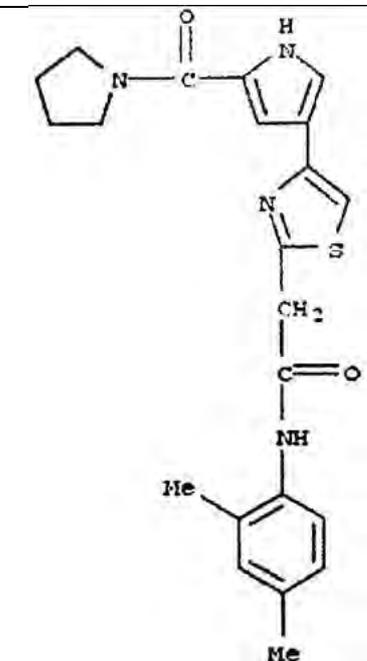
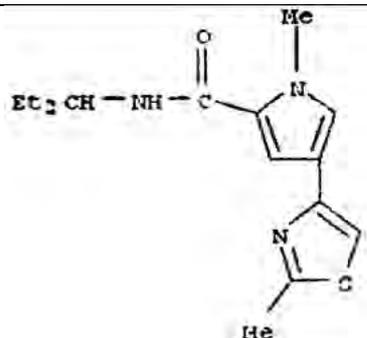
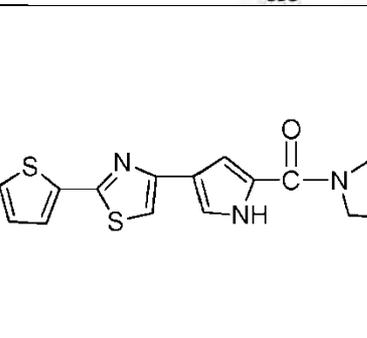
<p>31B</p>		<p>32B</p>	
<p>33B</p>		<p>34B</p>	
<p>35B</p>		<p>36B</p>	

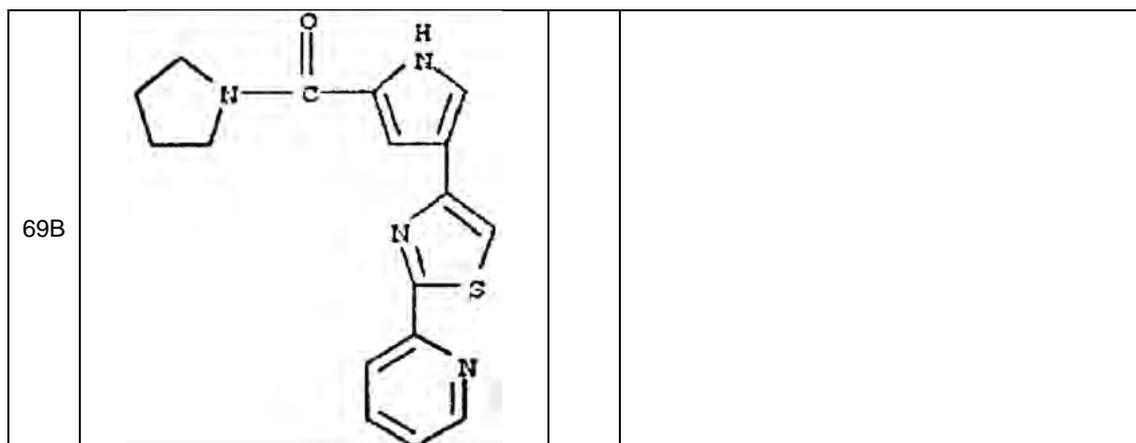


43B		44B	
45B		46B	
47B		48B	
49B		50B	

<p>51B</p>		<p>52B</p>	
<p>53B</p>		<p>54B</p>	
<p>55B</p>		<p>56B</p>	

<p>57B</p>		<p>58B</p>	
<p>59B</p>		<p>60B</p>	
<p>61B</p>		<p>62B</p>	

<p>63B</p>		<p>64B</p>	
<p>65B</p>		<p>66B</p>	
<p>67B</p>		<p>68B</p>	



En un aspecto, la invención incluye un compuesto seleccionado del Compuesto 13A, 14A, 15A, 16A, 17A y 18A.

5 En un aspecto, la invención incluye un solvato de un compuesto de la invención. En un aspecto, la invención incluye un solvato, en el que el solvato es un hidrato de un compuesto de la invención. En un aspecto, la invención incluye una sal de adición de ácidos de un compuesto de la invención, por ejemplo una sal de hidrocloreuro. En un aspecto, la invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención. En un aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto, la invención incluye cualquiera de los compuestos listados en la Tabla C o una sal o solvato del mismo, en el que el compuesto inhibe una tirosina cinasa en por lo menos alrededor de 10%, en por lo menos alrededor de 20%, en por lo menos alrededor de 25%, en por lo menos 30%, en por lo menos alrededor de 40%, en por lo menos alrededor de 50%, en por lo menos alrededor de 60%, en por lo menos alrededor de 70%, en por lo menos alrededor de 75%, en por lo menos alrededor de 80%, en por lo menos alrededor de 90%, o en alrededor de 95% o más.

15 En un aspecto, un compuesto de la invención inhibe una tirosina cinasa en por lo menos alrededor de 10%, en por lo menos alrededor de 20%, en por lo menos alrededor de 25%, en por lo menos alrededor de 30%, en por lo menos alrededor de 40%, en por lo menos alrededor de 50%, en por lo menos alrededor de 60%, en por lo menos alrededor de 70%, en por lo menos alrededor de 75%, en por lo menos alrededor de 80%, en por lo menos alrededor de 90%, o en alrededor de 95% o más.

20 En un aspecto, la invención incluye cualquiera de los compuestos listados en la Tabla C o una sal o solvato del mismo, en el que el compuesto inhibe JAK en por lo menos alrededor de 10%, en por lo menos alrededor de 20%, en por lo menos alrededor de 25%, en por lo menos alrededor de 30%, en por lo menos alrededor de 40%, en por lo menos alrededor de 50%, en por lo menos alrededor de 60%, en por lo menos alrededor de 70%, en por lo menos alrededor de 75%, en por lo menos alrededor de 80%, en por lo menos alrededor de 90%, o en alrededor de 95% o más. En un aspecto, JAK es JAK3.

25 En un aspecto, un compuesto de la invención inhibe una JAK en por lo menos alrededor de 10%, en por lo menos alrededor de 20%, en por lo menos 25%, en por lo menos alrededor de 30%, en por lo menos alrededor de 40%, en por lo menos alrededor de 50%, en por lo menos alrededor de 60%, en por lo menos alrededor de 70%, en por lo menos alrededor de 75%, en por lo menos alrededor de 80%, en por lo menos alrededor de 90%, o en alrededor de 95% o más. En un aspecto, JAK es JAK3.

30 En un aspecto, la invención incluye cualquiera de los compuestos listados en la Tabla C o una sal o solvato del mismo, en el que el compuesto inhibe SYK en por lo menos alrededor de 10%, en por lo menos alrededor de 20%, en por lo menos alrededor de 25%, en por lo menos alrededor de 30%, en por lo menos alrededor de 40%, en por lo menos alrededor de 50%, en por lo menos alrededor de 60%, en por lo menos alrededor de 70%, en por lo menos alrededor de 75%, en por lo menos alrededor de 80%, en por lo menos alrededor de 90%, o en alrededor de 95% o más.

35 En un aspecto, un compuesto de la invención inhibe una SYK en por lo menos alrededor de 10%, en por lo menos alrededor de 20%, en por lo menos alrededor de 25%, en por lo menos alrededor de 30%, en por lo menos alrededor de 40%, en por lo menos alrededor de 50%, en por lo menos alrededor de 60%, en por lo menos alrededor de 70%, en por lo menos alrededor de 75%, en por lo menos alrededor de 80%, en por lo menos alrededor de 90%, o en alrededor de 95% o más.

40 En un aspecto, la invención incluye cualquiera de los compuestos listados en la Tabla C o una sal o solvato del

mismo, en el que el compuesto inhibe BTK en por lo menos alrededor de 10%, en por lo menos alrededor de 20%, en por lo menos alrededor de 25%, en por lo menos alrededor de 30%, en por lo menos alrededor de 40%, en por lo menos alrededor de 50%, en por lo menos alrededor de 60%, en por lo menos alrededor de 70%, en por lo menos alrededor de 75%, en por lo menos alrededor de 80%, en por lo menos alrededor de 90%, o en alrededor de 95% o más.

En un aspecto, un compuesto de la invención inhibe BTK en por lo menos alrededor de 10%, en por lo menos alrededor de 20%, en por lo menos alrededor de 25%, en por lo menos alrededor de 30%, en por lo menos alrededor de 40%, en por lo menos alrededor de 50%, en por lo menos alrededor de 60%, en por lo menos alrededor de 70%, en por lo menos alrededor de 75%, en por lo menos alrededor de 80%, en por lo menos alrededor de 90%, o en alrededor de 95% o más.

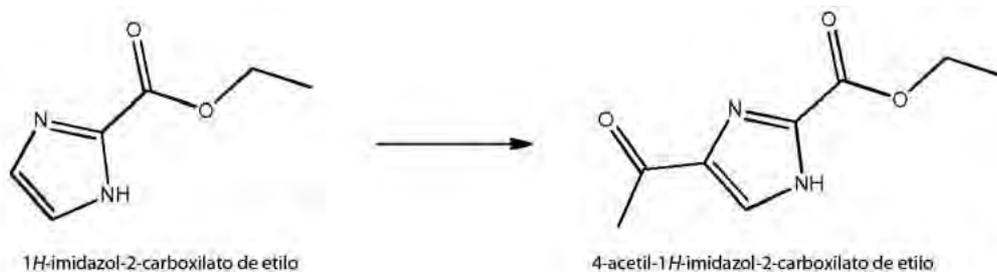
Los compuestos de la invención se sintetizan usando métodos conocidos por alguien experto en la técnica.

Por ejemplo, para compuestos de la fórmula II, el material de partida 4-acetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo puede prepararse a partir del compuesto comercialmente disponible 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo de acuerdo con el procedimiento publicado (véase, por ejemplo, Journal of the American Chemical Society, 129(11), 3078-3079; 2007; Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 44(1), 48-54; 1996; Heterocycles, 27(8), 1855-60; 1988) usando cloruro de acilo como agente acilante. Como alternativa, se puede preparar partiendo de ácido 4-acetil-1H-pirrol-2-carboxílico, también un compuesto comercialmente disponible (Esquema 1).



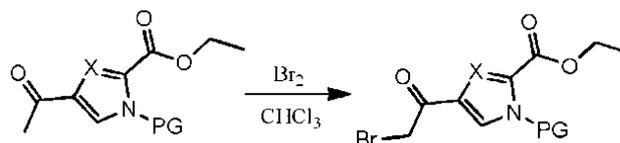
Esquema 1

De manera similar, el análogo de imidazol puede prepararse partiendo de 1H-imidazol-2-carboxilato de etilo comercialmente disponible (Esquema 2).



Esquema 2

La siguiente etapa es proteger el nitrógeno de pirrol o imidazol y luego bromación con acetilo (Esquema 3) de acuerdo con procedimientos publicados (véase, por ejemplo, Heterocycles, 55(8), 1475-1486; 2001; Journal of Medicinal Chemistry, 33(2), 543-52; 1990; Sol. de Pat. Eur. 259085, 09 de marzo de 1988).



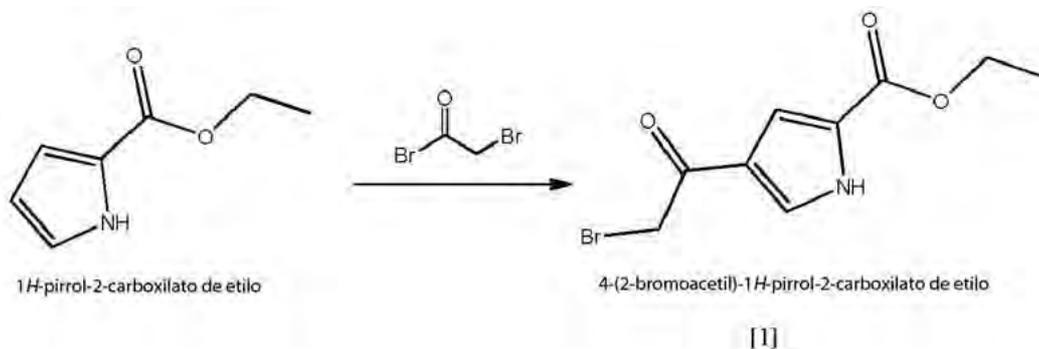
X = C o N

PG = grupo protector

Esquema 3

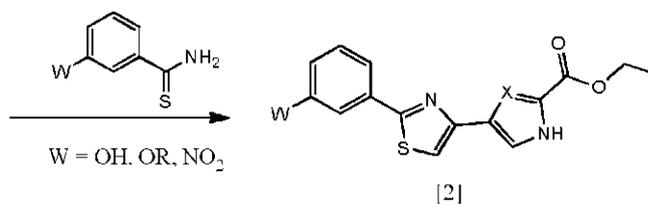
Como alternativa, los materiales de partida anteriores pueden sufrir una reacción de acilación con bromuro de 2-

bromoacetilo para dar directamente el producto deseado (véase, por ejemplo, esquema 4).



Esquema 4

5 En la siguiente etapa, el intermedio 4-(2-bromoacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, o su análogo de imidazol, sufren una reacción de condensación con derivados de benzotiazol 3-sustituidos para dar el compuesto de tiazol [2] (Esquema 5).



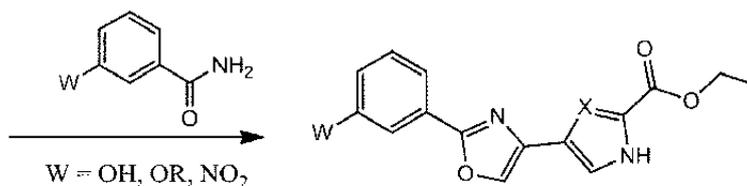
Esquema 5

15 Los derivados de tioamida usados en el Esquema 5 pueden prepararse usando conversión asistida por BF<sub>3</sub>-eterato de nitrilos en tioamidas con reactivo de Lawesson (véase, por ejemplo, Synthesis, (24), 4012-4018; 2008; Farmaco, 54(8), 533-541; 1999) (Esquema 6).



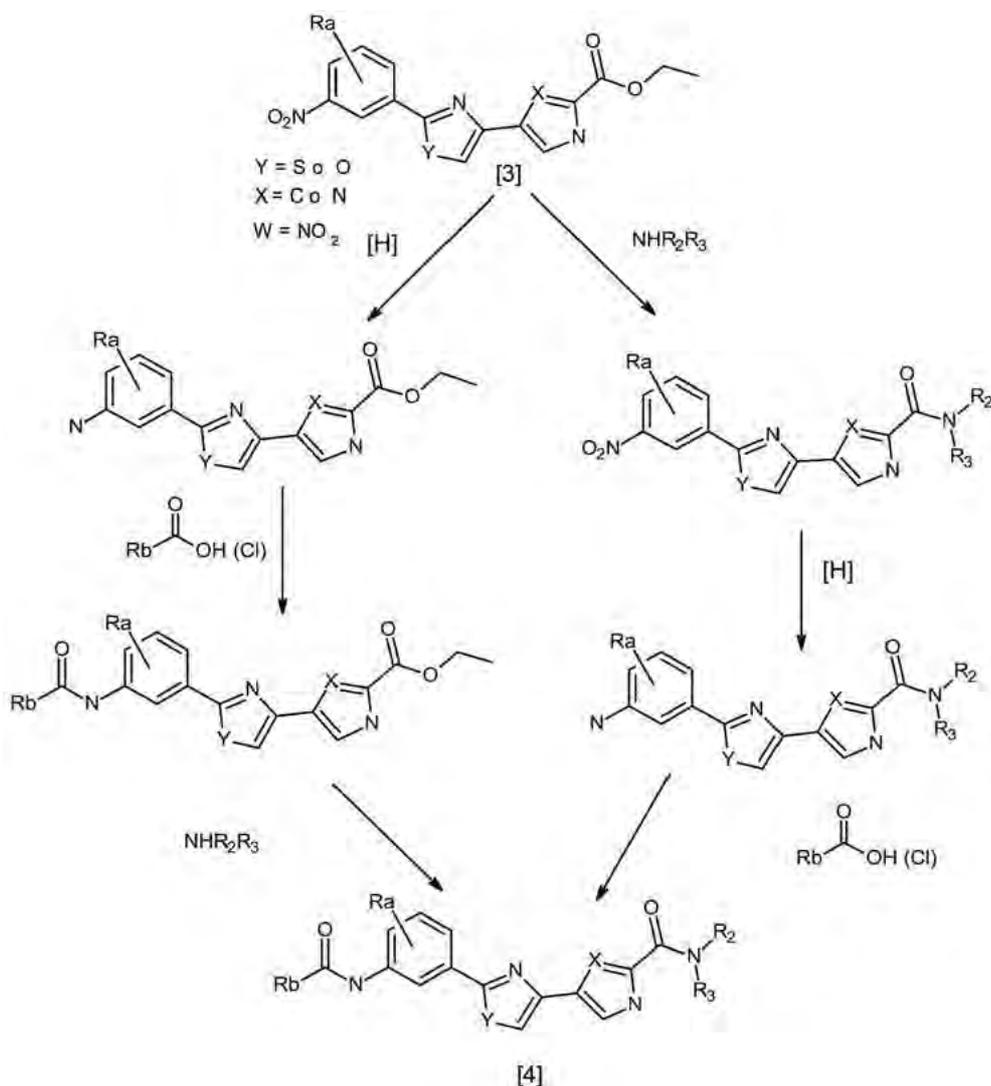
Esquema 6

20 Como alternativa, la condensación del intermedio [1] con derivados de benzamida 3-sustituidos dará el compuesto de oxazol [3] (Esquema 7) (Letters in Drug Design & Discovery, 6(1), 21-28; 2009; Journal of Heterocyclic Chemistry, 18(5), 885-8; 1981).



Esquema 7

30 Con referencia al Esquema 8, el intermedio [3] obtenido sufre reacciones de amidación sobre ambos lados, una en el resto de éster etílico y la segunda en la amina obtenida después de la reducción del grupo nitro. Cuando W es hidroxilo, puede sufrir una reacción de alquilación.



Esquema 8

5 Sal cristalina de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida

La presente invención incluye sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida cristalina (Forma I) caracterizada por patrón de difracción de rayos X, métodos de fabricación, composiciones farmacéuticas que comprenden este polimorfo, y métodos para tratar enfermedades y trastornos que están modulados por una ruta de transducción de señales. Por ejemplo, la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida, Forma I, es útil en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, incluyendo cánceres; trastornos inflamatorios; trastornos inmunitarios, incluyendo trastornos autoinmunitarios, disfunción del sistema inmunitario y rechazo de transplantes; y enfermedad de ojo seco.

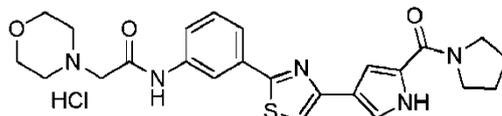
15 La sal de hidrocloreto puede prepararse bajo una variedad de condiciones diferentes. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, el cierto polimorfo sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida, Forma I, se prepara como sigue: la base libre 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida se disuelve en tolueno (por calentamiento) y se añade gota a gota HCl en EtOH. Cuando se completa la adición, el precipitado se recoge por filtración, se lava y se seca a vacío para dar sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida cristalina (Forma I).

25 Como alternativa, 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (compuesto 8) puede recrystalizarse en etanol o metanol para dar sal de hidrocloreto de N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I).

La sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma

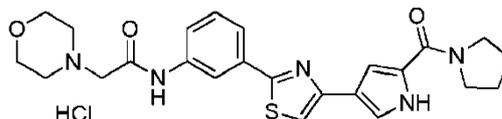
l) tiene características combinadas con un carácter inerte hacia excipientes comunes usados en formulaciones farmacéuticas que la hacen altamente adecuada para uso en formulaciones farmacéuticas. Además, la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) exhibe solubilidad superior.

5 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representado por la fórmula:



10 en el que dicho polimorfo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar a aquél mostrado en la figura 8 o un Termograma de calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) que tiene una traza de descomposición sustancialmente similar a aquél mostrado en la figura 10.

15 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representado por la fórmula:



20 en el que dicho polimorfo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 8.

25 En un aspecto, la invención proporciona el polimorfo sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 26,4, 24,1, 22,8, 20,0, 18,9, y 9,8 grados 2θ. En un aspecto, el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 22,8, 21,4, 20,0, 19,6, 18,9, 18,0, 16,4, 16,0, 13,7, y 9,8 grados 2θ. En un aspecto, el polimorfo se caracteriza por un patrón de rayos X que carece de picos en alrededor de 4,3, 19,2 y 22,1 grados 2θ.

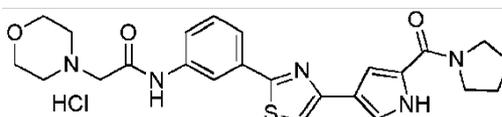
30 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo, en el que dicha difracción de rayos X se mide con una fuente de rayos X de cobre. En un aspecto, dicho patrón de difracción de rayos X se mide por un Bruker D8 Advance.

35 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo, en el que dicho termograma de DSC se mide por un DSC Q2000 V24.4 Build 116.

40 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo, en el que la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) es obtenible por un procedimiento que comprende las etapas de: 1) calentar 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida en tolueno, y 2) tratar dicha 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida en tolueno con ácido clorhídrico en etanol. En un aspecto, dicho tratamiento es con una disolución 1,4 M de HCl en etanol.

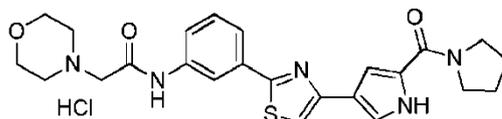
45 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo, en el que la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) es obtenible por recristalización de la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida a partir de un disolvente orgánico. En un aspecto, el disolvente orgánico se selecciona de etanol y metanol. En un aspecto, el disolvente orgánico es etanol. En un aspecto, el disolvente orgánico es metanol.

50 En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo que consiste en sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



en el que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 8 o un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) que tiene una traza de descomposición sustancialmente similar a la mostrada en la figura 10.

En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo que consiste en sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



en el que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 8.

En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 26,4, 24,1, 22,8, 20,0, 18,9 y 9,8 grados  $2\theta$ . En un aspecto, el ingrediente activo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 26,4, 24,1, 22,8, 21,4, 20,0, 19,6, 18,9, 18,0, 16,4, 16,0, 13,7 y 9,8 grados  $2\theta$ . En un aspecto, el ingrediente activo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que carece de picos en alrededor de 4,3, 19,2 y 22,1 grados  $2\theta$ .

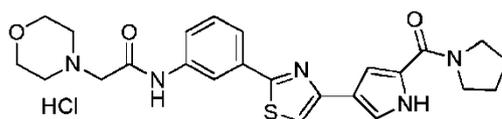
En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo, en el que dicha difracción de rayos X se mide con una fuente de rayos X de cobre. En un aspecto, dicho patrón de difracción de rayos X se mide por un Bruker D8 Advance.

En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo, en el que dicho termograma de DSC se mide por un DSC Q2000 V24.4 Build 116.

En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo, en el que la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) es obtenible por un procedimiento que comprende las etapas de: 1) calentar 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida en tolueno, y 2) tratar dicha 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida en tolueno con ácido clorhídrico en etanol. En un aspecto, dicho tratamiento es con una disolución 1,4 M de HCl en etanol.

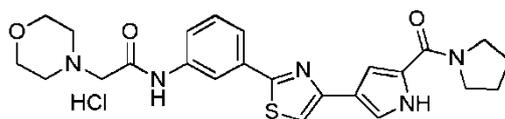
En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo, en el que la sal de hidrocloreto de N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) es obtenible por recristalización de la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida a partir de un disolvente orgánico. En un aspecto, el disolvente orgánico se selecciona de etanol y metanol. En un aspecto, el disolvente orgánico es etanol. En un aspecto, el disolvente orgánico es metanol.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo que consiste en sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



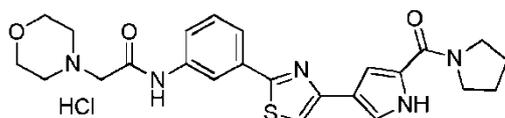
en el que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 8 o un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) que tiene una traza de descomposición sustancialmente similar a la mostrada en la figura 10, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo que consiste en sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



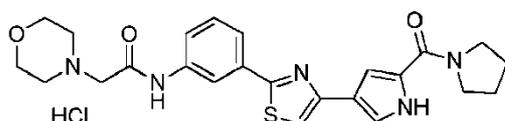
5 en el que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 8, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo que comprende sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



15 en el que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 8 o un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) que tiene una traza de descomposición sustancialmente similar a la mostrada en la figura 10, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo que comprende sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



25 en el que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 8, y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el ingrediente activo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 26,4, 24,1, 22,8, 20,0, 18,9 y 9,8 grados  $2\theta$ .

35 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el ingrediente activo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 26,4, 24,1, 22,8, 21,4, 20,0, 19,6, 18,9, 18,0, 16,4, 16,0, 13,7, y 9,8 grados  $2\theta$ . En un aspecto, el ingrediente activo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que carece de picos en alrededor de 4,3, 19,2 y 22,1 grados  $2\theta$ .

40 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en la que dicha difracción de rayos X del ingrediente activo se mide con una fuente de rayos X de cobre. En un aspecto, dicho patrón de difracción de rayos X se mide por un Bruker D8 Advance.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en la que dicho termograma de DSC del ingrediente activo se mide por un DSC Q2000 V24.4 Build 116.

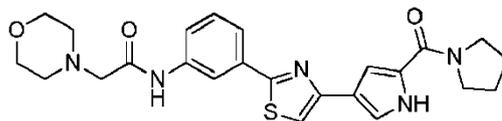
45 En un aspecto, una composición farmacéutica, en la que la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) es obtenible por un procedimiento que comprende las etapas de: 1) calentar 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida en tolueno, y 2) tratar dicha 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida en tolueno con ácido clorhídrico en etanol. En un aspecto, dicho tratamiento es con una disolución 1,4 M de HCl en etanol.

50 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en la que la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) es obtenible por recristalización de la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida a partir de un disolvente orgánico. En un aspecto, el disolvente orgánico se selecciona de etanol y

metanol. En un aspecto, el disolvente orgánico es etanol. En un aspecto, el disolvente orgánico es metanol.

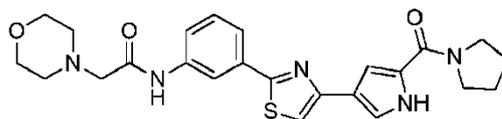
Base libre de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida

- 5 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representado por la fórmula:



- 10 en el que dicho polimorfo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 15 o un termograma de calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) que tiene una traza de descomposición sustancialmente similar a la mostrada en la figura 18.

- 15 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representado por la fórmula:



- 20 en el que dicho polimorfo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 15.

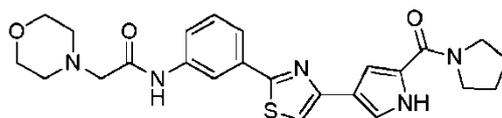
- 25 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 21,3, 22,7 y 24,5 grados  $2\theta$ . En un aspecto, el polimorfo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 18,4, 21,3, 22,7 y 24,5 grados  $2\theta$ . En un aspecto, el polimorfo es un polimorfo de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 15,4, 18,4, 19,5, 21,3, 22,7, 24,5, 25,2 y 28,0 grados  $2\theta$ .

- 30 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo, en el que la difracción de rayos X se mide con una fuente de rayos X de cobre. En un aspecto, el patrón de difracción de rayos X se mide por un Bruker D8 Advance.

- 35 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo en el que el termograma de DSC se mide por un DSC Q2000 V24.4 build 116.

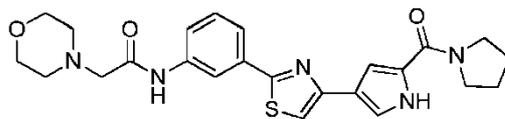
- 40 En un aspecto, la invención proporciona un polimorfo de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida, en el que la 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) es obtenible por recristalización de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida a partir de un disolvente orgánico. En un aspecto, el disolvente orgánico es etanol.

En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo que consiste en 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



- 45 en el que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 15 o un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que tiene una traza de descomposición sustancialmente similar a la mostrada en la figura 18.

- 50 En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo que consiste en 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



5 en el que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 15.

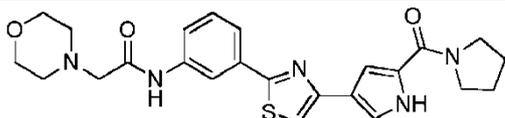
10 En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 21,3, 22,7 y 24,5 grados  $2\theta$ . En un aspecto, el ingrediente activo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 18,4, 21,3, 22,7 y 24,5 grados  $2\theta$ . En un aspecto, el ingrediente activo se caracteriza por una difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 15,4, 18,4, 19,5, 21,3, 22,7, 24,5, 25,2 y 28,0 grados  $2\theta$ .

15 En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo, en el que la difracción de rayos X de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) se mide con una fuente de rayos X de cobre. En un aspecto, dicho patrón de difracción de rayos X se mide por un Bruker D8 Advance.

20 En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo, en el que el termograma de DSC de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) se mide por un DSC Q2000 V24.4 Build 116.

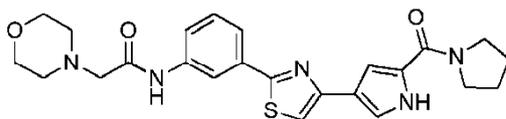
25 En un aspecto, la invención proporciona un ingrediente activo, 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) que es obtenible por recristalización de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida a partir de un disolvente orgánico. En un aspecto, el disolvente orgánico es etanol.

30 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo que consiste en 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



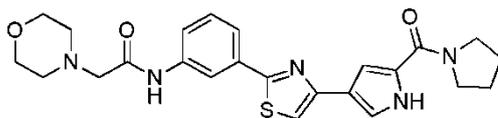
35 en la que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 15 o un termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) que tiene una traza de descomposición sustancialmente similar a la mostrada en la figura 19, y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo que consiste en 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



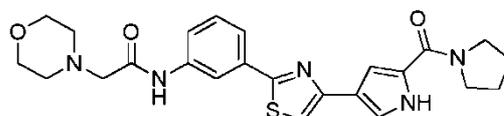
45 en la que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 15, y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo que consiste en 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



5 en la que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 15 o un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que tiene una traza de descomposición sustancialmente similar a la mostrada en la figura 18, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo que consiste en 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) representada por la fórmula:



15 en la que dicho ingrediente activo se caracteriza por lo menos por uno de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X caracterizado por un patrón de picos de difracción de rayos X sustancialmente similar al mostrado en la figura 15, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 21,3, 22,7 y 24,5 grados  $2\theta$ . En un aspecto, la composición farmacéutica comprende un ingrediente activo caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos característicos en alrededor de 18,4, 21,3, 22,7 y 24,5 grados  $2\theta$ . En un aspecto, la composición farmacéutica comprende un ingrediente activo caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que carece de picos en alrededor de 15,4, 18,4, 19,5, 21,3, 22,7, 24,5, 25,2 y 28,0 grados  $2\theta$ .

25 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en la que la difracción de rayos X del ingrediente activo se mide con una fuente de rayos X de cobre. En un aspecto, el patrón de difracción de rayos X se mide por un Bruker D8 Advance.

30 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el termograma de DSC del ingrediente activo se mide por un DSC Q2000 V24.4 Build 116.

35 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en la que la 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) es obtenible por recristalización de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida a partir de un disolvente orgánico. En un aspecto, el disolvente orgánico es etanol.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, en la que dicha 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) está sustancialmente libre de impurezas.

#### 40 Uso médico de compuestos de la invención

45 En un aspecto, los compuestos de la invención se utilizan para prevenir o tratar un trastorno relacionado con proliferación celular que incluye cáncer; un trastorno inflamatorio; un trastorno inmunitario incluyendo enfermedad autoinmunitaria, disfunción del sistema inmunitario y rechazo de trasplantes y/o enfermedad de ojo seco al administrar a un sujeto que lo requiera una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo requiera. Cuando la composición farmacéutica incluye un compuesto de la invención que tiene más de una forma estereoisomérica, la composición farmacéutica puede prepararse con una forma enantiomérica pura o esencialmente pura del compuesto, con una enantiopureza de por lo menos 90% de exceso enantiomérico (EE), por lo menos 95% de EE, por lo menos 98% de EE y por lo menos 99% de EE. Como alternativa, la composición farmacéutica puede prepararse como mezcla de formas enantioméricas del compuesto (por ejemplo, como una mezcla racémica o como una mezcla con una relación de 60:40, 70:30, 80:20 o 90:10 entre las formas enantioméricas). La invención incluye también el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar un trastorno relacionado con proliferación celular que incluye un cáncer; un trastorno inflamatorio; un trastorno inmunológico incluyendo enfermedad autoinmunitaria, disfunción del sistema inmunitario y rechazo de trasplante y/o enfermedad de ojo seco. Cuando el medicamento incluye un compuesto de la invención que tiene más de una forma estereoisomérica, el medicamento puede prepararse con una forma enantiomérica pura o esencialmente pura del compuesto, con una

enantiopureza de por lo menos 90% de exceso enantiomérico (EE), por lo menos 95% de EE, por lo menos más de 98% de EE, y por lo menos 99% de EE. Como alternativa, el medicamento puede prepararse como mezcla de formas enantioméricas de un compuesto de la invención (por ejemplo, como una mezcla racémica o como una mezcla con una relación de 60:40, 70:30, 80:20 o 90:10 entre las formas enantioméricas).

5 Los compuestos de la invención también se utilizan en combinación con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que está modulado por inhibición de una o más tirosina cinasas (JAK, SYK y/o BTK). Cuando la composición farmacéutica incluye un compuesto de la invención que tiene más de una forma estereoisomérica, la composición farmacéutica puede prepararse con una  
10 forma enantiomérica pura o esencialmente pura del compuesto, con una enantiopureza de por lo menos 90% de exceso enantiomérico (EE), por lo menos 95% de EE, por lo menos 98% de EE y por lo menos 99% de EE. Como alternativa, la composición farmacéutica puede prepararse como mezcla de formas enantioméricas de un compuesto de la invención (por ejemplo, como una mezcla racémica o como una mezcla con una relación de 60:40, 70:30, 80:20 o 90:10 entre las formas enantioméricas). Por ejemplo, la enfermedad o trastorno que está modulado por la  
15 inhibición de una o más tirosina cinasas es cáncer, precáncer o un trastorno hiperproliferativo.

En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de la invención se lleva a cabo oralmente, parenteralmente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, tópicamente, intraarterialmente, intralesionalmente, por bomba dosificadora, o por aplicación a membranas mucosas. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también se utilizan para regular la actividad del sistema inmunitario. Las realizaciones de la invención también incluyen el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para regular la actividad del sistema inmunitario. Ejemplos de enfermedades que pueden ser tratadas o prevenidas con los compuestos de la invención incluyen, pero no están limitadas a, alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplantes (por ejemplo, riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel, reacción de hospedante contra injerto (HVGR), etc.), artritis reumatoide, artritis psoriásica, y esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjogren, enfermedad inflamatoria tipo II tal como inflamación vascular (incluyendo vasculitis, arteritis, aterosclerosis y enfermedad de arterias coronarias), enfermedades inflamatorias crónicas tales como espondilitis anquilosante (AS) (también conocida como enfermedad de Bekhterev, síndrome de Bekhterev y enfermedades de Marie-Strumpell), enfermedades del sistema nervioso central tales como apoplejía, enfermedades pulmonares tales como bronquitis obliterante e hipertensión primaria y pulmonar primaria, hipersensibilidad tipo IV retrasada o mediada por células, y neoplasias sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención inhibe uno o más componentes de una cascada de señalización de tirosina cinasas. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe JAK. Por ejemplo, JAK es JAK3. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe SYK. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe BTK. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe JAK y SYK. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe JAK y BTK. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe BTK y SYK. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe JAK, SYK y BTK. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención inhibe JAK3 y no tiene actividad en JAK2. En algunas realizaciones, la regulación del sistema inmunitario se produce a través de la inhibición de la proliferación de linfocitos. En ciertas realizaciones, la regulación del sistema inmunitario se produce a través de la inhibición de la activación de linfocitos. Por ejemplo, se inhibe la proliferación y/o activación de células T. Adicional o alternativamente, se inhibe la proliferación y/o activación de células B. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero, por ejemplo un ser humano.

En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de la invención se lleva a cabo oralmente, parenteralmente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, tópicamente, intraarterialmente, intralesionalmente, por bomba dosificadora, o por aplicación a membranas mucosas. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también se usan en una cantidad eficaz para tratar o prevenir cáncer o un trastorno de proliferación. El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de cinasa JAK (por ejemplo, un inhibidor de JAK3). El compuesto de la invención puede inhibir una cinasa JAK directamente, o puede afectar la ruta de cinasa JAK. El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de SYK. El compuesto de la invención puede inhibir SYK directamente o puede afectar la ruta de SYK. El compuesto de la invención puede ser un inhibidor de BTK. El compuesto de la invención puede inhibir BTK directamente o puede afectar la ruta de BTK.

En ciertas realizaciones, el trastorno de proliferación celular incluye cualquier tipo de cáncer, incluyendo tumores sólidos y tumores no sólidos. En realizaciones específicas, los tumores sólidos se seleccionan de tumores en el SNC (sistema nervioso central), cáncer de hígado, carcinoma colorrectal, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma cervical, tumores de cabeza y cuello, cáncer vulvar, y neoplasias dermatológicas incluyendo melanoma, carcinoma de células escamosas y carcinomas de células basales. En otras realizaciones, los tumores no sólidos incluyen trastornos linfoproliferativos, incluyendo leucemias y linfomas. En

otras realizaciones, el trastorno es enfermedad metastásica.

Un compuesto de la invención también se puede usar en el tratamiento de un cáncer o trastorno de proliferación celular en una terapia de combinación con uno o más de tratamientos anticáncer tales como cirugía, terapia de radiación, inmunoterapia y/o uno o más agentes anticáncer seleccionados de entre el grupo que consiste en agentes antiproliferativos, agentes que modulan el metabolismo de células cancerosas, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, y agentes quimioterapéuticos, y sales y derivados de los mismos. En un aspecto, un compuesto de la invención puede usarse en el tratamiento de un cáncer o trastorno de proliferación celular en terapia de combinación con cualquiera de los fármacos seleccionados de un grupo que consiste en un alcaloide, un agente alquilante, un antibiótico antitumoral, un antimetabolito, un inhibidor de tirosina cinasa Bcr-Abl, un análogo de nucleósido, un agente de reversión de resistencia a varios fármacos, un agente de unión a ADN, fármaco de unión a microtúbulos, una toxina y un antagonista de ADN. Aquellos expertos en la técnica reconocerán los agentes quimioterapéuticos clasificados en una o más clases particulares de agentes quimioterapéuticos descritos anteriormente.

Cuando se usa en combinación con agentes anti-proliferación adicionales, un compuesto de la invención puede incrementar (por ejemplo, sinergizar) la actividad de estos agentes. Además, esta sinergia permitirá a un compuesto de la invención, agentes anti-proliferación adicionales o ambos ser administrados a dosis más bajas, y/o puede mejorar significativamente las propiedades anti-proliferación de un compuesto en cualquier dosis dada.

## Definiciones

Por conveniencia, se recaban aquí ciertos términos usados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones anexas.

Para evitar dudas, la expresión “un compuesto de la invención” se refiere a un compuesto de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV o XV o un compuesto en la Tabla A, Tabla B o Tabla C. Siempre que se usa en el contexto de la presente invención, debe entenderse que la referencia se está haciendo tanto a la base libre como a las sales, solvatos, polimorfos, y profármacos correspondientes de los mismos siempre y cuando eso sea posible y/o adecuado bajo las circunstancias.

Los términos “inhibidor”, “activador” y “modulador”, según se usan en relación con la expresión o actividad, se refieren a moléculas inhibitoras, activadoras o moduladoras, respectivamente. Los inhibidores de acuerdo con la presente invención incluyen un compuesto de la invención o una composición que inhibe la expresión de uno o más componentes de una cascada de señalización de tirosina proteína cinasas, tal como una cascada de señalización de cinasas JAK (por ejemplo, JAK3), una cascada de señalización de SYK y/o una cascada de señalización de BTK, o se une a, bloquea parcial o totalmente la estimulación, disminuye, previene, retrasa la activación, inactiva, desensibiliza o reduce la actividad de uno o más componentes de una cascada de señalización de proteína cinasas, tales como una cascada de señalización de cinasas JAK (por ejemplo, JAK3), una cascada de señalización de SYK y/o una cascada de señalización de BTK. Muestras o ensayos que comprenden uno o más componentes de una cascada de señalización de proteína cinasas, tal como una cascada de señalización de cinasas JAK (por ejemplo, JAK3), cascada de señalización de SYK y/o cascada de señalización de BTK pueden tratarse con un compuesto de la invención y compararse con muestras de control sin un compuesto de la invención. A las muestras de control (no tratadas con un compuesto de la invención) se les puede asignar un valor de actividad relativo de 100%. En ciertas realizaciones, la inhibición de uno o más componentes de una cascada de señalización de proteína cinasas, tal como una cinasa JAK (por ejemplo, JAK3), SYK y/o cascada de señalización de BTK se logra cuando el valor de actividad con relación al control es de alrededor de 80% o menos.

“Tratar” incluye cualquier efecto, por ejemplo reducir, disminuir, modular o eliminar, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad o trastorno, etc. “Tratar” o “tratamiento” de un estado de enfermedad incluye: (1) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o (2) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

“Prevenir” significa hacer que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen, es decir, inhibir el inicio de la enfermedad, en un sujeto que pueda estar expuesto a o predispuesto al estado de enfermedad, pero que aún no experimente o presente síntomas del estado de enfermedad.

“Estado de enfermedad” significa cualquier enfermedad, trastorno, afección, síntoma o indicación.

Según se usa en la presente, las expresiones “trastorno de proliferación celular” y “trastorno relacionado con proliferación celular” se refieren a condiciones en las cuales el crecimiento desregulado y/o anormal de células puede llevar al desarrollo de una condición o enfermedad no deseada, la cual puede ser cancerosa o no cancerosa, por ejemplo una condición psoriásica.

En algunas realizaciones, el trastorno de proliferación celular es cáncer. Según se usa en la presente, el término “cáncer” incluye tumores sólidos, tales como cánceres de pulmón, mama, colon, ovario, cerebro, hígado, páncreas,

próstata, melanoma maligno, cánceres de piel que no son melanoma, así como tumores hematológicos y/o neoplasias, tales como leucemia de niñez y linfomas, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas de origen linfocítico y cutáneo, leucemia aguda y crónica tal como leucemia linfoblástica aguda, mielofibrosis, mielocítica aguda o mielocítica crónica, neoplasia de células plasmáticas, neoplasia linfoide y cánceres asociados con SIDA.

5 Una “cantidad eficaz” de un compuesto es la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno, da como resultado la regresión de la enfermedad o trastorno en el sujeto. Así, por ejemplo, para un trastorno de proliferación celular, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención es la cantidad que, cuando se administra a un sujeto que tiene un trastorno de proliferación celular, da como resultado la regresión del crecimiento celular en el sujeto. La cantidad del compuesto de la invención que se administrará a un sujeto dependerá del trastorno particular, el modo de administración, compuestos co-administrados, si los hay, y las características del sujeto, tal como salud general, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a fármacos. El experto en la técnica será capaz de determinar dosis adecuadas dependiendo de estos y otros factores.

15 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero, por ejemplo un ser humano, para tratar una enfermedad, es suficiente para llevar a cabo el tratamiento de la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del mamífero que será tratado.

20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos puede formularse con un portador farmacéuticamente aceptable para su administración a un ser humano o a un animal. En consecuencia, un compuesto de la invención o una formulación del mismo puede administrarse, por ejemplo, por vías oral, parenteral o tópica, para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto. En un aspecto, un compuesto de la invención puede usarse para recubrir o impregnar un dispositivo médico, por ejemplo una endoprótesis vascular.

25 La expresión “cantidad profilácticamente eficaz” significa una cantidad eficaz de un compuesto de la invención que se administra para evitar o reducir el riesgo de un estado de enfermedad.

30 “Efecto farmacológico”, según se usa en la presente, abarca efectos producidos en el sujeto que logran el fin pretendido de una terapia.

35 El término “cristalino”, según se usa en la presente, significa que tiene una disposición de repetición regular de moléculas o planos de cara externa. La expresión “pureza cristalina” significa porcentaje de un compuesto cristalino en una muestra que puede contener una forma amorfa del mismo compuesto, por lo menos otra forma cristalina del compuesto o una mezcla de los mismos. En un aspecto, la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) tiene una pureza cristalina de alrededor de 97,0%, 99,0%, 100% de pureza cristalina.

40 Además, un polimorfo puede existir ya sea en una forma hidratada o no hidratada (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Ejemplos no limitativos de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Ejemplos no limitativos de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

45 Un “polimorfo de la invención”, según se usa en la presente, significa sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) o 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I).

50 “Solvato” significa las formas de adición de disolvente que contienen cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos polimorfos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las cuales el agua conserva su estado molecular como H<sub>2</sub>O, siendo capaz esta combinación de formar uno o más hidratos.

55 Con respecto a los compuestos útiles en la presente invención, pueden ser aplicables los siguientes términos:

60 El término “sustituido”, según se usa en la presente, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no sea excedida, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente sea ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Los dobles enlaces de anillo, según se usa en la presente, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

65 La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se presentan en los compuestos de la invención. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A manera de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono

incluyen C-13 y C-14.

Los compuestos de la invención descritos en la presente pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos aquí, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans pueden estar aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se pretenden todas las formas isoméricas quirales, diastereoméricas, racémicas y geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o forma isomérica se indique específicamente. Todos los tautómeros de compuestos mostrados o descritos también se consideran parte de la presente invención.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sub>d</sub>) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto de la invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si un grupo se muestra como sustituido con 0-2 restos R<sub>d</sub>, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos restos R<sub>d</sub>, y R<sub>d</sub> en cada caso se selecciona independientemente de la definición de R<sub>d</sub>. Asimismo, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero sólo si estas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando un átomo o un resto químico va seguido por un intervalo numérico en su índice (por ejemplo, C<sub>1-6</sub>), la invención intenta abarcar cada número dentro del intervalo así como todos los intervalos intermedios. Por ejemplo, "alquilo de C<sub>1-6</sub>" intenta incluir grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5, y 5-6 carbonos.

Según se usa en la presente, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada (lineal) que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo de C<sub>1-6</sub> pretende incluir grupos alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Ejemplos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> para cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> para cadena ramificada), y en otras realizaciones, un alquilo de cadena lineal (lineal) o cadena ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono. Según se usa en la presente, "cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" tiene de tres a ocho átomos de carbono en la estructura de anillo, y en otras realizaciones, "cicloalquilo de C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>" tiene cinco o seis carbonos en la estructura de anillo.

A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como el definido anteriormente, pero que tiene de uno a diez, o en otras realizaciones de uno a seis, átomos de carbono en su estructura de cadena principal. "Alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, 2-6 átomos de carbono.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a restos alquílicos que tienen sustituyentes que reemplazan un átomo de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarbonilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los cicloalquilos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo con sustituyentes descritos anteriormente. Un resto "alquilarilo" o "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)).

"Alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen por lo menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (lineal) (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo (por ejemplo, alicíclicos) (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopropenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> para cadena lineal (lineal), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> para cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalquenilo pueden tener de tres a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, y en algunas realizaciones, los grupos cicloalquenilo tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" incluye grupos alquenilo que contienen dos a seis átomos de carbono. El término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" incluye grupos alquenilo que contienen tres a seis átomos de carbono.

La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a restos alquenílicos que tienen sustituyentes que reemplazan un

átomo de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

“Alquinilo” incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero los cuales contienen por lo menos un triple enlace. Por ejemplo, “alquinilo” incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, nonilo, decinilo), grupos alquinilo de cadena ramificada y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalqueno. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> para cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> para cadena ramificada). El término “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” incluye grupos alquinilo que contienen dos a seis átomos de carbono. El término “C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” incluye grupos alquinilo que contienen tres a seis átomos de carbono.

La expresión “alquinilo sustituido” se refiere a restos alquinílicos que tienen sustituyentes que reemplazan un átomo de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, amino carbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilamino carbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

“Arilo” incluye fenilo y naftilo. Los anillos de arilo pueden estar sustituidos en una o más posiciones de anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también pueden estar condensados o puenteados con anillos alicíclicos o heterocíclicos, los cuales no son aromáticos para formar así un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxfenilo).

Según se usa en la presente, “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. El término “perhalogenado” se refiere generalmente a un resto en el que todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

Según se usa en la presente, “carbociclo” o “anillo carbocíclico” pretende significar cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tenga el número de carbonos especificado, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático. Por ejemplo, un carbociclo de C<sub>3-14</sub> pretende significar un anillo mono-, bi- o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Ejemplos de carbociclos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, y tetrahidronaftilo. Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de un carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano y [2.2.2]bicyclooctano. Un anillo puenteado se presenta cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. En algunas realizaciones, los anillos de puente son uno o dos átomos de carbono. Se hace notar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo es puenteado, los sustituyentes descritos para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos fusionados (por ejemplo, naftilo y tetrahidronaftilo) y espiro.

Según se usa en la presente, el término “heterociclo” o “heterocíclico” pretende significar cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que sea saturado, insaturado o aromático y comprenda átomos de carbono y uno o más heteroátomos de anillo, por ejemplo 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterociclo bicíclico o tricíclico puede tener uno o más heteroátomos ubicados en un anillo, o los heteroátomos pueden ubicarse en más de un anillo. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en el que p = 1 o 2). Cuando un átomo de nitrógeno se incluye en el anillo, es ya sea N o NH, dependiendo de si está unido o no a un doble enlace en el anillo (es decir, un hidrógeno está presente si se tiene que mantener la trivalencia del átomo de nitrógeno). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R

es H u otro sustituyente, según se defina). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. En algunas realizaciones, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no están adyacentes entre sí. Los anillos puenteados también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado se presenta cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes incluyen, pero no están limitados a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno. Se indica que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes descritos para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen los anillos espiro y condensados.

Según se usa en la presente, el término “heterocicloalquilo” pretende significar cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que es saturado y comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos de anillo, por ejemplo 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

Según se usa aquí, la expresión “heterociclo aromático” o “heteroarilo” pretende significar un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6 o 7 miembros o anillo heterocíclico aromático bíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos, sólo uno de los dos anillos tiene que ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque ambos pueden serlo (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede estar condensado o puenteado como se definió anteriormente para heterociclos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, según se defina). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en el que p = 1 o 2). También se debe notar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no están limitados a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benziazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo.

“Acilo” se refiere al radical acilo (CH<sub>3</sub>CO-). “Acilo sustituido” incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilamino carbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfínilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

“Acilamino” incluye restos en los que un resto de acilo está enlazado a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido.

“Aroílo” incluye compuestos y restos con un resto de arilo o heteroaromático unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos aroílo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxi, etc.

“Alcoxialquilo”, “alquilaminoalquilo” y “tioalcoxialquilo” incluyen grupos alquilo, como los descritos anteriormente, los cuales incluyen además átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre que reemplazan uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo, por ejemplo átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término “alcoxi” o “alcoxilo” incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos enlazados covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi (o radicales alcoxilo) incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi

halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquitiocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no están limitados a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

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

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

El término "éster" incluye compuestos y restos que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está enlazado al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxycarboxi tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo son como se definió anteriormente.

El término "tioéter" incluye compuestos y restos que contienen un átomo de azufre enlazado a dos carbonos o heteroátomos diferentes. Ejemplos de tioéteres incluyen, pero no están limitados a, alqtioalquilos, alqtioalquenilos y alqtioalquinilos. El término "alqtioalquilos" incluye compuestos con un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo enlazado a un átomo de azufre que está enlazado a un grupo alquilo. Similarmente, el término "alqtioalquenilos" y "alqtioalquinilos" se refieren a compuestos o restos en los que un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está enlazado a un átomo de azufre que está enlazado covalentemente a un grupo alquinilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH. "Policiclilo" o "radical policíclico" se refiere a dos o más anillos cíclicos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos) en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes. Los anillos que están unidos a través de átomos no adyacentes se denominan anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo,

aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático.

En la memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa cierto isómero por conveniencia en algunos casos, pero la invención incluye todos los isómeros tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos a base de un carbono asimétrico, esteroisómeros, tautómeros y similares que se presenten estructuralmente y una mezcla isomérica y no está limitada a la descripción de la fórmula por conveniencia, y puede ser cualquier isómero o una mezcla. Por lo tanto, un átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la molécula y un compuesto ópticamente activo y un compuesto racémico pueden estar presentes en el compuesto, pero la invención no está limitada a ellos e incluye cualquiera. Además, un polimorfismo de cristal puede estar presente pero no es limitativo, sino que cualquier forma de cristal puede ser individual o una mezcla de formas de cristal, o un anhidro o hidrato. Además, el llamado metabolito que se produce por degradación del compuesto *in vivo* está incluido en el alcance de la invención.

"Isomería" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de enlazamiento de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares unos de otros se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares que no se pueden superponer se denominan "enantiómeros", o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral".

Un "isómero quiral" significa un compuesto con por lo menos un centro quiral. Tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir ya sea como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contenga cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina

una "mezcla racémica". Un compuesto que tenga más de un centro quiral tiene  $2^{n-1}$  pares enantioméricos, en el que n es el número de centros quirales. Compuestos con más de un centro quiral pueden existir ya sea como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada una "mezcla diastereomérica". Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede ser caracterizado por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. Configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración son clasificados de acuerdo con el *Sequence Rule* of Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn et al, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (Londres), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., Chem. Educ. 1964,41, 116).

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

Además, un compuesto de la invención incluye todos los isómeros atropícos del mismo. Los "isómeros atropícos" son un tipo de estereoisómero en el cual los átomos de dos isómeros están dispuestos diferentemente en el espacio. Los isómeros atropícos deben su existencia a una rotación restringida causada por el impedimento de rotación de grupos grandes alrededor de un enlace central. Estos isómeros atropícos existen típicamente como una mezcla; sin embargo como resultado de avances recientes en cromatografía, ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atropícos en casos selectos.

Las expresiones "polimorfo de cristal" o "polimorfo" o "forma de cristal" significan estructuras de cristal en las cuales un compuesto de la invención puede cristalizarse en diferentes disposiciones de empaquetamiento de cristal, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Diferentes formas de cristal normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectrales infrarrojos, puntos de fusión, dureza de densidad, forma de cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, velocidad de cristalización, temperatura de almacenamiento y otros factores pueden causar que una forma de cristal domine. Los polimorfos de cristal de un compuesto de la invención pueden prepararse por cristalización bajo diferentes condiciones.

Además, un compuesto de la invención, por ejemplo una sal de un compuesto de la invención, puede existir ya sea en forma hidratada o no hidratada (la anhidra) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Ejemplos no limitativos de hidratos, incluyen monohidratos, dihidratos, etc.

Ejemplos no limitativos de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

"Solvato" significa formas de adición de disolvente que contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente.

Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las cuales el agua conserva su estado molecular como H<sub>2</sub>O, siendo esta combinación capaz de formar uno o más hidratos.

"Tautómero" se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren marcadamente en disposición de los átomos, pero que existen en equilibrio rápido y fácil. Se debe entender que los compuestos de la invención se pueden representar como tautómeros diferentes. También debe entenderse que cuando un compuesto de la invención tiene formas tautoméricas, se pretende que todas las formas estén dentro del alcance de la invención, y el nombre de los compuestos no excluye ninguna forma tautomérica.

Algunos compuestos de la invención pueden existir en una forma tautomérica que también está destinada a estar abarcada dentro del alcance de la invención.

En un aspecto, un compuesto de la invención puede existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en disolución. En forma sólida, normalmente un predomina tautómero. Incluso a pesar de que un tautómero pueda describirse, la invención incluye todos los tautómeros del compuesto.

Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta reacción da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado por un cambio de dobles enlaces conjugados adyacentes. En disoluciones en las que es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo temperatura, disolvente y pH. El concepto de tautómeros que son

interconvertibles por tautomerizaciones se denomina tautomería.

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

Las tautomerizaciones son catalizadas por: base: 1. desprotonación; 2. formación de un anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación en una posición diferente del anión; ácido: 1. protonación; 2. formación de un catión deslocalizado; 3. desprotonación en una posición diferente adyacente al catión.

Los pares tautoméricos comunes son: tautomería de cetona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactima, amida-ácido imídico en los anillos heterocíclicos (por ejemplo, en las nucleobases guanina, timina y citosina), amina-enamina y enamina-enamina.

Un compuesto de la invención puede incluir átomos de carbono asimétricos. Se debe entender en consecuencia que los isómeros que se originan de esta asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Estos isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y por síntesis controladas estereoquímicamente. Además, las estructuras y otros compuestos y restos descritos en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los alquenos pueden incluir ya sea la geometría E o Z, cuando sea adecuado. Un compuesto de la invención puede existir en forma estereoisomérica, por lo tanto se puede producir como estereoisómeros individuales o como mezclas.

Según se usa en la presente, el término "análogo" se refiere a un compuesto que es estructuralmente similar a otro pero difiere ligeramente en composición (como en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional). Así, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en estructura u origen al compuesto de referencia.

Según se define en la presente, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura central común y está sustituido con varios grupos como los descritos en la presente. Por ejemplo, todos los compuestos representados por la fórmula IV son derivados de 4-(tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida y tienen 4-(tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida como un núcleo común.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene compuestos en una forma adecuada para su administración a un sujeto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma global o de dosis única. La forma de dosis única es cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba individual en un inhalador de aerosol, o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación de un compuesto de la invención o una sal, solvato, polimorfo, o profármaco del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía de acuerdo con el tratamiento particular indicado.

Un experto en la técnica apreciará que algunas veces es necesario hacer variaciones de rutina a la dosis dependiendo de la edad y condición del paciente. La dosis también dependerá de la ruta de administración. Se contempla una variedad de rutas, incluyendo oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalacional, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal, y similar. Formas de dosis para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. En algunas realizaciones, el compuesto activo es mezclado bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, amortiguadores o propelentes que se requieran.

La expresión "dosis instantánea" se refiere a formulaciones de compuesto que son formas de dosificación de dispersión rápida.

La expresión "liberación inmediata" se define como una liberación de compuesto a partir de una forma de dosis en un período de tiempo relativamente breve, generalmente de hasta alrededor de 60 minutos. La expresión "liberación modificada" se define para incluir liberación retrasada, liberación extendida y liberación pulsada. La expresión "liberación pulsada" se define como una serie de liberaciones de fármaco desde una forma de dosificación. La expresión "liberación prolongada" o "liberación extendida" se define como la liberación continua de un compuesto de una forma de dosificación durante un período prolongado.

Un "sujeto" incluye mamíferos, por ejemplo seres humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, aves y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, aves de corral y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, aves y similares). En algunas realizaciones, el sujeto es un ser

humano.

Según se usa en la presente, la frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico correcto, adecuados para usarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como uso farmacéutico en humanos. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” según se usa en la presente incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes.

En un aspecto, un compuesto de la invención es capaz de formar además sales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la invención.

“Sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto de la invención significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto de origen.

Según se usa en la presente, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de un compuesto de la invención, en el que el compuesto de origen es modificado al obtener sales de ácidos o bases del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no están limitadas a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de ácidos 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, benenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, Laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico, y aminoácidos que se presentan comúnmente, por ejemplo glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido purúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico, y similares. La invención también abarca sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto de origen es reemplazado por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión alcalino-térreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Se debe entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición con disolvente (solvatos) o formas de cristal (polimorfos) como los definidos aquí, de la misma sal.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto de origen que contenga un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, estas sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; se pueden usar medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición (Mack Publishing Company, 1990).

“Compuesto estable” y “estructura estable” intentan indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por alguien de pericia normal en la técnica a la cual esta invención pertenece. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva.

Todos los porcentajes y relaciones usados en la presente, a menos que se indique lo contrario, están en peso.

La invención proporciona compuestos para uso para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una condición precancerosa. La invención proporciona además compuestos

para uso para proteger contra un trastorno proliferativo celular. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una condición precancerosa.

Según se usa en la presente, un "sujeto que lo requiera" es un sujeto que tiene un trastorno proliferativo celular, o un sujeto que tiene un riesgo incrementado de desarrollar un trastorno proliferativo celular con relación a la población en su conjunto. Un sujeto que lo requiera puede tener una condición precancerosa. En un aspecto, un sujeto que lo requiera tiene cáncer. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo un ser humano, primate, ave, ratón, rata, ave, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, ovejas o un cerdo. En un aspecto, el mamífero es un ser humano.

Según se usa en la presente, la expresión "trastorno proliferativo celular" se refiere a condiciones en las cuales un crecimiento desregulado o anormal, o ambos, de células puede llevar al desarrollo de una condición o enfermedad no deseada, la cual puede o no ser cancerosa. Ejemplos de trastornos proliferativos celulares de la invención abarcan una variedad de condiciones en las que la división celular está desregulada. Ejemplos de trastorno proliferativo celular incluyen, pero no están limitados a, neoplasias, tumores benignos, tumores malignos, condiciones precancerosas, tumores *in situ*, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas, y células de división rápida. La expresión "célula de división rápida", según se usa en la presente, se define como cualquier célula que se divide a una velocidad que excede o es mayor que la que se espera u observa entre células vecinas o yuxtapuestas dentro del mismo tejido. Un trastorno proliferativo celular incluye un precáncer o una condición precancerosa. Un trastorno proliferativo celular incluye cáncer. Los compuestos proporcionados en la presente se usan para tratar o aliviar un síntoma de cáncer. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como tumores hematológicos y/o neoplasias. Una "célula de precáncer" o "célula precancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un precáncer o una condición precancerosa.

Una "célula de cáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un cáncer. Cualquier medio reproducible de medición puede usarse para identificar células cancerosas o células precancerosas. Las células cancerosas o células precancerosas pueden identificarse por tipificación o graduación histológica de una muestra de tejido (por ejemplo, una muestra de biopsia). Las células de cáncer o células precancerosas pueden identificarse a través del uso de marcadores moleculares adecuados.

Ejemplos de condiciones o trastornos no cancerosos incluyen pero no están limitados a, artritis reumatoide; artritis psoriásica, inflamación; enfermedad autoinmunitaria; enfermedad de ojo seco, condiciones linfoproliferativas; acromegalia; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras condiciones artríticas; septicemia; choque séptico; choque endotóxico; septicemia por gramnegativas; síndrome de choque tóxico; asma; síndrome de distensión respiratoria del adulto; síndrome disneico del adulto; inflamación pulmonar obstructiva crónica; inflamación pulmonar crónica; enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn); psoriasis; eccema; fibrosis pancreática; fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; síndrome del intestino irritable; piresis; restenosis; malaria cerebral; apoplejía y lesión isquémica; trauma neural; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; rinitis alérgica; conjuntivitis alérgica; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome de disco intervertebral herniado, roto o prolapsado; osteopetrosis; trombosis; restenosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis; rechazo de hospedante contra injerto; esclerosis múltiple; lupus; fibromialgia; SIDA y otras enfermedades virales tales como herpes Zoster, herpes simple I o II, virus de la gripe y citomegalovirus; y diabetes mellitus.

Ejemplos de cánceres incluyen, pero no están limitados a, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con SIDA, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer del canal anal, cáncer de apéndice, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer biliar, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer del conductos biliar intrahepático, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de hueso y articulaciones, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, cáncer de cerebro, tumor cerebral, glioma de tallo cerebral, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodermiales primitivos supratentoriales, glioma de la ruta visual e hipotalámico, cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, gastrointestinal, cáncer del sistema nervioso, linfoma del sistema nervioso, cáncer del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer cervical, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, leucemia mielogenosa aguda (tumores sólidos), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma de células T cutáneo, neoplasia linfoide, micosis fungoide, síndrome de Seziary, cáncer endometrial, cáncer esofágico, tumor de células germinales extracraneal, tumor de células germinales extragonadal, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromático gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor de células germinales ovárico, glioma de tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, cáncer ocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer renal (riñón), carcinoma de células renales (hiper nefroma), cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide

aguda (AML) (también conocida como leucemia mielogenosa aguda), leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer pulmonar microcítico, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma del sistema nervioso central primario, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraocular (ojo), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, cáncer de la lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielogenosa crónica, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer ovárico, cáncer epitelial ovárico, tumor de bajo potencial maligno ovárico, cáncer pancreático, cáncer pancreático de células de los islotes, cáncer de senos paranasales y cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer faríngeo, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, pelvis renal y uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivares, la familia de Ewing de tumores de sarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), carcinoma de piel de células de Merkel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uréter y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer uretral, cáncer uterino endometrial, sarcoma uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar y tumor de Wilms.

Un “trastorno proliferativo celular del sistema hematológico” es un trastorno proliferativo celular que incluye células del sistema hematológico. Un trastorno proliferativo celular del sistema hematológico puede incluir linfoma, leucemia, neoplasias mieloides, neoplasias de mastocitos, mielodisplasia, gamopatía monoclonal benigna, granulomatosis linfomatoide, papulosis linfomatoide, policitemia vera (eritemia), leucemia mielocítica crónica, metaplasia mieloides agnógena, y trombocitemia esencial. Un trastorno proliferativo celular del sistema hematológico puede incluir hiperplasia, displasia y metaplasia de células del sistema hematológico. En un aspecto, una composición de la invención puede usarse para tratar un cáncer seleccionado de entre el grupo que consiste en un cáncer hematológico de la presente invención o un trastorno proliferativo de células hematológicas de la presente invención. Un cáncer hematológico de la presente invención puede incluir mieloma múltiple, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfomas infantiles y linfomas de origen linfocítico y cutáneo), leucemia (incluyendo leucemia infantil, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica y leucemia de mastocitos), neoplasias mieloides y neoplasias de mastocitos.

Un “trastorno proliferativo celular del pulmón” es un trastorno proliferativo celular que incluye células del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afecten células del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, un precáncer o condición precancerosa del pulmón, crecimientos o lesiones benignas del pulmón, y crecimientos o lesiones malignas del pulmón, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos del pulmón. Composiciones de la invención pueden usarse para tratar cáncer pulmonar o trastornos proliferativos celulares del pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir todas las formas de cáncer del pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias de pulmón malignas, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos, y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de pulmón puede incluir cáncer pulmonar microcítico (“SCLC”), cáncer pulmonar no microcítico (“NSCLC”), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma microcítico, carcinoma macrocítico, carcinoma de células adenoescamosas, y mesotelioma. El cáncer de pulmón puede incluir “carcinoma cicatricial”, carcinoma broncoalveolar, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células fusiformes, y carcinoma neuroendocrino macrocítico. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias de pulmón que tengan heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afecten a las células del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, condiciones precancerosas del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir hiperplasia inducida por asbesto, metaplasia escamosa y metaplasia mesotelial reactiva benigna. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir reemplazo de epitelio columnar por epitelio escamoso estratificado y displasia de mucosas. Los individuos expuestos a agentes ambientales dañinos inhalados tales como humo de cigarrillo y asbesto pueden estar en riesgo incrementado de desarrollar trastornos proliferativos celulares del pulmón. Las enfermedades de pulmón anteriores que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir enfermedad pulmonar intersticial crónica, enfermedad pulmonar necrotizante, esclerodermia, enfermedad reumatoide, sarcoidosis, neumonía intersticial, tuberculosis, neumonías repetidas, fibrosis pulmonar idiopática, granulomas, asbestosis, alveolitis fibrosante, y enfermedad de Hodgkin.

Un “trastorno proliferativo celular del colon” es un trastorno proliferativo celular que incluye células del colon. El

trastorno proliferativo celular del colon es cáncer de colon. Las composiciones de la invención pueden usarse para tratar cáncer de colon o trastornos proliferativos celulares del colon. El cáncer de colon puede incluir todas las formas de cáncer del colon. El cáncer de colon puede incluir cánceres de colon esporádicos y hereditarios. El cáncer de colon puede incluir neoplasias de colon malignas, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de colon puede incluir adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, y carcinoma de células adenoescamosas. El cáncer de colon puede estar asociado con un síndrome hereditario seleccionado de entre el grupo que consiste en cáncer colorrectal sin poliposis hereditario, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil. El cáncer de colon puede ser causado por un síndrome hereditario seleccionado de entre el grupo que consiste en cáncer colorrectal sin poliposis hereditario, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil.

Los trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afecten a células del colon. Los trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir cáncer de colon, condiciones precancerosas del colon, pólipos adenomatosos del colon, y lesiones metacronosas del colon. Un trastorno proliferativo celular del colon puede incluir adenoma. Los trastornos proliferativos celulares del colon pueden caracterizarse por hiperplasia, metaplasia y displasia del colon. Las enfermedades del colon previas que pueden predisponer a individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir cáncer de colon previo. Enfermedad actual que puede predisponer a individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del colon puede incluir enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Un trastorno proliferativo celular del colon puede estar asociado con una mutación en un gen seleccionado de entre el grupo que consiste en p53, *ras*, *FAP* y *DCC*. Un individuo puede tener un riesgo elevado de desarrollar un trastorno proliferativo celular del colon debido a la presencia de una mutación en un gen seleccionado de entre el grupo que consiste en p53, *ras*, *FAP* y *DCC*.

Un “trastorno proliferativo celular del páncreas” es un trastorno proliferativo celular que incluye células del páncreas. Los trastornos proliferativos celulares del páncreas pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afecten a células pancreáticas. Los trastornos proliferativos celulares del páncreas pueden incluir cáncer de páncreas, un precáncer o condición precancerosa del páncreas, hiperplasia del páncreas y displasia del páncreas, crecimientos o lesiones benignas del páncreas y crecimientos o lesiones malignas del páncreas, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos el páncreas. El cáncer pancreático incluye todas las formas de cáncer del páncreas. El cáncer pancreático puede incluir adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células gigantes pleomórfico, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes tipo osteoclasto, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma acinar, carcinoma macrocítico no clasificado, carcinoma microcítico, pancreatoblastoma, neoplasia papilar, cistadenoma mucinoso, neoplasia cística papilar y cistadenoma seroso. El cáncer pancreático también puede incluir neoplasias pancreáticas que tengan heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtos).

Un “trastorno proliferativo celular de la próstata” es un trastorno proliferativo celular que incluye células de la próstata. Los trastornos proliferativos celulares de la próstata pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afecten a células de la próstata. Los trastornos proliferativos celulares de la próstata pueden incluir cáncer de próstata, un precáncer o condición precancerosa de la próstata, crecimientos o lesiones benignas de la próstata, y crecimientos o lesiones malignas de la próstata, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos la próstata. Los trastornos proliferativos celulares de la próstata pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la próstata.

Un “trastorno proliferativo celular de la piel” es un trastorno proliferativo celular que incluye células de la piel. Los trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afecten a células dérmicas. Los trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir un precáncer o condición precancerosa de la piel, crecimientos o lesiones benignas de la piel, melanoma, melanoma maligno y otros crecimientos o lesiones malignas de la piel, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos de la piel. Los trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la piel.

Un “trastorno proliferativo celular del ovario” es un trastorno proliferativo celular que incluye células del ovario. Los trastornos proliferativos celulares del ovario pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a células del ovario. Los trastornos proliferativos celulares del ovario pueden incluir un precáncer o condición precancerosa del ovario, crecimientos o lesiones benignas del ovario, cáncer ovárico, crecimientos o lesiones malignas del ovario, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos del ovario. Los trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de células del ovario.

Un “trastorno proliferativo celular de la mama” es un trastorno proliferativo celular que incluye células de la mama. Los trastornos proliferativos celulares de la mama pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afecten a células de la mama. Los trastornos proliferativos celulares de la mama pueden incluir cáncer de mama, un precáncer o condición precancerosa de la mama, crecimientos o lesiones benignas de la mama, y crecimientos o lesiones malignas de la mama, y lesiones metastásicas en tejido y órganos en el cuerpo distintos de la mama. Los trastornos proliferativos celulares de la mama pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la mama.

Un trastorno proliferativo celular de la mama puede ser una condición precancerosa de la mama. Composiciones de la presente invención pueden usarse para tratar una condición precancerosa de la mama. Una condición precancerosa de la mama puede incluir hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS), neoplasia lobulillar y crecimiento o lesión en etapa 0 o grado 0 de la mama (por ejemplo, cáncer de mama en etapa 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*). Una condición precancerosa de la mama puede ser clasificada de acuerdo con el esquema de clasificación TNM aceptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), en el que el tumor primario (T) ha sido asignado a una etapa de T0 o Tis; y en el que a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado una etapa de N0; y en el que a la metástasis distante (N) se le ha asignado una etapa de M0.

El trastorno proliferativo celular de la mama puede ser cáncer de mama. El cáncer de mama incluye todas las formas de cáncer de la mama. El cáncer de mama puede incluir cánceres de mama epiteliales primarios. El cáncer de mama puede incluir cánceres en los cuales la mama está implicada por otros tumores tales como linfoma, sarcoma o melanoma. El cáncer de mama puede incluir carcinoma de la mama, carcinoma ductal de la mama, carcinoma lobulillar de la mama, carcinoma no diferenciado de la mama, cistosarcoma filolide de la mama, angiosarcoma de la mama, y linfoma primario de la mama. El cáncer de mama puede incluir cáncer de mama de etapa I, II, IIIA, IIIB, IIIC y IV. El carcinoma ductal de la mama puede incluir carcinoma invasivo, carcinoma invasivo *in situ* con componente intraductal predominante, cáncer de mama inflamatorio y carcinoma ductal de la mama con un tipo histológico seleccionado de entre el grupo que consiste en comedo, mucinoso (coloide), medular, medular con infiltrado linfocítico, papilar, cirroso, y tubular. El carcinoma lobulillar de la mama puede incluir carcinoma lobulillar invasivo con componente *in situ* predominante, carcinoma lobulillar invasivo, y carcinoma lobulillar infiltrante. El cáncer de mama puede incluir enfermedad de Paget, enfermedad de Paget con carcinoma intraductal, y enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo. El cáncer de mama puede incluir neoplasias de la mama que tengan heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede incluir cáncer de mama familiar. Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede incluir cáncer de mama esporádico. Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede originarse en un sujeto masculino. Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede originarse en un sujeto femenino. Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede originarse en un sujeto femenino premenopáusico o un sujeto femenino postmenopáusico. Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede originarse en un sujeto igual a o mayor que 30 años de edad, o un sujeto más joven que 30 años de edad. Un cáncer de mama que vaya a ser tratado se ha originado en un sujeto igual a o mayor que 50 años de edad, o un sujeto más joven que 50 años de edad. Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede originarse en un sujeto igual a o mayor que 70 años de edad, o un sujeto de más de 70 años de edad.

Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede ser tipificado para identificar una mutación familiar o espontánea en BRCA1, BRCA2 o p53. Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede ser tipificado por tener amplificación del gen HER2/neu, por sobreexpresar HER2/neu, o por tener un nivel bajo, intermedio o alto de expresión de HER2/neu. Un cáncer de mama que vaya a ser tratado puede ser tipificado como negativo para HER2 o positivo para HER2. La tipificación por HER2 de un cáncer de mama puede llevarse a cabo por cualquier medio reproducible. Un cáncer de mama que se va a tratar puede ser tipificado por un marcador seleccionado de entre el grupo que consiste en receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano, Ki-67, CA15-3, CA 27-29 y c-Met. Un cáncer de mama que se va a tratar puede ser tipificado como desconocido para ER, rico en ER o pobre en ER. Un cáncer de mama que se va a tratar puede ser tipificado como negativo para ER o positivo para ER. La tipificación de ER de un cáncer de mama se puede llevar a cabo por cualquier medio reproducible. La tipificación de ER de un cáncer de mama puede llevarse a cabo como se muestra en Onkologie 27: 175-179 (2004). Un cáncer de mama que se va a tratar puede ser tipificado como desconocido para PR, rico en PR o pobre en PR. Un cáncer de mama que se va a tratar puede ser tipificado como negativo para PR o positivo para PR. La tipificación de PR de un cáncer de mama puede llevarse a cabo mediante cualquier medio reproducible. Un cáncer de mama que se va a tratar puede ser tipificado como positivo para el receptor o negativo para el receptor. Un cáncer de mama que se va a tratar puede tener múltiples receptores, cada uno tipificado independientemente como positivo para el receptor o negativo para el receptor. Por ejemplo, un cáncer de mama que puede ser tratado puede ser "un cáncer de mama negativo triple" (es decir, tipificado como negativo para ER, negativo para PR y negativo para HER2). Un cáncer de mama que se va a tratar puede ser tipificado como por estar asociado con niveles elevados en sangre de CA 15-3, o CA 27-29, o ambos.

Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor localizado de la mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con una biopsia de ganglio linfático centinela (SLN) negativa. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con una biopsia de ganglio linfático centinela (SLN) positiva. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, en el que los ganglios linfáticos axilares se han clasificado por fases mediante un método aplicable. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que se ha tipificado por tener un estado ganglionar negativo (por ejemplo, ganglio negativo) o estado ganglionar positivo (por ejemplo, ganglio positivo). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que se ha metastatizado a otras localizaciones en el cuerpo. Un cáncer de mama que

se va a tratar se puede clasificar por haberse metastatizado hacia una localización seleccionada de entre el grupo que consiste en hueso, pulmón, hígado, o cerebro. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar según una característica seleccionada de entre el grupo que consiste en metastásico, localizado, regional, local-regional, localmente avanzado, distante, multicéntrico, bilateral, ipsilateral, contralateral, recientemente diagnosticado, recurrente, e inoperable.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, se puede usar para tratar o prevenir un trastorno proliferativo celular de la mama, o para tratar o prevenir cáncer de mama, en un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general. Un sujeto con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto femenino con antecedentes familiares o antecedentes personales de cáncer de mama. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto femenino que tiene una mutación de línea germinal o espontánea en BRCA1 o BRCA2, o en ambos. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto femenino con un antecedente familiar de cáncer de mama y una mutación de línea germinal o espontánea en BRCA1 o BRCA2, o en ambos. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto femenino que tiene más de 30 años de edad, más de 40 años de edad, más de 50 años de edad, más de 60 años de edad, más de 70 años de edad, más de 80 años de edad, o más de 90 años de edad. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con respecto a la población en general es un sujeto con hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS), neoplasia lobulillar, o un crecimiento o lesión de fase 0 de la mama (por ejemplo, cáncer de mama de fase 0 o grado 0, o carcinoma *in situ*).

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

Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar según el sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), en el que al tumor (T) se le asigna una fase de TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, o T4d; y en el que a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado una fase de NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, o N3c; y en el que a la metástasis distante (M) se le puede asignar una fase de MX, M0, o M1. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar según una clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) de Fase I, Fase IIA, Fase IIB, Fase IIIA, Fase IIIB, Fase IIIC, o Fase IV. A un cáncer que se va a tratar se le puede asignar un grado según una clasificación de AJCC como Grado GX (por ejemplo, el grado no se puede evaluar), Grado 1, Grado 2, Grado 3 o Grado 4. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar según una clasificación patológica (pN) de AJCC de pNX, pN0, PN0 (-), PN0 (+), PN0 (mol-), PN0 (mol+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b, o pN3c.

Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor el cual se ha determinado que es menor o igual que alrededor de 2 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor el cual se ha determinado que tiene de alrededor de 2 a alrededor de 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor el cual se ha determinado que es mayor o igual que alrededor de 3 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor el cual se ha determinado que es mayor que 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por aspecto microscópico así como diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado, o no diferenciado. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar mediante aspecto microscópico con respecto al recuento mitótico (por ejemplo, cantidad de división celular) o pleiomorfismo nuclear (por ejemplo, cambio en las células). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar mediante aspecto microscópico por estar asociado con áreas de necrosis (por ejemplo, áreas de células que mueren o que se degeneran). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por tener un cariotipo anormal, tener un número anormal de cromosomas, o tener uno o más cromosomas que tienen aspecto anormal. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por ser aneuploide, triploide, tetraploide, o por tener una ploidía alterada. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por tener una translocación cromosómica, o una supresión o duplicación de todo el cromosoma, o una región de supresión, duplicación o amplificación de una porción de un cromosoma.

Un cáncer que se va a tratar se puede evaluar mediante citometría de ADN, citometría de flujo, o citometría de imagen. Un cáncer que se va a tratar se puede tipificar por tener 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% de células en la fase de síntesis de la división celular (por ejemplo, en la fase S de la división celular). Un cáncer que se va a tratar se puede tipificar por tener una fracción baja de fase S o una fracción elevada de fase S.

Según se usa en la presente, una "célula normal" es una célula que no se puede clasificar como parte de un "trastorno proliferativo celular". Una célula normal carece de crecimiento no regulado o anormal, o de ambos, que puede conducir al desarrollo de una afección o enfermedad indeseada. En un aspecto, una célula normal posee mecanismos de control del punto de control del ciclo celular que funcionan normalmente.

Según se usa en la presente, “poner en contacto una célula” se refiere a una condición en la que un compuesto u otra composición de materia están en contacto directo con una célula, o está suficientemente próximo para inducir un efecto biológico deseado en una célula.

5 Según se usa en la presente, “compuesto candidato” se refiere a un compuesto de la presente invención, o a una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, que se ha ensayado o se ensayará en uno o más ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo*, a fin de determinar si es probable que ese compuesto provoque una respuesta biológica o médica deseada en una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que se  
10 busca por un investigador o médico. Un compuesto candidato es un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento de cáncer. La respuesta biológica o médica puede ser tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular. Los ensayos biológicos *in vitro* o *in vivo* pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos de actividad enzimática, ensayos de desplazamiento de la movilidad electroforética, ensayos de gen  
15 informador, ensayos de viabilidad celular *in vitro*, y los ensayos descritos en la presente.

Según se usa en la presente, “monoterapia” se refiere a la administración de un único compuesto activo o terapéutico a un sujeto que lo requiera. En un aspecto, la monoterapia implicará la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo. Por ejemplo, monoterapia del cáncer con uno de los compuestos  
20 de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, análogo o derivado de los mismos, a un sujeto que necesita tratamiento de cáncer. La monoterapia se puede poner en contraste con terapia de combinación, en la que se administra una combinación de múltiples compuestos activos, o con cada componente de la combinación presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En un aspecto, la monoterapia con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, es  
25 más eficaz que la terapia de combinación en la inducción de un efecto biológico deseado.

Según se usa en la presente, “tratando” o “tratar” describe el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección, o trastorno, e incluye la administración de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, para aliviar los síntomas o  
30 complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, se puede usar también para prevenir una enfermedad, afección o trastorno. Según se usa en la presente, “que previene” o “prevenir” describe reducir o eliminar el comienzo de los síntomas o complicaciones de la  
35 enfermedad, afección o trastorno.

Según se usa en la presente, el término “aliviar” describe un proceso mediante el cual se disminuye la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno. De forma importante, un signo o síntoma se puede aliviar sin ser eliminado. En una realización, la administración de composiciones farmacéuticas de la invención conduce a la eliminación de un  
40 signo o síntoma; sin embargo, no se requiere la eliminación. Se espera que las dosis eficaces disminuyan la gravedad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno tal como cáncer, que puede aparecer en múltiples localizaciones, se alivia si la gravedad del cáncer se disminuye en por lo menos una de las múltiples localizaciones.

Según se usa en la presente, el término “gravedad” describe el potencial del cáncer para transformarse de un estado precanceroso, o benigno, en un estado maligno. Como alternativa, o además, la gravedad describe una fase del cáncer, por ejemplo según el sistema TNM (aceptado por la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC)) o mediante otros métodos reconocidos en la técnica. La fase del  
45 cáncer se refiere a grado o gravedad del cáncer, en base a factores tales como la localización del tumor primario, tamaño del tumor, número de tumores, e implicación de los ganglios linfáticos (diseminación del cáncer en los ganglios linfáticos). Como alternativa, o además, la gravedad describe el grado tumoral mediante métodos reconocidos en la técnica (véase el Instituto Nacional del Cáncer, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)). El grado tumoral es un sistema usado para clasificar células cancerosas en términos de cuán anormales parecen bajo un microscopio y cuán rápidamente crecerá y se diseminará probablemente el tumor. Cuando se determina el grado tumoral se consideran  
50 muchos factores, incluyendo la estructura y el patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos usados para determinar el grado tumoral varían con cada tipo de cáncer. La gravedad también describe un grado histológico, también denominado diferenciación, que se refiere a cuánto se asemejan las células tumorales a células normales del mismo tipo tisular (véase Instituto Nacional del Cáncer, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)). Además, la gravedad describe un grado nuclear, que se refiere al tamaño y forma del núcleo en células tumorales, y el porcentaje de células tumorales que se dividen (véase Instituto Nacional del Cáncer, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).  
60

En otro aspecto de la invención, la gravedad describe el grado hasta el cual un tumor ha segregado factores de crecimiento, ha degradado la matriz extracelular, se ha vascularizado, ha perdido adhesión a tejidos yuxtapuestos, o se ha metastatizado. Además, la gravedad describe el número de localizaciones hacia las cuales se ha metastatizado un tumor primario. Finalmente, la gravedad incluye la dificultad de tratar tumores de tipos y localizaciones variables. Por ejemplo, los tumores inoperables, aquellos cánceres que tienen un mayor acceso a  
65

- 5 múltiples sistemas del cuerpo (tumores hematológicos e inmunológicos), y aquellos que son los más resistentes a tratamientos tradicionales son considerados muy graves. En estas situaciones, prolongar la esperanza de vida del sujeto y/o reducir el dolor, disminuir la proporción de células cancerosas o restringir las células a un sistema, y mejorar la fase del cáncer/grado tumoral/grado histológico/grado nuclear se consideran aliviar un signo o síntoma del cáncer.
- 10 Según se usa en la presente, el término “síntoma” se define como una indicación de enfermedad, mal, lesión, o que algo no va bien en el cuerpo. Los síntomas son sentidos o percibidos por el individuo que experimenta el síntoma, pero pueden no ser percibidos fácilmente por otros. Otros se definen como profesionales no sanitarios.
- 15 Según se usa en la presente, el término “signo” también se define como una indicación de que algo no va bien en el cuerpo. Pero los signos se definen como sucesos que pueden ser observados por un médico, enfermera, u otro profesional sanitario.
- 20 El cáncer es un grupo de enfermedades que pueden provocar casi cualquier signo o síntoma. Los signos y síntomas dependerán de dónde está el cáncer, del tamaño del cáncer, y de cuánto afecta a los órganos o estructuras cercanos. Si un cáncer se disemina (metastatiza), entonces los síntomas pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo.
- 25 A medida que un cáncer crece, comienza a presionar órganos, vasos sanguíneos, y nervios. Esta presión crea algunos de los signos y síntomas de cáncer. Si el cáncer está en un área crítica, tal como ciertas partes del cerebro, incluso el tumor más pequeño puede provocar síntomas tempranos.
- 30 Pero algunas veces los cánceres comienzan en lugares en los que no provocan ningún síntoma hasta que el cáncer ha crecido bastante. Por ejemplo, los cánceres del páncreas habitualmente no crecen suficientemente para ser sentidos fuera del cuerpo. Algunos cánceres pancreáticos no provocan síntomas hasta que comienzan a crecer alrededor de nervios cercanos (esto provoca dolor de espalda). Otros crecen alrededor del conducto biliar, que bloquea el flujo de bilis y conduce a un amarillamiento de la piel conocido como ictericia. Para cuando un cáncer pancreático provoca estos signos o síntomas, habitualmente ha alcanzado una fase avanzada.
- 35 Un cáncer también puede provocar síntomas tales como fiebre, fatiga, o pérdida de peso. Esto puede ser debido a que las células del cáncer gastan mucho del suministro de energía del cuerpo, o liberan sustancias que cambian el metabolismo corporal. O el cáncer puede hacer que el sistema inmune reaccione de manera que produzca estos síntomas.
- 40 Algunas veces, las células del cáncer liberan sustancias en el torrente sanguíneo que provocan síntomas que no se piensa habitualmente que resultan de cánceres. Por ejemplo, algunos cánceres del páncreas pueden liberar sustancias que provocan que se desarrollen coágulos de sangre en las venas de las piernas. Algunos cánceres de pulmón crean sustancias similares a hormonas que afectan a los niveles de calcio en sangre, afectando a nervios y músculos y provocando debilidad y mareo.
- 45 El cáncer presenta varios signos o síntomas generales que aparecen cuando está presente una variedad de subtipos de células de cáncer. La mayoría de personas con cáncer perderán peso en algún momento con su enfermedad. Una pérdida de peso inexplicada (no intencionada) de 4,53 kilos o más puede ser el primer signo de cáncer, particularmente cánceres del páncreas, estómago, esófago o pulmón.
- 50 La fiebre es muy común con el cáncer, pero se observa más a menudo en enfermedad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer tendrán fiebre en algún momento, especialmente si el cáncer o su tratamiento afecta al sistema inmune y hace más difícil que el cuerpo luche contra la infección. Menos a menudo, la fiebre puede ser un signo temprano de cáncer, tal como con leucemia o linfoma.
- 55 La fatiga puede ser un síntoma importante a medida que el cáncer avanza. Sin embargo, puede ocurrir tempranamente en cánceres tales como con leucemia, o si el cáncer está provocando una pérdida continua de sangre, como en algunos cánceres de colon o de estómago.
- 60 El dolor puede ser un síntoma temprano con algunos cánceres tales como cánceres de hueso o cáncer testicular. Pero muy a menudo el dolor es un síntoma de la enfermedad avanzada.
- 65 Junto con cánceres de la piel (véase la próxima sección), algunos cánceres internos pueden provocar signos de la piel que se pueden observar. Estos cambios incluyen el oscurecimiento (hiperpigmentación), amarillamiento (ictericia), o enrojecimiento (eritema) de la piel; prurito; o crecimiento excesivo del pelo.
- Como alternativa, o además, subtipos de cáncer presentan signos o síntomas específicos. Los cambios en los hábitos intestinales o en la función de la vejiga podrían indicar cáncer. El estreñimiento a largo plazo, la diarrea, o un cambio en el tamaño de las heces puede ser un signo de cáncer de colon. El dolor al orinar, la sangre en la orina, o un cambio en la función de la vejiga (tal como micción más frecuente o menos frecuente) podrían estar relacionados

con cáncer de vejiga o de próstata.

5 Los cambios en el estado de la piel o la aparición de un nuevo estado de la piel podrían indicar cáncer. Los cánceres de piel pueden sangrar y parecer úlceras que no se curan. Una úlcera de larga duración en la boca podría ser un cáncer oral, especialmente en pacientes que fuman, mastican tabaco, o beben alcohol frecuentemente. Las úlceras en el pene o vagina pueden ser signos de infección o de un cáncer temprano.

10 La hemorragia o flujo inusual podría indicar cáncer. La hemorragia inusual puede ocurrir en cáncer temprano o avanzado. La sangre en el esputo (flema) puede ser un signo de cáncer de pulmón. La sangre en las heces (o unas heces oscuras o negras) podría ser un signo de cáncer de colon o cáncer rectal. El cáncer del cuello uterino o del endometrio (forro del útero) puede provocar hemorragia vaginal. La sangre en la orina puede ser un signo de cáncer de vejiga o de riñón. Un flujo sangriento del pezón puede ser un signo de cáncer de mama.

15 Un engrosamiento o bulto en la mama o en otras partes del cuerpo podría indicar la presencia de un cáncer. Muchos cánceres se pueden sentir a través de la piel, mayoritariamente en la mama, testículo, ganglios linfáticos (glándulas), y los tejidos blandos del cuerpo. Un bulto o engrosamiento puede ser un signo temprano o tardío de cáncer. Cualquier bulto o engrosamiento podría ser indicativo de cáncer, especialmente si la formación es nueva o ha crecido en tamaño.

20 La indigestión o los problemas al tragar podrían indicar cáncer. Aunque estos síntomas tienen habitualmente otras causas, la indigestión o los problemas al tragar pueden ser un signo de cáncer del esófago, estómago, o faringe (garganta).

25 Cambios recientes en una verruga o lunar podrían ser indicativos de cáncer. Cualquier verruga, lunar, o peca que cambia de color, tamaño, o forma, o pierde sus fronteras definidas indica el desarrollo potencial de cáncer. Por ejemplo, la lesión de la piel puede ser un melanoma.

30 Una tos o ronquera persistente podría ser indicativa de cáncer. Una tos que no se va puede ser un signo de cáncer de pulmón. La ronquera puede ser un signo de cáncer de la laringe (caja de la voz) o de tiroides.

Aunque los signos y síntomas enunciados anteriormente son los más comunes observados con el cáncer, hay muchos otros que son menos comunes y no se enumeran aquí. Sin embargo, todos los signos y síntomas de cáncer reconocidos en la técnica están contemplados y englobados por la actual invención.

35 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción en el tamaño de un tumor. Una reducción en el tamaño de un tumor también se puede denominar como "regresión tumoral". En un aspecto, tras el tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en alrededor de 5% o más con respecto a su tamaño previo al tratamiento; el tamaño tumoral se reduce en alrededor de 10% o más; se reduce en alrededor de 20% o más; se reduce en alrededor de 30% o más; se reduce en alrededor de 40% o más; se reduce en alrededor de 50% o más; y se reduce en alrededor de más de 75% o más. El tamaño de un tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El tamaño de un tumor se puede medir como un diámetro del tumor.

45 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción en el volumen tumoral. En un aspecto, tras el tratamiento, el volumen tumoral se reduce en alrededor de 5% o más con respecto a su tamaño previo al tratamiento; el volumen tumoral se reduce en alrededor de 10% o más; se reduce en alrededor de 20% o más; se reduce en alrededor de 30% o más; se reduce en alrededor de 40% o más; se reduce en alrededor de 50% o más; y se reduce en alrededor de más de 75% o más. El volumen tumoral se puede medir por cualquier medio reproducible de medida.

50 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el número de tumores. En un aspecto, tras el tratamiento, el número de tumores se reduce en alrededor de 5% o más con respecto al número previo al tratamiento; el número de tumores se reduce en alrededor de 10% o más; se reduce en alrededor de 20% o más; se reduce en alrededor de 30% o más; se reduce en alrededor de 40% o más; se reduce en alrededor de 50% o más; y se reduce en más de alrededor de 75%. El número de tumores se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El número de tumores se puede medir contando los tumores visibles a simple vista o a un aumento específico. En un aspecto, el aumento específico es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

60 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. En un aspecto, tras el tratamiento, el número de lesiones metastásicas se reduce en alrededor de 5% o más con respecto al número previo al tratamiento; el número de lesiones metastásicas se reduce en alrededor de 10% o más; se reduce en alrededor de 20% o más; se reduce en alrededor de 30% o más; se reduce en alrededor de 40% o más; se reduce en alrededor de 50% o más; y se reduce en más de alrededor de 75%. El número de lesiones metastásicas se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El número de lesiones metastásicas se puede medir contando las lesiones metastásicas visibles a simple vista o a un aumento específico. En un aspecto, el aumento específico es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

65

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe portador solo. En un aspecto, el tiempo medio de supervivencia se incrementa en más de 30 días; en más de 60 días; en más de 90 días; y en más de 120 días. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras terminar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. En un aspecto, el tiempo medio de supervivencia se incrementa en más de 30 días; en más de 60 días; en más de 90 días; y en más de 120 días. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras terminar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo. En un aspecto, el tiempo medio de supervivencia se incrementa en más de 30 días; en más de 60 días; en más de 90 días; y en más de 120 días. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Un incremento en el tiempo medio de supervivencia de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración media de la supervivencia tras terminar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe portador solo. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo. En un aspecto, la tasa de mortalidad se disminuye en más de alrededor de 2%; en más de alrededor de 5%; en más de alrededor de 10%; y en más de alrededor de 25%. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados se puede medir por cualquier medio reproducible. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población el número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo tras el inicio del tratamiento con un compuesto activo. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población también se puede medir, por ejemplo, calculando para una población el número medio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo tras terminar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de crecimiento del tumor. En un aspecto, tras el tratamiento, la tasa de crecimiento del tumor se reduce en por lo menos alrededor de 5% con respecto al número previo al tratamiento; la tasa de crecimiento del tumor se reduce en por lo menos alrededor de 10%; se reduce en por lo menos alrededor de 20%; se reduce en por lo menos alrededor de 30%; se reduce en por lo menos alrededor de 40%; se reduce en por lo menos alrededor de 50%; se reduce en por lo menos alrededor de 50%; y se reduce en por lo menos alrededor de 75%. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir según un cambio en el diámetro del tumor por unidad de tiempo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el recrecimiento del tumor. En un aspecto, tras el tratamiento, el recrecimiento del tumor es menor que alrededor de 5%; el recrecimiento del tumor es menor que alrededor de 10%; menor que alrededor de 20%; menor que alrededor de 30%; menor que alrededor de 40%; menor que alrededor de 50%; menor que alrededor de 50%; y menor que alrededor de 75%. El recrecimiento del tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El recrecimiento del tumor se mide, por ejemplo, midiendo un incremento en el diámetro de un tumor tras una contracción previa del tumor que siguió al tratamiento. Una disminución en el recrecimiento del tumor está indicada mediante la imposibilidad de los tumores para volver a aparecer después de que el tratamiento se ha detenido.

El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción en la tasa de proliferación celular. En un aspecto, tras el tratamiento, la tasa de proliferación celular se reduce en por lo menos

alrededor de 5%; en por lo menos alrededor de 10%; en por lo menos alrededor de 20%; en por lo menos alrededor de 30%; en por lo menos alrededor de 40%; en por lo menos alrededor de 50%; y en por lo menos alrededor de 75%. La tasa de proliferación celular se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. La tasa de proliferación celular se mide, por ejemplo, midiendo el número de células que se dividen en una muestra tisular por unidad de tiempo.

El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción en la proporción de células proliferantes. En un aspecto, tras el tratamiento, la proporción de células proliferantes se reduce en por lo menos alrededor de 5%; en por lo menos alrededor de 10%; en por lo menos alrededor de 20%; en por lo menos alrededor de 30%; en por lo menos alrededor de 40%; en por lo menos alrededor de 50%; y en por lo menos 75%. La proporción de células proliferantes se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. En un aspecto, la proporción de células proliferantes se mide, por ejemplo, cuantificando el número de células que se dividen con respecto al número de células que no se dividen en una muestra tisular. La proporción de células proliferantes puede ser equivalente al índice mitótico.

El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución en el tamaño de un área o zona de proliferación celular. En un aspecto, tras el tratamiento, el tamaño de un área o zona de proliferación celular se reduce en por lo menos alrededor de 5% con respecto a su tamaño antes del tratamiento; se reduce en por lo menos alrededor de 10%; se reduce en por lo menos alrededor de 20%; se reduce en por lo menos alrededor de 30%; se reduce en por lo menos alrededor de 40%; se reduce en por lo menos alrededor de 50%; y se reduce en por lo menos alrededor de 75%. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir como un diámetro o anchura de un área o zona de proliferación celular.

El tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución en el número o proporción de células que tienen un aspecto o morfología anormal. En un aspecto, tras el tratamiento, el número de células que tienen una morfología normal se reduce en por lo menos alrededor de 5% con respecto a su tamaño antes del tratamiento; se reduce en por lo menos alrededor de 10%; se reduce en por lo menos alrededor de 20%; se reduce en por lo menos alrededor de 30%; se reduce en por lo menos alrededor de 40%; se reduce en por lo menos alrededor de 50%; y se reduce en por lo menos alrededor de 75%. Un aspecto o morfología celular anormal se puede medir por cualquier medio reproducible de medida. Una morfología celular anormal se puede medir mediante microscopía, por ejemplo usando un microscopio de cultivo tisular invertido. Una morfología celular anormal puede tomar la forma de pleiomorfismo nuclear.

Según se usa en la presente, el término "selectivamente" significa que tiende a ocurrir a una mayor frecuencia en una población que en otra población. Las poblaciones comparadas pueden ser poblaciones de células. En un aspecto, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, actúa selectivamente sobre un cáncer o célula precancerosa pero no sobre una célula normal. En un aspecto, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, actúa selectivamente para modular una diana molecular (por ejemplo, JAK3) pero no modula significativamente otra diana molecular (por ejemplo, JAK2). Los compuestos de la invención también se pueden usar para inhibir o activar selectivamente la actividad de una enzima, tal como una cinasa (por ejemplo, JAK3). En un aspecto, un suceso ocurre selectivamente en una población A con respecto a una población B si ocurre más de dos veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Un suceso ocurre selectivamente si ocurre más de cinco veces más frecuentemente en la población A. Un suceso ocurre selectivamente si ocurre más de diez veces más frecuentemente en la población A; más de cincuenta veces; más de 100 veces; y más de 1000 veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Por ejemplo, se afirmarí que la muerte celular ocurre selectivamente en células cancerosas si ocurre más de dos veces tan frecuentemente en células cancerosas según se compara con células normales.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede modular la actividad de una diana molecular (por ejemplo, JAK3). Modular se refiere a estimular o inhibir una actividad de una diana molecular. En un aspecto, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en por lo menos 10% con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero que carecen solamente de la presencia de dicho compuesto. En un aspecto, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en por lo menos 2 veces, por lo menos 5 veces, por lo menos 10 veces, por lo menos 20 veces, por lo menos 50 veces, por lo menos 100 veces, con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero que carecen solamente de la presencia de dicho compuesto. La actividad de una diana molecular se puede medir por cualquier medio reproducible. La actividad de una diana molecular se puede medir *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, la actividad de una diana molecular se puede medir *in vitro* o *in vivo* mediante un ensayo de actividad enzimática.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato

del mismo, no modula significativamente la actividad de una diana molecular si la adición del compuesto no estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en más de 10% con respecto a la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones pero que carecen solamente de la presencia de dicho compuesto.

5 Según se usa en la presente, la expresión “selectivo de la isozima” significa inhibición o estimulación preferente de una primera isoforma de una enzima en comparación con una segunda isoforma de una enzima (por ejemplo, inhibición o estimulación preferente de una isozima alfa de cinasa en comparación con una isozima beta de cinasa).

10 Un cambio en la actividad enzimática causado por un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede medirse en los ensayos descritos. El cambio en la actividad enzimática puede caracterizarse por el cambio en el grado de fosforilación de ciertos sustratos. Según se usa aquí, “fosforilación” se refiere a la adición de grupos fosfato a un sustrato, incluyendo proteínas y moléculas orgánicas, y juega un papel importante en regular las actividades biológicas de las proteínas. En un aspecto, la fosforilación ensayada y medida incluye la adición de grupos fosfato a restos de tirosina. El sustrato puede ser un péptido o proteína.

15 En algunos ensayos, se emplean reactivos inmunológicos, por ejemplo anticuerpos y antígenos. La fluorescencia se puede utilizar en la medida de la actividad enzimática en algunos ensayos. Según se usa en la presente, “fluorescencia” se refiere a un proceso a través del cual una molécula emite un fotón como resultado de absorber un fotón entrante de mayor energía por la misma molécula. En los ejemplos se describen métodos específicos para evaluar la actividad biológica de un compuesto de la invención.

20 Activar se refiere a colocar una composición de materia (por ejemplo, proteína o ácido nucleico) en un estado adecuado para llevar a cabo una función biológica deseada. Una composición de materia capaz de ser activada también tiene un estado inactivado. Una composición de materia activada puede tener una función biológica inhibidora o estimulante, o ambas.

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

30 El tratamiento de cáncer o de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado la muerte celular, y la muerte celular da como resultado una disminución de por lo menos alrededor de 10% en el número de células en una población. En un aspecto, muerte celular significa una disminución de por lo menos alrededor de 20%; una disminución de por lo menos alrededor de 30%; una disminución de por lo menos alrededor de 40%; una disminución de por lo menos alrededor de 50%; una disminución de por lo menos alrededor de 75%. El número de células en una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un número de células en una población se puede medir mediante clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), microscopía de inmunofluorescencia y microscopía óptica. Los métodos para medir la muerte celular son como se muestran en Li et al., Proc Natl Acad Sci USA. 100(5): 2674-8, 2003. En un aspecto, la muerte celular se produce por apoptosis.

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

40 La puesta en contacto de una célula con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede inducir o activar selectivamente la muerte celular en células cancerosas. La administración a un sujeto que lo requiera de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede inducir o activar selectivamente la muerte celular en células cancerosas. La puesta en contacto de una célula con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede inducir selectivamente la muerte celular en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo celular. En un aspecto, la administración a un sujeto que lo requiera de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, induce selectivamente la muerte celular en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo celular.

45 Un experto en la técnica se puede dirigir a textos de referencia generales para descripciones detalladas de técnicas conocidas explicadas aquí o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3ª edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.;

Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición (1990). Por supuesto, estos textos también pueden citarse al obtener o usar un aspecto de la invención.

5 "Terapia de combinación" (o "co-terapia") incluye la administración de un compuesto de la invención y por lo menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto  
10 beneficioso a partir de la co-acción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no está limitado a, co-acción farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo típicamente durante  
un período de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación  
seleccionada). "Terapia de combinación" puede, pero generalmente no está destinada a abarcar la administración de  
dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que incidental y  
arbitrariamente dan como resultado las combinaciones de la presente invención.

15 "Terapia de combinación" está destinada abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de una manera  
secuencial, es decir, en el que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la  
administración de estos agentes terapéuticos, o por lo menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera  
sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea puede lograrse, por ejemplo, al  
20 administrar al sujeto una sola cápsula que tenga una relación fija de cada agente terapéutico o en varias cápsulas  
individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea  
de cada agente terapéutico puede llevarse a cabo mediante cualquier ruta adecuada incluyendo, pero no limitada a,  
rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares, y absorción directa a través de tejidos de membrana mucosa.  
Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma ruta o por rutas diferentes. Por ejemplo, un primer  
25 agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa mientras que los  
demás agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse oralmente. Como alternativa, por ejemplo,  
todos los agentes terapéuticos pueden administrarse oralmente, o todos los agentes terapéuticos pueden  
administrarse por inyección intravenosa. La secuencia en la cual los agentes terapéuticos se administran no es  
estrechamente crítica.

30 "Terapia de combinación" abarca también la administración de los agentes terapéuticos como los descritos  
anteriormente en combinación con otros ingredientes biológicamente activos y/o terapias sin fármacos (por ejemplo,  
cirugía, inmunoterapia o tratamiento con radiación). Cuando la terapia de combinación comprende un tratamiento sin  
fármacos, el tratamiento sin fármacos puede llevarse a cabo en cualquier momento adecuado siempre y cuando se  
logre un efecto beneficioso a partir de la coacción de la combinación de los agentes terapéuticos y tratamiento sin  
35 fármaco. Por ejemplo, en casos adecuados, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento sin fármaco se  
retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez por días o incluso semanas.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, análogo o derivado  
del mismo, puede administrarse en combinación con un segundo agente anticáncer. El segundo agente anticáncer  
40 (también denominado un agente anti-neoplásico o agente anti-proliferativo) puede ser un agente que module el  
metabolismo del cáncer, un agente alquilante; un antibiótico; un anti-metabolito; un agente desintoxicante; un  
interferón; un anticuerpo policlonal o monoclonal; un inhibidor de EGFR; un inhibidor de HER2; un inhibidor de  
histona desacetilasa; una hormona; un inhibidor mitótico; un inhibidor de MTOR; un inhibidor de varias cinasas;  
un inhibidor de serina/treonina cinasa; inhibidores de tirosina cinasa; un inhibidor de VEGF/VEGFR; un taxano o  
45 derivado de taxano; un inhibidor de aromataasa, una antraciclina, un fármaco dirigido a microtúbulos, un fármaco de  
veneno de topoisomerasa, un inhibidor de una diana molecular o enzima (por ejemplo, un inhibidor de cinasa), un  
fármaco análogo de citidina o cualquier agente quimioterapéutico, antineoplásico o antiproliferativo listado en  
[www.cancer.org/docroot/cdg/cdg\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp).

50 Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no están limitados a, ciclofosfamida (Cytoxan; Neosar); clorambucilo  
(Leukeran); melfalano (Alkeran); carmustina (BiCNU); busulfano (Busulfex); lomustina (CeeNU); dacarbazina (DTIC-  
Dome); oxaliplatino (Eloxatin); carmustina (Gliadel); ifosfamida (Ifex); mecloretamina (Mustargen); busulfano  
(Myleran); carboplatino (Paraplatin); cisplatino (CDDP; Platino); temozolomida (Temodar); tiotepa (Thioplex);  
bendamustina (Treanda); o estreptozaocina (Zanosar).

55 Ejemplos de antibióticos incluyen, pero no están limitados a, doxorubicina (Adryamicin); doxorubicina liposómica  
(Doxil); mitoxantrona (Novantrone); bleomicina (Blenoxane); daunorrubicina (Cerubidine); daunorrubicina liposómica  
(DaunoXome); dactinomomicina (Cosmegen); epirubicina (Ellence); idarrubicina (Idamycin); plicamicina (Mithracin);  
mitomicina (Mutamycin); pentostatina (Nipent); o valrubicina (Valstar).

60 Ejemplos de anti-metabolitos incluyen, pero no están limitados a, fluorouracilo (Aduvicol); capecitabina (Xeloda);  
hidroxiurea (Hydrea); mercaptopurina (Purinethol); pemetrexed (Alimta); fludarabina (Fludara); nelarabina (Arranon);  
cladribina (Cladribine Novaplus); clofarabina (Clolar); citarabina (Cytosar-U); decitabina (Dacogen); citarabina  
liposomal (DepoCyt); hidroxiurea (Droxia); pralatrexato (Folotyn); floxuridina (FUDR); gemcitabina (Gemzar);  
65 cladribina (Leustatin); fludarabina (Oforta); metotrexato (MTX; Rheumatrex); metotrexato (Trexall); tioguanina  
(Tabloid); TS-1 o citarabina (Tarabina PFS).

Ejemplos de agentes desintoxicantes incluyen, pero no están limitados a, amifostina (Ethyol) o mesna (Mesnex).

5 Ejemplos de interferones incluyen, pero no están limitados a, interferón alfa-2b (Intron A) o interferón alfa-2a (Roferon-A).

10 Ejemplos de anticuerpos policlonales o monoclonales incluyen, pero no están limitados a, trastuzumab (Herceptin); ofatumumab (Arzerra); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); tositumomab/yodo<sup>131</sup> tositumomab (Bexxar); alemtuzumab (Campath); ibritumomab (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin); gemtuzumab (Mylotarg); eculizumab (Soliris) ordenosumab.

15 Ejemplos de inhibidores de EGFR incluyen, pero no están limitados a, gefitinib (Iressa); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); erlotinib (Tarceva); panitumumab (Vectibix); PKI-166; canertinib (CI-1033); matuzumab (Emd7200) o EKB-569.

Ejemplos de inhibidores de HER2 incluyen, pero no están limitados a, trastuzumab (Herceptin); lapatinib (Tykerb) o AC-480.

20 Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, pero no están limitados a, vorinostat (Zolinza).

25 Ejemplos de hormonas incluyen, pero no están limitadas a, tamoxifeno (Soltamox; Nolvadex); raloxifeno (Evista); megestrol (Megace); leuprolida (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); fulvestrant (Faslodex); letrozol (Femara); triptorelina (Trelstar LA; Trelstar Depot); exemestano (Aromasin); goserelina (Zoladex); bicalutamida (Casodex); anastrozol (Arimidex); fluoximesterona (Androxy; Halotestin); medroxiprogesterona (Provera; Depo-Provera); estramustina (Emcyt); flutamida (Eulexin); toremifeno (Fareston); degarelix (Firmagon); nilutamida (Nilandron); abarelix (Plenaxis); o testolactona (Teslac).

30 Ejemplos de inhibidores mitóticos incluyen, pero no están limitados a, paclitaxel (Taxol; Onxol; Abraxane); docetaxel (Taxotere); vincristina (Oncovin; Vincasar PFS); vinblastina (Velban); etopósido (Toposar; Etopophos; VePesid); tenipósido (Vumon); ixabepilona (Ixempra); nocodazol; epotilona; vinorelbina (Navelbina); camptotecina (CPT); irinotecán (Campotar); topotecán (Hycamtin); amsacrina o lamelarina D (LAM-D).

35 Ejemplos de inhibidores de MTOR incluyen, pero no están limitados a, everolimus (Afinitor) o temsirolimus (Torisel); rapamune, ridaforolimus; o AP23573.

Ejemplos de inhibidores de varias cinasas incluyen, pero no están limitados a, sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); BIBW 2992; E7080; Zd6474; PKC-412; motesanib; o AP24534.

40 Ejemplos de inhibidores de serina/treonina cinasas incluyen, pero no están limitados a, ruboxiestaurina; hidrocloreto de erilo/easudilo; flavopiridol; seliciclib (CYC202; Roscovitine); SNS-032 (BMS-387032); Pkc412; briostatina; KAI-9803; SF1126; VX-680; Azd1152; Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347 o PD 332991.

45 Ejemplos de inhibidores de tirosina cinasas incluyen, pero no están limitados a, erlotinib (Tarceva); gefitinib (Iressa); imatinib (Gleevec); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); trastuzumab (Herceptin); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); everolimus (Afinitor); alemtuzumab (Campath); gemtuzumab (Mylotarg); tensirolimus (Torisel); pazopanib (Votrient); dasatinib (Sprycel); nilotinib (Tasigna); vatalinib (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; o AMG888.

50 Ejemplos de inhibidores de VEGF/VEGFR incluyen, pero no están limitados a, bevacizumab (Avastin); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); ranibizumab; pegaptanib; o vandetinib.

55 Ejemplos de fármacos que actúan sobre los microtúbulos incluyen, pero no están limitados a, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilona y navelbina.

Ejemplos de fármacos de veneno de topoisomerasas incluyen, pero no están limitados a, tenipósido, etopósido, adriamicina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomicina, mitoxantona, ansacrina, epirubicina e idarrubicina.

60 Ejemplos de taxanos o derivados de taxano incluyen, pero no están limitados a, paclitaxel y docetaxol.

65 Ejemplos de agentes quimioterapéuticos, anti-neoplásicos y anti-proliferativos generales incluyen, pero no están limitados a, altretamina (Hexalen); isotretinoína (Accutane; Ammesteem; Claravis; Sotret); tretinoína (Vesanoid); azacitidina (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginasa (Elspar); levamisol (Ergamisol); mitotano (Lysodren); procarbazona (Matulane); pegaspargasa (Oncaspar); denileucina difitox (Ontak); porfímero (Photofrin); aldesleucina (Proleukin); lenalidomida (Revlimid); bexaroteno (Targretin); talidomida (Thalomid); temsirolimus (Torisel); trióxido de

arsénico (Trisenox); verteporfina (Visudyne); mimosina (Leucenol); (tegafur 1M-5-cloro-2,4-dihidroxiimidina 0,4 M-oxonato de potasio 1M) o lovastatina.

En otro aspecto, el segundo agente quimioterapéutico puede ser una citocina tal como G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). En otro aspecto, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, puede administrarse en combinación con terapia de radiación. La terapia de radiación también se puede administrar en combinación con un compuesto de la invención y otro agente quimioterapéutico descrito en la presente como parte de una terapia de varios agentes. En todavía otro aspecto, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo, se puede administrar en combinación con combinaciones de quimioterapia estándar tales como, pero no restringidas a, CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo), AC (adriamicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirrubina y ciclofosfamida), ACT o ATC (adriamicina, ciclofosfamida, y paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitabina), cisplatino (CDDP), carboplatino, TS-1 (tegafur, gimestat y otestat potásico a una relación molar de 1:0,4:1), camptotecina-11 (CPT-11, irinotecán o Camptosar™) o CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).

En un aspecto, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo, puede administrarse con un inhibidor de una enzima, tal como una cinasa receptora o no receptora. Las cinasas receptoras o no receptoras de la invención son, por ejemplo tirosina cinasas o serina/treonina cinasas. Los inhibidores de cinasas de la invención son moléculas pequeñas, ácidos polinucleicos, polipéptidos o anticuerpos.

Ejemplos de inhibidores de cinasas incluyen, pero no están limitados a, Bevacizumab (que actúa sobre VEGF), BIBW 2992 (que actúa sobre EGFR y Erb2), Cetuximab/Erbix (que actúa sobre Erb1), Imatinib/Gleevec (que actúa sobre Bcr-Abl), Trastuzumab (que actúa sobre Erb2), Gefitinib/Iressa (que actúa sobre EGFR), Ranibizumab (que actúa sobre VEGF), Pegaptanib (que actúa sobre VEGF), Erlotinib/Tarceva (que actúa sobre Erb1), Nilotinib (que actúa sobre Bcr-Abl), Lapatinib (que actúa sobre Erb1 y Erb2/Her2), ditosilato de GW-572016/lapatinib (que actúa sobre HER2/Erb2), Panitumumab/Vectibix (que actúa sobre EGFR), Vandetinib (que actúa sobre RET/VEGFR), E7080 (múltiples dianas, incluyendo RET y VEGFR), Herceptina (que actúa sobre HER2/Erb2), PKI-166 (que actúa sobre EGFR), Canertinib/CI-1033 (que actúa sobre EGFR), Sunitinib/SU-11464/Sutent (que actúa sobre EGFR y FLT3), Matuzumab/Emd7200 (que actúa sobre EGFR), EKB-569 (que actúa sobre EGFR), Zd6474 (que actúa sobre EGFR y VEGFR), PKC-412 (que actúa sobre VEGFR y FLT3), Vatalanib/Ptk787/ZK222584 (que actúa sobre VEGFR), CEP-701 (que actúa sobre FLT3), SU5614 (que actúa sobre FLT3), MLN518 (que actúa sobre FLT3), XL999 (que actúa sobre FLT3), VX-322 (que actúa sobre FLT3), Azd0530 (que actúa sobre SRC), BMS-354825 (que actúa sobre SRC), SKI-606 (que actúa sobre SRC), CP-690 (que actúa sobre JAK), AG-490 (que actúa sobre JAK), WHI-P154 (que actúa sobre JAK), WHI-P 131 (que actúa sobre JAK), sorafenib/Nexavar (que actúa sobre RAF cinasa, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, KIT, FLT-3, y RET), Dasatinib/Sprycel (BCR/ABL y Src), AC-220 (que actúa sobre Flt3), AC-480 (actúa sobre todas las proteínas HER, "panHER"), difosfato de Motesanib (que actúa sobre VEGF1-3, PDGFR, y c-kit), Denosumab (que actúa sobre RANKL, inhibidores de SRC), AMG888 (que actúa sobre HER3), y AP24534 (múltiples dianas, incluyendo Flt3).

Ejemplos de inhibidores de serina/treonina cinasas incluyen, pero no están limitados a, Rapamune (que actúa sobre mTOR/FRAP1), Deforolimus (que actúa sobre mTOR), Certican/Everolimus (que actúa sobre mTOR/FRAP1), AP23573 (que actúa sobre mTOR/FRAP1), hidrocloreto de Erlotinib/Fasudilo (que actúa sobre RHO), Flavopiridol (que actúa sobre CDK), Seliciclib/CYC202/Roscovitina (que actúa sobre CDK), SNS-032/BMS-387032 (que actúa sobre CDK), Ruboxistaurina (que actúa sobre PKC), Pkc412 (que actúa sobre PKC), Briostatina (que actúa sobre PKC), KAI-9803 (que actúa sobre PKC), SF1126 (que actúa sobre PI3K), VX-680 (que actúa sobre Aurora cinasa), Azd1152 (que actúa sobre Aurora cinasa), Arry-142886/AZD-6244 (que actúa sobre MAP/MEK), SCIO-469 (que actúa sobre MAP/MEK), GW681323 (que actúa sobre MAP/MEK), CC-401 (que actúa sobre JNK), CEP-1347 (que actúa sobre JNK), y PD 332991 (que actúa sobre CDK).

A lo largo de la descripción, cuando las composiciones se describen por tener, incluir, o comprender componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes citados. De forma similar, cuando se describe que los métodos o procedimientos tienen, incluyen, o comprenden etapas de procedimiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento citadas. Además, se debería de entender que el orden de las etapas o el orden para llevar a cabo ciertas acciones es inmaterial en tanto que la invención siga siendo operable. Además, dos o más etapas o acciones se pueden llevar a cabo simultáneamente.

En un aspecto, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra oralmente, nasalmente, transdérmicamente, pulmonarmente, mediante inhalación, bucalmente, sublingualmente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, rectalmente, intrapleuralmente, intratecalmente, y parenteralmente. En algunas realizaciones, un compuesto se administra oralmente. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

El régimen de dosificación que utiliza un compuesto de la invención se selecciona según una variedad de factores,

incluyendo el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario de pericia normal puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la afección.

5 En Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995), se pueden encontrar técnicas para la formulación y administración de un compuesto de la invención. En un aspecto, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y disoluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosis deseada en el intervalo descrito en la presente.

15 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se prepara para administración oral, en el que un compuesto de la invención o una sal del mismo se combina con un portador o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, pastillas,, polvos, jarabes, disoluciones, suspensiones y similares.

20 Los comprimidos, pastillas, cápsulas y similares contienen alrededor de 1 a alrededor de 99 por ciento en peso del ingrediente activo y un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y/o un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa, sacarina, xilitol y similares. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, comúnmente contiene, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

25 En algunas realizaciones, están presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los comprimidos son recubiertos con goma laca, azúcar o con ambos. En algunas realizaciones, un jarabe o elixir contiene, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como sabor de cereza o naranja, y similares.

30 Para algunas realizaciones relacionadas con la administración parenteral, un compuesto de la invención puede combinarse con medios acuosos u orgánicos estériles para formar disoluciones o suspensiones inyectables. En algunas realizaciones, las composiciones inyectables son disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas. Las composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, y promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezclamiento, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor de 0,1 a 75%, en otra realización, las composiciones contienen alrededor de 1 a 50% del ingrediente activo.

40 Por ejemplo, las disoluciones inyectables se producen usando disolventes tales como aceite de sésamo o cacahuete o propilenglicol acuoso, así como disoluciones acuosas de sales farmacéuticamente aceptables hidrosolubles de un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, las dispersiones se preparan en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento en uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Las expresiones "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", según se usan en la presente, significan modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, normalmente por inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal e intraesternal.

50 Para administración rectal, las composiciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, preparaciones tópicas, supositorios o enemas. Los supositorios se preparan adecuadamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica, y/o amortiguadores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezclamiento, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen alrededor de 0,1 a 75%, en otra realización, las composiciones contienen alrededor de 1 a 50% del ingrediente activo.

60 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se formula para suministrar el agente activo por administración pulmonar, por ejemplo administración de una formulación en aerosol que contiene el agente activo, desde por ejemplo un aspersor de bomba manual, nebulizador o inhalador de dosis medida presurizado. En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas de este tipo también incluyen otros agentes, tales como agentes antiestáticos, para mantener los compuestos de la invención como aerosoles efectivos.

65

Un dispositivo de suministro de fármaco para suministrar aerosoles comprende una lata para aerosol adecuada con una válvula dosificadora que contiene una formulación en aerosol farmacéutica como la descrita y un alojamiento de accionador adaptado para contener la lata y permitir el suministro de fármaco. La lata en el dispositivo de suministro de fármaco tiene un espacio superior que representa más de alrededor de 15% del volumen total de la lata. Comúnmente, el polímero destinado para administración pulmonar es disuelto, suspendido o emulsionado en una mezcla de un disolvente, tensioactivo y propelente. La mezcla se mantiene bajo presión en una lata que ha sido sellada con una válvula dosificadora.

Para administración nasal, se puede usar un portador sólido o líquido. El portador sólido incluye un polvo grueso que tiene un tamaño de partículas en la escala de, por ejemplo alrededor de 20 a alrededor de 500 micrómetros, y esta formulación se administra por inhalación rápida a través de los conductos nasales. En algunas realizaciones en el que el portador líquido es usado, la formulación se administra como una pulverización nasal o gotas e incluye disoluciones aceitosas o acuosas de los ingredientes activos.

También se contemplan formulaciones que son formas de dosificación de dispersión rápida, conocidas también como formas de "dosis instantánea". En particular, algunas realizaciones de la presente invención se formulan como composiciones que liberan sus ingredientes activos dentro de un corto período de tiempo, por ejemplo típicamente menos de alrededor de cinco minutos. En otra realización, menos de alrededor de noventa segundos, en otra realización, menos de alrededor de 30 segundos, y en otra realización, en menos de alrededor de diez o quince segundos. Estas formulaciones son adecuadas para su administración a un sujeto por medio de una variedad de rutas, por ejemplo por inserción en una cavidad del cuerpo o aplicación a una superficie corporal húmeda o herida abierta.

Típicamente, una "dosis instantánea" es una forma de dosificación sólida que se administra oralmente, la cual se dispersa rápidamente en la boca, y por consiguiente no requiere de gran esfuerzo para tragar y permite que el compuesto sea rápidamente ingerido y absorbido a través de las membranas de la mucosa oral. En algunas realizaciones, las formas de dosificación de dispersión rápida adecuadas también se usan en otras aplicaciones, incluyendo el tratamiento de heridas y otros ataques corporales y estados enfermos en los cuales la liberación del medicamento por humedad suministrada externamente no sea posible.

Las formas de "dosis instantánea" se conocen en la técnica; véase, por ejemplo, formas de dosis efervescentes y recubrimientos de liberación rápida de micropartículas insolubles en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 5.578.322 y 5.607.697; espumas liofilizadas y líquidos en patentes U.S. n<sup>os</sup> 4.642.903 y 5.631.023; centrifugación en fundido de formas de dosificación en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 4.855.326, 5.380.473 y 5.518.730; fabricación en forma libre y sólida en la patente de U.S. n<sup>o</sup> 6.471.992; matriz portadora a base de sacáridos y un aglutinante líquido en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 5.587.172, 5.616.344, 6.277.406 y 5.622.719; y otras formas conocidas en la técnica.

Un compuesto de la invención se formula también como formulaciones de "liberación pulsada", en las cuales el compuesto se libera de las composiciones farmacéuticas en una serie de liberaciones (es decir, pulsos). Un compuesto de la invención también se formula como formulaciones de "liberación prolongada" en las cuales el compuesto se libera continuamente de la composición farmacéutica durante un período prolongado.

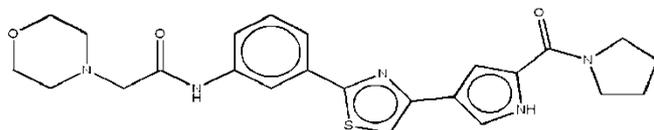
También se contemplan formulaciones, por ejemplo formulaciones líquidas, que incluyen agentes encapsulantes o solvatantes cíclicos o acíclicos, por ejemplo ciclodextrinas, poliéteres o polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa), o en otra realización, derivados de  $\beta$ -ciclodextrina polianiónicos con un grupo de sal sulfonato de sodio separado de la cavidad lipófila por un grupo espaciador de éter alquílico o polisacáridos. En algunas realizaciones, el agente es metilcelulosa. En otra realización, el agente es un derivado de  $\beta$ -ciclodextrina polianiónico con una sal de sulfonato de sodio separada de la cavidad lipófila por un grupo espaciador de éter butílico, por ejemplo CAPTISOL® (CyDex Pharmaceuticals Inc., Lenexa, KS). Un experto en la técnica puede evaluar las relaciones adecuadas de formulación de agente/compuesto al preparar una disolución del agente en agua, por ejemplo una disolución al 40% en peso; preparando diluciones en serie, por ejemplo para obtener disoluciones de 20%, 10, 5%, 2,5%, 0% (control), y similares; añadiendo un exceso (en comparación con la cantidad que se puede solubilizar por el agente) del compuesto; mezclando bajo condiciones adecuadas, por ejemplo calentamiento, agitación, sonicación y similares; centrifugando o filtrando las mezclas resultantes para obtener disoluciones transparentes; y analizando las disoluciones para determinar la concentración del compuesto.

Todas las publicaciones y documentos de patente citados en la presente se incorporan aquí como referencia como si cada una de estas publicaciones o documentos se indicasen específica e individualmente para ser incorporadas en la presente como referencia. La cita de publicaciones y documentos de patente no se propone como una admisión de que cualquiera es técnica anterior pertinente, ni constituye ninguna admisión en cuanto a los contenidos o fecha de los mismos. Habiéndose descrito ahora la invención a modo de descripción escrita, aquellos expertos en la técnica reconocerán que la invención puede llevarse a la práctica en una variedad de realizaciones y que la anterior descripción y los siguientes ejemplos son para fines ilustrativos y no limitativos de las reivindicaciones que siguen.

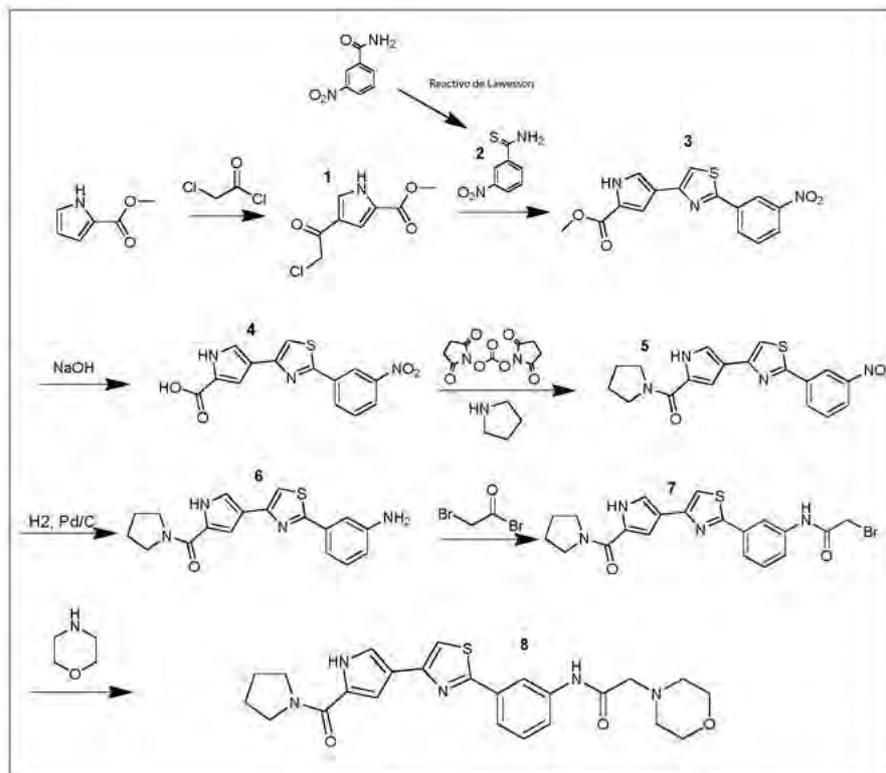
**EJEMPLOS de la síntesis.**

**Ejemplo 1: Síntesis de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida:**

5 La 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Fórmula VI-1) se sintetizó como sigue:



Fórmula VI-1



Esquema 9

10

Reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	13,33 g	100
Cloruro de cloroacetilo	113	7,95 ml	100
DCM	---	100 ml	---

Síntesis de 1

15

Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo en DCM (30 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> y cloruro de cloroacetilo en DCM (70 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Después de 2 horas, el análisis mediante HPLC mostró 90% de conversión, y se añadieron 25 mmoles adicionales del complejo a fin de terminar la reacción. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en 100 ml de agua y hielo picado y se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se recogió, y el producto (parcialmente como un precipitado) se extrajo varias veces con bastante DCM. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron, produciendo un producto sólido blanco (6,85 g, 68% de rendimiento).

25

Reactivo - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-nitrobenzamida	166,13	1,66 g	10
4-(2-cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	3,02 g	15
Acetato de sodio	82	2,4 g	30
Acido acético		20 ml	

Síntesis de 2

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (150 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente dando como resultado cristales amarillos (1,4 g, 77% de rendimiento).

Reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-nitrobenzotioamida	182,2	2,73 g	15
Reactivo de Lawesson	404	4,04 g	10
NaHCO <sub>3</sub>	84	1 g	12
1,2 Dimetoxietano		60 ml	
THF	---	30 ml	---

Síntesis de 3

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 6-8 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recogió en DCM y agua. La fase orgánica se recogió, y el producto se extrajo con bastante DCM (debido a su baja solubilidad). La fase orgánica se evaporó produciendo 3,4 g (69%) de sólido verde.

Reactivo - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	3,3 g	10
NaOH	40	1,6 g	40
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Síntesis de 4

30 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un polvo amarillo verdoso (2,9 g, 92% de rendimiento).

Reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	2,33 g	7,4
carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	1,9 g	7,4
Acetonitrilo		100 ml	
Trietilamina	101	3 ml	22
pirrolidina	71,12	0,63 ml	7,5

Síntesis de 5:

40 Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido y del agente activante en acetonitrilo, dando como resultado una disolución transparente. Los componentes se agitaron a temperatura ambiente, y la formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Después, se añadió pirrolidina, y se observó formación inmediata de la amida. Se añadieron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El disolvente se eliminó entonces a presión reducida, se añadió cloroformo, y la mezcla se lavó tres veces con

disolución saturada de bicarbonato. El disolvente orgánico se evaporó produciendo un polvo verde (2 g, 73%).

Reactivo - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	2 g	5,4
Pd/C			
THF	---	50 ml	---

5

Síntesis de 6:

El nitrocompuesto de partida se disolvió en THF. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,8 g, rendimiento cuantitativo).

10

Reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,43	1,8 g	5,3
Cloruro de cloroacetilo	113	0,46 ml	5,83
Trietilamina	101	2,2 ml	16
morfolina	87,12	1,3 ml	15
Trietilamina*	101	2,1 ml	15
THF		80 ml	
*Síntesis de 8			

15 Síntesis de 7:

Una disolución de cloruro de cloroacetilo en THF (30 ml) se añadió gota a gota al material de partida en una disolución de anilina y trietilamina en THF (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

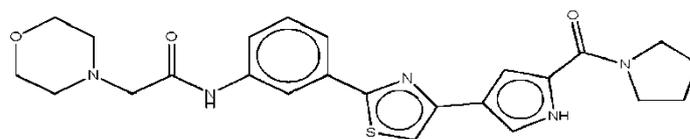
20

Síntesis de 8:

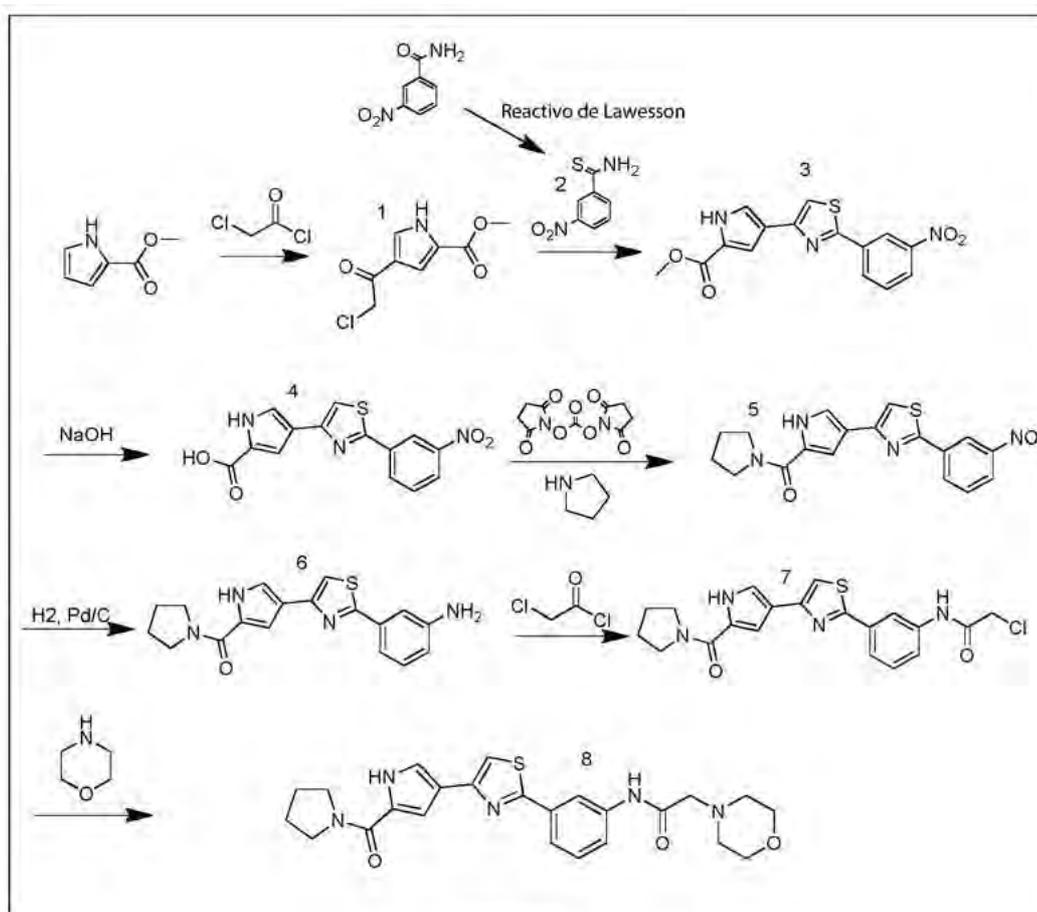
Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se agitó durante 2-3 horas. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc hirviendo y se lavó con disolución saturada de bicarbonato, la fase orgánica se evaporó produciendo un sólido naranja (1,5 g, 90% de pureza), que se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de PE-THF), produciendo 280 mg (11,1%) de producto puro.

25

30 Como alternativa, 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Fórmula VI) se sintetizó como sigue:



Fórmula VI-1



Esquema 9A

Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

5

Procedimiento

Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

15

Tabla de reactivo - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF (2:1). La reacción

20

se agitó a 50°C durante 2 h y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

5

Tabla de reactivo - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

10

Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt, y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

15

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

20

Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O (2:1). La mezcla de reacción se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un polvo amarillo verdoso (5,8 g, 92% de rendimiento).

25

Tabla de reactivo - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,15 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	2,56 g	10
Acetonitrilo-dioxano 1:1	---	200 ml	---
Trietilamina	101	4,15 ml	22
Pirrolidina	71,12	1,25 ml	15

Procedimiento

30

Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido en una mezcla de acetonitrilo-dioxano, dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC, y se añadieron porciones pequeñas del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se añadieron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (70 ml) y se secó a vacío (2 g, 73%).

35

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

40

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	2 g	5,4
Pd/C	---	150 mg	---
THF	---	50 ml	---

Procedimiento

El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó

45

produciendo una espuma blanca (1,8 g, rendimiento cuantitativo).

#### Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,43	1,8 g	5,3
Cloruro de cloroacetilo	113	0,46 ml	5,83
Trietilamina	101	2,2 ml	16
Morfolina	87,12	1,3 ml	15
Trietilamina*	101	2,1 ml	15
THF		80 ml	
*Síntesis de 8			

5

#### Síntesis de 7

Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM (30 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. (Si es necesario, se añade otra porción de cloruro de cloroacetilo). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

10

#### Síntesis de 8

Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2-3 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, se añadió norit, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo oleoso se cristalizó en EtOH (2 g, 80%). HPLC - 99% de pureza. LCMS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 465,58, encontrado 466,56 (MH<sup>+</sup>).

20

#### Ejemplo 2A: Ensayos de actividad enzimática de JAK3

La inhibición de JAK3 en DMSO al 1% mediante varios compuestos se determinó usando el Z'-LYTE<sup>®</sup> Biochemical Kinase Assay (Invitrogen, Madison, WI). Los ensayos se llevaron a cabo según los protocolos del fabricante, excepto que antes de la reacción de cinasa se preincubaron durante 2 horas a 4°C, a fin de ser capaces de evaluar la inhibición dependiente del tiempo.

25

Además del compuesto, cada 10 µl de reacción de cinasa JAK3 contenía 0,43-1,89 ng de JAK3 y sustrato peptídico 2 µM en HEPES 50 mM (pH 7,5), 0,01% de BRIJ-35, MgCl<sub>2</sub> 10 mM y EGTA 1 mM. La reacción de cinasa se dejó transcurrir durante 1 hora. La K<sub>i</sub> para la célula con actividad de JAK3 libre (2 h de preincubación a 4°C) de compuestos de la invención se presenta más abajo en la Tabla 1 (3ª columna). El dato se presenta en el que la letra "A" significa que el compuesto tiene K<sub>i</sub> entre 0,0000001 µM ≤ 1 µM, la letra "B" significa que el compuesto tiene una K<sub>i</sub> entre 1,1 µM ≤ 10 µM, la letra "C" significa que el compuesto tiene una K<sub>i</sub> > 10 µM.

30

En la Tabla 1 (4ª columna) también se presenta más abajo la IC<sub>50</sub> para la inhibición de la ruta de JAK3 a base de células para compuestos de la invención. La IC<sub>50</sub> para la inhibición de la ruta de JAK3 a base de células para compuestos de la invención se determinó según lo siguiente: células STAT6-bla RA1 se descongelaron y se resuspendieron en Medio de Ensayo (OPTI-MEM, 0,5% de FBS dializado, NEAA 0,1 mM, piruvato de sodio 1 mM, Pen/Strep 100 U/ml/100 µg/ml, y CD40L 550 ng/ml) hasta una concentración de 781.250 células/ml. Se añadieron 32 µl de la suspensión celular (25.000 células) a cada pocillo de una placa de ensayo tratada con TC de 384 pocillos. Las células en el Medio de Ensayo se incubaron durante 16-24 horas en la placa a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 4 µl de una dilución en serie 10X de un compuesto de la invención a pocillos apropiados de la placa, y se preincubaron a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada con células durante 30 minutos. A los pocillos que contienen el compuesto de la invención se añadieron 4 µl de activador de control IL-4 10X a la concentración EC<sub>80</sub> predeterminada. La placa se incubó durante 5 horas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 8 µl de Disolución de Carga de Sustrato 1 µM a cada pocillo, y la placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se leyó en un lector de placas de fluorescencia.

40

45

El dato se presenta en el que la letra "E" significa que el compuesto tiene una IC<sub>50</sub> entre 0,0000001 µM ≤ 0,1 µM, la letra "F" significa que el compuesto tiene una IC<sub>50</sub> entre 0,11 µM ≤ 1,0 µM, la letra "G" significa que el compuesto tiene una IC<sub>50</sub> entre 1,1 µM ≤ 10 µM, y la letra "H" significa que el compuesto tiene una IC<sub>50</sub> de > 10µM.

50

Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos se pueden evaluar frente a otras tirosina cinasas, y que la presentación de datos es ilustrativa y de ningún modo pretende limitar el alcance de la presente invención. Los compuestos de la invención se pueden evaluar frente a un intervalo de tirosina cinasas, dependiendo de la actividad de comportamiento deseada a reunir. Además, las letras "A", "B", "C", "E", "F", "G", y "H" también son ilustrativas y de ningún modo pretenden limitar el alcance de la presente invención. Por ejemplo, el símbolo "C" no quiere indicar que

55

un compuesto carece necesariamente de actividad o utilidad, sino más bien que su valor  $K_i$  frente a la tirosina cinasa indicada es mayor que  $10 \mu\text{M}$ .

#### Ejemplo 2B: Ensayos de actividad de inhibición del receptor de células B NFAT-bla RA1

La inhibición del receptor de células B NFAT-bla RA1 (activado mediante anti-IgM humana de cabra, que estimula la ruta de señalización SYK) mediante varios compuestos se determinó usando el Protocolo de Cribado y Condiciones de Ensayo (Invitrogen, Madison, WI). Los ensayos se llevaron a cabo según los protocolos del fabricante. Para detalles, véase el Ejemplo 3, Protocolos Específicos de Líneas Celulares, actividad del receptor de células B en células Ramos.

En la Tabla 1 (6ª columna) más abajo se presenta la  $\text{IC}_{50}$  para la inhibición del receptor de células B NFAT-bla RA1 para compuestos de la invención.

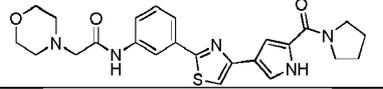
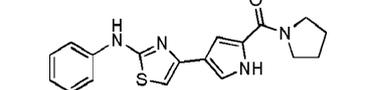
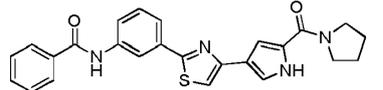
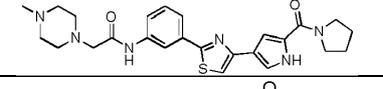
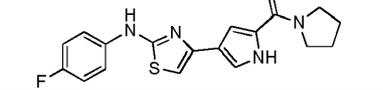
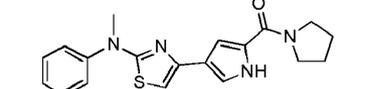
El dato se presenta en el que la letra "I" significa que el compuesto tiene una  $\text{IC}_{50}$  entre  $0,0000001 \mu\text{M} \leq 0,1 \mu\text{M}$ , la letra "J" significa que el compuesto tiene una  $\text{IC}_{50}$  entre  $0,11 \mu\text{M} \leq 1,0 \mu\text{M}$ , la letra "K" significa que el compuesto tiene una  $\text{IC}_{50}$  entre  $1,1 \mu\text{M} \leq 10 \mu\text{M}$ , y la letra "L" significa que el compuesto tiene una  $\text{IC}_{50}$  de  $> 10 \mu\text{M}$ . Las letras "I", "J", "K", y "L" son también ilustrativas y de ningún modo están destinadas a limitar el alcance de la presente invención.

#### Ejemplo 2C: Ensayos de actividad de inhibición de Interleucina 4/STAT6-STAT6-bla RA1

La inhibición de Interleucina 4/STAT6-STAT6-bla RA1 (activado por IL-4) mediante varios compuestos se determinó usando el Protocolo de Cribado y Condiciones de Ensayo (Invitrogen, Madison, WI). Los ensayos se llevaron a cabo según los protocolos del fabricante. Para detalles, Ejemplo 4, Protocolos Específicos de Líneas Celulares, actividad de STAT6 estimulada por IL-4 en células Ramos. En la Tabla 1 (7ª columna más abajo) se presenta la  $\text{IC}_{50}$  para la inhibición de Interleucina 4/STAT6-STAT6-bla RA1 por los compuestos de la invención.

El dato se presenta en el que la letra "M" significa que el compuesto tiene una  $\text{IC}_{50}$  entre  $0,0000001 \mu\text{M} \leq 0,1 \mu\text{M}$ , la letra "N" significa que el compuesto tiene una  $\text{IC}_{50}$  entre  $0,11 \mu\text{M} \leq 1,0 \mu\text{M}$ , la letra "O" significa que el compuesto tiene una  $\text{IC}_{50}$  entre  $1,1 \mu\text{M} \leq 10 \mu\text{M}$ , y la letra "P" significa que el compuesto tiene una  $\text{IC}_{50}$  de  $> 10 \mu\text{M}$ . Las letras "M", "N", "O", y "P" también son ilustrativas y de ningún modo pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Tabla 1

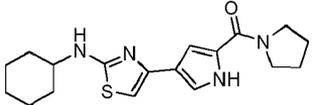
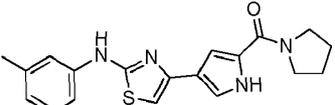
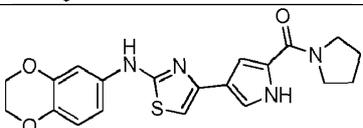
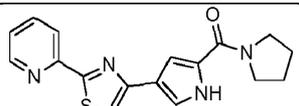
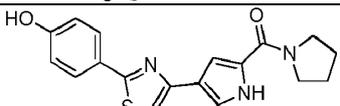
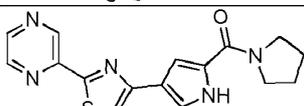
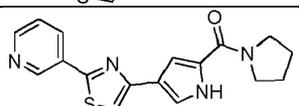
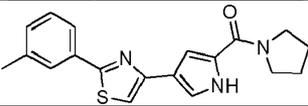
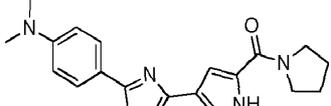
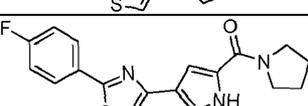
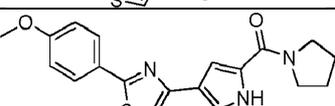
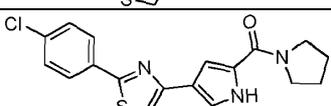
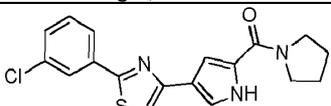
Nombre del compuesto	Estructura	Actividad de JAK3 libre de células (preincubación durante 2 h a $4^\circ\text{C}$ ) $K_i$	Inhibición de la ruta de JAK3 a base de células $\text{IC}_{50}$	% de inh. máx.	Estimulación mediante IL4 a base de células $\text{IC}_{50}$	Estimulación mediante IGM a base de células $\text{IC}_{50}$
7A		B	F	75	I	M
12A		A	F	81		
16A		C				
17A		C	F			
13A		A	F	78		
15A		C				

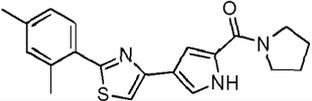
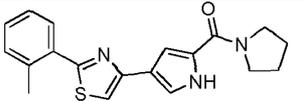
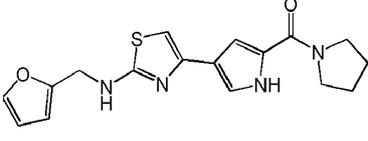
Nombre del compuesto	Estructura	Actividad de JAK3 libre de células (preincubación durante 2 h a 4 °C) $K_i$	Inhibición de la ruta de JAK3 a base de células $IC_{50}$	% de inh. máx.	Estimulación mediante IL4 a base de células $IC_{50}$	Estimulación mediante IGM a base de células $IC_{50}$
14A		B				
18A		B				
19A		B				
20A			F	80,22		
21A			F	84,41		
22A			F	100		
23A			G	75,10		
24A			G	74,68		
25A			H	#N/A		
26A			F	74,58		
27A			G	100		
28A			F	82,29		
29A			H	#N/A		
30A			G	98,15		

ES 2 585 244 T3

Nombre del compuesto	Estructura	Actividad de JAK3 libre de células (preincubación durante 2 h a (4 °C) $K_i$	Inhibición de la ruta de JAK3 a base de células $IC_{50}$	% de inh. máx.	Estimulación mediante IL4 a base de células $IC_{50}$	Estimulación mediante IGM a base de células $IC_{50}$
31A			G	76,84		
32A			F	71,7 ; 63		
33A			F	69,83 ; 59,2		
34A			F	79,67		
35A			F	78,89		
8A		B				
5A		B	G	68		
10A		B				
9A		B				
3A		A			I	
2A		A			I	
4A		A				

Nombre del compuesto	Estructura	Actividad de JAK3 libre de células (preincubación durante 2 h a (4 °C) $K_i$	Inhibición de la ruta de JAK3 a base de células $IC_{50}$	% de inh. máx.	Estimulación mediante IL4 a base de células $IC_{50}$	Estimulación mediante IGM a base de células $IC_{50}$
11A		B			J	
39A		B				
40A		A				
41A		A				
42A		A				
43A		A				
44A		A				
45A		B				
46A		A				
47A		B				
48A		A				
49A		A				

Nombre del compuesto	Estructura	Actividad de JAK3 libre de células (preincubación durante 2 h a 4 °C) $K_i$	Inhibición de la ruta de JAK3 a base de células $IC_{50}$	% de inh. máx.	Estimulación mediante IL4 a base de células $IC_{50}$	Estimulación mediante IGM a base de células $IC_{50}$
50A		A				
51A		A				
52A		A				
53A		A	F	72		
54A		A				
55A		A				
56A		A				
57A		A				
58A		A				
59A		A				
60A		A				
61A		A	F	60		
62A		A				

Nombre del compuesto	Estructura	Actividad de JAK3 libre de células (preincubación durante 2 h a (4 °C) $K_i$ )	Inhibición de la ruta de JAK3 a base de células $IC_{50}$	% de inh. máx.	Estimulación mediante IL4 a base de células $IC_{50}$	Estimulación mediante IGM a base de células $IC_{50}$
63A		A	F	63		
64A		B				
6A		B	G			

Células vacías = no ensayadas

#N/A = número no disponible

### 5 Ejemplo 3: Ensayos celulares *in vitro*

Este ejemplo describe ensayos para medir la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la proliferación celular de una variedad de líneas celulares y para inhibir varias rutas de transducción de señales.

### 10 Protocolos de ensayos basados en el mecanismo

#### Protocolo general

Se llevaron a cabo ensayos de inhibición basados en el mecanismo usando el compuesto 7A (Tabla 1) usando GeneBLAzer<sup>®</sup> Technology (Invitrogen Corporation), según las especificaciones del fabricante. De forma breve, la tecnología GeneBLAzer<sup>®</sup> usa un gen informador de beta-lactamasa optimizado para mamífero (*bla*) combinado con un sustrato incapaz de FRET para proporcionar una detección fiable y sensible en células intactas. Las células se cargaron con un sustrato fluorescente manipulado que contiene dos fluoróforos, cumarina y fluoresceína. Sin la expresión de *bla*, la molécula de sustrato permanece intacta. En este estado, la excitación de la cumarina da como resultado transferencia de energía de resonancia de fluorescencia al resto de fluoresceína y emisión de luz verde. Pero cuando se expresa *bla*, el sustrato se escinde, los fluoróforos se separan, y la transferencia de energía se interrumpe. La excitación de la cumarina en presencia de la actividad de beta-lactamasa da como resultado una señal de fluorescencia azul. La relación resultante de cumarina:fluoresceína proporciona una respuesta informadora normalizada, que puede minimizar el ruido experimental que puede enmascarar la respuesta biológica subyacente de interés. Más abajo se proporcionan detalles más específicos.

#### Protocolo de ensayo de activador general

1. Se añadieron 32  $\mu$ l de células diluidas en Medio de Ensayo hasta la densidad celular apropiada a una placa de ensayo. Si es necesario, las células se incubaron a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante 6 o 16-24 horas (dependiendo de las particularidades de la línea celular) antes de que se añadiese el compuesto.
2. Se añadieron 40 nl de compuesto o de titulación de activador conocido 1000X más 4  $\mu$ l de medio de ensayo a las células en la placa de ensayo.
3. Se añadieron 4  $\mu$ l de Medio de Ensayo a todos los pocillos para llevar el volumen final del ensayo hasta 40  $\mu$ l.
4. La placa de ensayo se incubó durante 5 o 16 horas (dependiendo de las particularidades de la línea celular) a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada.
5. Se añadieron 8  $\mu$ l de la Disolución de Carga de Sustrato a la placa de ensayo.
6. La placa de ensayo se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente, en la oscuridad.

7. La placa de ensayo se leyó en un lector de placas de fluorescencia (Tecan Safire<sup>2</sup>), y el dato se analizó.

Protocolo de ensayo de inhibidor general

Se llevó a cabo un cribado de ensayo de activador para obtener la concentración EC<sub>80</sub> del activador conocido a añadir en la etapa 3.

1. Se añadieron 32 µl de células diluidas en Medio de Ensayo hasta la densidad celular apropiada a una placa de ensayo. Si es necesario, las células se incubaron a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante 6 o 16-24 horas (dependiendo de las particularidades de la línea celular) antes de que se añadiese el compuesto.
2. Se añadieron 40 nl de compuesto o de titulación de activador conocido 1000X más 4 µl de medio de ensayo a las células en la placa de ensayo, y se incubaron durante 30 minutos a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada.
3. Se añadieron 4 µl de la concentración EC<sub>80</sub> de activador, según se determina en un ensayo de activador, a todos los pocillos que contienen compuesto e inhibidor conocido para llevar el volumen final del ensayo hasta 40 µl.
4. Se añadieron 4 µl de Medio de Ensayo a los pocillos de control restantes para llevar el volumen hasta 40 µl.
5. La placa de ensayo se incubó durante 5 o 16 horas (dependiendo de las particularidades de la línea celular) a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada.
6. Se añadieron 8 µl de la Disolución de Carga de Sustrato a la placa de ensayo.
7. La placa de ensayo se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente, en la oscuridad.
8. La placa de ensayo se leyó en un lector de placas de fluorescencia (Tecan Safire), y el dato se analizó.

Protocolos específicos de las líneas celulares

Actividad de STAT6 estimulada por IL-4 en células Ramos

Células STAT6-bla RA1 se descongelaron. Se añadieron 32 µl de suspensión celular a cada pocillo de una placa de ensayo tratada con TC de 384 pocillos. Las células en el Medio de Ensayo se incubaron durante 16-24 horas en la placa a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 4 µl de una dilución en serie 10X de inhibidor I de JAK (concentración de partida del inhibidor de control, 10.000 nM) o compuesto a los pocillos apropiados de la placa, y se preincubaron a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada con células durante 30 minutos. Se añadieron 4 µl de activador de control IL-4 10X a la concentración EC<sub>80</sub> predeterminada a pocillos que contienen el inhibidor de control o compuesto. La placa se incubó durante 5 horas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 8 µl de Disolución de Carga de Sustrato 1 µM a cada pocillo, y la placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se leyó en un lector de placas de fluorescencia.

Actividad del receptor de células B en células Ramos

Se descongelaron células NFAT-bla RA1. Se añadieron 4 µl de una dilución en serie 10X de inhibidor II de Syk (concentración de partida del inhibidor de control, 10.000 nM) o compuesto a pocillos apropiados de una placa de ensayo de poli-D-lisina. Se añadieron 32 µl de suspensión celular a los pocillos y se preincubaron a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada con compuesto y titulación de inhibidor de control durante 30 minutos. Se añadieron 4 µl de activador de control anti-IgM humana de cabra 10X a la concentración EC<sub>80</sub> predeterminada a pocillos que contienen el inhibidor de control o compuesto. La placa se incubó durante 5 horas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 8 µl de Disolución de Carga de Sustrato 1 µM a cada pocillo, y la placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se leyó en un lector de placas de fluorescencia.

Actividad de STAT5 estimulada por IL-2 en células CTLL-2

Se descongelaron células Irf1-bla CTLL-2 y se prepararon como se describió anteriormente para el Cribado del Activador. Se añadieron 32 µl de suspensión celular a cada pocillo de una placa de ensayo tratada con TC de 384 pocillos. Se incubaron células en Medio de Ensayo durante 16-24 horas en la placa a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 4 µl de una dilución en serie 10X de inhibidor I de JAK (concentración de partida del inhibidor de control, 1.000 nM) o compuesto a pocillos apropiados de la placa, y se preincubaron a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada con células durante 30 minutos. Se añadieron 4 µl de activador de control EPO 10X a la concentración EC<sub>80</sub> predeterminada a pocillos que contienen el inhibidor de control o

## ES 2 585 244 T3

compuesto. La placa se incubó durante 5 horas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 8 µl de Disolución de Carga de Sustrato 1 µM a cada pocillo, y la placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se leyó en un lector de placas de fluorescencia.

### 5 Cribado del activador NFκB - NFκB-bla THP-1

Se descongelaron células NFκB-bla THP-1 y se resuspendieron en Medio de Ensayo (RPMI, 10% de FBS dializado, NEAA 0,1 nM, piruvato de sodio 1 mM, Pen/Strep 100 U/ml/100 µg/ml) a una concentración de 625.000 células/ml. Se añadieron 32 µl de suspensión celular (20.000 células) a cada pocillo de una placa de ensayo tratada con TC de 384 pocillos. Las células en el Medio de Ensayo se incubaron durante 16-24 horas en la placa a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 4 µl de una dilución en serie 10X de TNF-alfa (concentración de partida del activador de control, 1 nM) o compuestos a pocillos apropiados de la placa. Se añadieron 4 µl de Medio de Ensayo a todos los pocillos para llevar el volumen final del ensayo hasta 40 µl. La placa se incubó durante 5 horas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 8 µl de Disolución de Carga de Sustrato 1 µM a cada pocillo, y la placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se leyó en un lector de placas de fluorescencia.

### NFκB/Ramos

20 Las células se cultivaron en placas en el día antes del ensayo. Los medios requeridos incluyeron:

Componente	Medio de Crecimiento	Medio de Ensayo	Medio de Congelación
RPMI 1640	90%	90%	85%
FBS inactivado por calor	10%	10%	10%
Piruvato sódico	1 mM	1 mM	1 mM
Penicilina	100 U/ml	100 U/ml	100 U/ml
Estreptomicina	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml
Antibiótico Blastidina	5 µg/ml	-	-
DMSO	-	-	5%
Aminoácidos No Esenciales	0,1 mM	0,1 mM	0,1 mM

Nota: Excepto que se señale de otro modo, ténganse todos los medios y disoluciones por lo menos a temperatura ambiente (recomendamos 37°C para un comportamiento óptimo) antes de añadirlos a las células.

1. Las células se recogieron del cultivo en Medio de Crecimiento y se resuspendieron en Medio de Ensayo a una densidad de  $1,6 \times 10^6$  células/ml.
2. Se añadieron 32 µl por pocillo de Medio de Ensayo a los pocillos de control libres de células. Se añadieron 32 µl por pocillo de una suspensión celular a pocillos no estimulados y estimulados
3. Tras colocar en placas, las placas se incubaron en una incubadora a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante 16-20 horas.

### Preparación de la disolución de DMSO:

Se preparó una disolución de disolución de DMSO al 5% (10x) en Medio de Ensayo.

### Preparación de disolución madre:

Se preparó una disolución de disolución de TNFα 10X en Medio de Ensayo. Se recomienda realizar una curva de respuesta frente a la dosis para determinar la EC<sub>80</sub> para la Disolución de Estimulación.

### Estimulación de las células

1. Se añadieron 4 µl de disolución de DMSO 10X a cada pocillo.
2. Se añadieron 4 µl de Medio de Ensayo a los pocillos no estimulados y a los pocillos libres de células.
3. Se añadieron 4 µl del TNFα 10X a los pocillos estimulados.
4. La placa de ensayo se incubó en una incubadora humidificada a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante 5 horas.

### Carga de sustrato e incubación

Este protocolo se diseña para cargar células con el sustrato LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM) o CCF2-AM. Si se usan sustratos alternativos, se recomienda seguir el protocolo de carga proporcionado con el sustrato. Se preparó mezcla de sustrato LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM) o CCF2-AM 6X, y la carga de células se realizó en ausencia de luz fuerte directa.

## ES 2 585 244 T3

1. Se preparó la Disolución A: Disolución madre de sustrato LiveBLAzer™-FRET B/G (CCF2-AM, MW = 1096) 1 mM en DMSO seco. Se almacenaron alícuotas de la disolución madre a -20°C hasta el uso.
- 5 2. La preparación de mezcla de sustrato Live BLAzer™-FRET B/G (CCF4-AM) 6X se llevó a cabo como sigue:  
Añádanse 6 µl de Disolución A a 60 µl de Disolución B y sométase a vórtice.  
Añádanse 934 µl de Disolución C a las disoluciones combinadas de la etapa anterior y sométase a vórtice.
- 10 3. Retírese la placa de ensayo de la incubadora humidificada a 37°C/5% de CO<sub>2</sub>.
4. Añádanse 8 µl de Mezcla de Sustrato 6X de la Etapa 2 a cada pocillo.
5. Cúbrase la placa para protegerla de la luz y de la evaporación.
- 15 6. Incúbese a temperatura ambiente durante 2,5 horas.

Condiciones detalladas de crecimiento para células usadas en el protocolo anterior

### 20 Método de descongelación

1. Se colocaron 14 ml de Medio de Crecimiento sin Blastidina en un matraz T75.
- 25 2. El matraz se colocó en una incubadora humidificada a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> durante 15 minutos, y el medio se dejó equilibrar hasta el pH y temperatura apropiados.
3. El vial de células a descongelar se retiró del nitrógeno líquido y se descongeló rápidamente colocándolo a 37°C en un baño de agua con agitación suave durante 1-2 minutos.
- 30 4. El vial se descontaminó frotándolo con etanol al 70% antes de abrirlo en una cabina de seguridad biológica de Clase II.
5. Los contenidos del vial se transfirieron gota a gota en 10 ml de Medio de Crecimiento sin Blastidina en un tubo cónico de 15 ml estéril.
- 35 6. Las células se centrifugaron a 200 x g durante 5 minutos.
7. El sobrenadante se aspiró y el pelete celular se resuspendió en 1 ml de Medio de Crecimiento sin Blastidina reciente.
- 40 8. Los contenidos se transfirieron al matraz T75 de cultivo tisular que contiene Medio de Crecimiento sin Blastidina preequilibrado, y el matraz se colocó en una incubadora humidificada a 37°C/5% de CO<sub>2</sub>.
- 45 9. En la primera pasada, se realizó un cambio a Medio de Crecimiento con Blastidina.

### Método de propagación

1. Las células se hicieron pasar o se alimentaron por lo menos dos veces a la semana. Las células se mantuvieron a una densidad celular entre  $2 \times 10^5$  y  $1 \times 10^6$  células/ml.
- 50 2. Para la pasada de las células, la cantidad deseada de suspensión celular se centrifugó y se resuspendió a 200.000 células/ml en Medio de Crecimiento reciente.

### Método de congelación

- 55 1. Las células se cosecharon como se describe en la Sección 7.2. Las células se contaron y después las células se centrifugaron y se resuspendieron a 4°C en Medio de Congelación a  $5 \times 10^6$  células/ml.
2. Se dispensaron alícuotas de 1,0 ml en viales criogénicos.
- 60 3. Las alícuotas se colocaron en un recipiente aislado para el enfriamiento lento y se almacenaron toda la noche a -80°C.
- 65 4. Transfíranse a nitrógeno líquido al día siguiente para el almacenamiento.

Cribado del activador JAK2/STAT5 - irf1-bla TF1

5 Células irf1-bla TF1 se descongelaron y se resuspendieron en Medio de Ensayo (OPTI-MEM, 0,5% de FBS dializado, NEAA 0,1 mM, piruvato de sodio 1 mM, Pen/Strep 100 U/ml/100 µg/ml) hasta una concentración de 1.562.500 células/ml. Se añadieron 32 µl de suspensión celular (50.000 células) a cada pocillo de una placa de ensayo tratada con TC de 384 pocillos. Las células en el Medio de Ensayo se incubaron durante 16-24 horas en la placa a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 4 µl de una dilución en serie 10X de EPO (concentración de partida del activador de control, 10 nM) o compuestos a pocillos apropiados de la placa. Se añadieron 4 µl de Medio de Ensayo a todos los pocillos para llevar el volumen final de ensayo hasta 40 µl. La placa se incubó durante 5 horas a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> en una incubadora humidificada. Se añadieron 8 µl de Disolución de Carga de Sustrato 1 µM a cada pocillo, y la placa se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se lee en un lector de placas de fluorescencia.

15 Proliferación de PBMC estimulada por IL-2

Recogida de sangre reciente y ensayo de separación de PBMC

- 20 1. Se usaron tres donantes para recoger suficientes muestras de sangre. La sangre reciente se almacenó en tubos con heparina sódica.
2. Transfiérase la sangre a un tubo de centrifugadora de 50 ml. Se colocaron 15 ml de sangre en un tubo.
3. Añádase el mismo volumen de DPBS al tubo de la sangre y mézclase suavemente.
- 25 4. Introdúzcase lentamente de forma subyacente 10 ml de Ficoll usando una pipeta (teniendo cuidado de no perturbar las 2 fases).
5. Centrifúguese 30 min. a 800 g a RT sin romper.
- 30 6. Aspírese la capa leucocitaria (que contiene PBMC) en la interfaz entre el suero y ficoll. La PBMC se lavó mediante suficiente DPBS y se centrifugó a 900 g para eliminar el Ficoll.
- 35 7. Añádase Medio RPMI-1640 a la PBMC recogida y recuéntese la concentración de PBMC. Por lo menos se separa 1 millón de PBMC de 1 ml de sangre.

Proliferación de PBMC inducida por IL-2 mediante ensayo Cell Titer Glow

- 40 1. Recuéntense los números de PBMC y ajústese la densidad celular a  $1,0 \times 10^6$ /ml.
2. Siémbrense las células en RPMI completo en presencia de PHA (fitohemaglutinina, 10 µg/ml).
3. Añádanse 100 µl de suspensión celular a la placa (blanca) de 96 pocillos según el mapa de la placa planificado. De manera que hubo  $1,0 \times 10^5$  células en cada pocillo. Cultívese durante 3 días.
- 45 4. Sustitúyase el medio por RPMI completo más IL-2, 100 unidades/ml y compuestos, por ejemplo se añadieron compuestos solamente en la etapa de incubación con IL-2. Cultívese durante 2 días.
5. Llévase a cabo más/menos estimulación añadiendo IL-2 a los pocillos según el mapa de la placa planificado.
- 50 6. Incúbese la placa a 37°C en una incubadora de células con CO<sub>2</sub> durante 2 días. Los pocillos exteriores de las placas de 96 pocillos a menudo se secan con >5 días de cultivo. Es preferible montar las placas de manera que los pocillos exteriores puedan ser llenados con agua estéril o PBS.
- 55 7. En el punto final, equilibrese la placa a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
8. Añádanse 100 µl de reactivo CellTiter-Glo en cada pocillo de la placa.
9. Mézclense los contenidos durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular.
- 60 10. Déjese incubar la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente.
11. Regístrese la luminiscencia con Flexstation 3 y expórtense los datos.

Proliferación de células RS4;11, Ramos, Namalwa, RL, Molt-4 y Daudi

La actividad inhibidora del crecimiento frente a las líneas de células tumorales humanas RS4;11 y Daudi, se determinó usando el ensayo Cell Titer-Glo® de Promega. Las células tumorales humanas se colocaron en una placa de microcultivo de 96 pocillos (Costar blanca, fondo plano n° 3917) en un volumen total de 90 µl/pocillo. Después de 24 horas de incubación en una incubadora humidificada a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de aire, se añadieron a cada pocillo 10 µl de agentes de ensayo diluidos en serie en medio de crecimiento. Después de 96 horas totales de cultivo en una incubadora con CO<sub>2</sub>, las células colocadas en placas y los reactivos Cell Titer-Glo® (Promega n° G7571) se llevaron a temperatura ambiente para equilibrarlos durante 30 minutos. Se añadieron 100 µl de reactivo Cell Titer-Glo® a cada pocillo. La placa se agitó durante 2 minutos, y después se dejó equilibrar durante 10 minutos antes de leer la luminiscencia en un lector de microplacas Tecan GENios.

Se calculó el porcentaje de inhibición del crecimiento celular con respecto a pocillos de control no tratados. Todos los ensayos se llevaron a cabo por duplicado en cada nivel de concentración. El valor de  $IC_{50}$  para los agentes de ensayo se estimó usando Prism 3.03 mediante el ajuste de curva de los datos usando la siguiente ecuación logística de cuatro parámetros:

$$Y = \frac{\text{Superior} - \text{Inferior}}{1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^n} + \text{Inferior}$$

en la que *Superior* es el % máximo de la absorbancia de control, *Inferior* es el % mínimo de la absorbancia de control a la concentración de agente más elevada, *Y* es el % de la absorbancia de control, *X* es la concentración del agente,  $IC_{50}$  es la concentración de agente que inhibe el crecimiento celular en un 50% en comparación con las células de control, y *n* es la pendiente de la curva.

Proliferación de células NALM-6

La proliferación celular de la línea de células tumorales de leucemia precursora de células B humana NALM-6 se midió mediante un ensayo de índice de proliferación celular. Este ensayo se basó en la velocidad de dilución de un marcador de membrana fluorescente que está directamente relacionado con la división celular. De forma breve, el ensayo se llevó a cabo cargando las células con un análogo fosfolipídico fluorescente no tóxico antes de la siembra. La sonda se inserta de forma estable en la membrana plasmática y se distribuyó entre las células hijas tras la división. El análisis de citometría de flujo de la sonda fluorescente se llevó a cabo directamente tras la carga de las células y después de 96 horas de cultivo. La velocidad de dilución de la sonda fluorescente a nivel de una única célula estaba directamente correlacionada con el número de divisiones celulares. Todos los experimentos se llevaron a cabo por triplicado.

La detección de los sucesos celulares se llevó a cabo por triplicado en placas de 96 pocillos después de 72 horas de tratamiento mediante citometría de flujo automatizada. Las regresiones no lineales se llevaron a cabo con el software Prism 4.01 de GraphPad.

El lapso de tiempo del experimento fue como sigue:

Las células se descongelaron previamente y se amplificaron en condiciones de cultivo estándar (37°C, 5% de CO<sub>2</sub>). Células NALM-6 se cultivaron en RPMI 1640 + 10% de Suero Fetal Bovino inactivado.

*Día 0:* Las células se marcaron para la medida de la proliferación subsiguiente y se sembraron a 8000 células/pocillo en placas de cultivo de 96 pocillos siguiendo condiciones de cultivo estándar.

*Día 1:* Después de 24 horas de cultivo, las células se trataron con estaurosporina (compuesto de referencia antiproliferativo) en respuesta a la dosis (8 concentraciones, incluyendo el cero), y con seis compuestos en respuesta a la dosis (8 concentraciones, incluyendo el cero).

*Día 4:* Después de 71 horas de tratamiento, las células se analizaron mediante citometría de flujo automatizada.

Resultados

Los resultados de los ensayos basados en el mecanismo y basados en la proliferación celular que usan el compuesto 7A se resumen en las siguientes Tablas. En la Tabla 2, \* la menor potencia libre de células es debido a inhibición "no de Tipo I".

Tabla 2

JAK3 Ki (uM, libre de células)*	IC50 $\mu$ M						
	Células B		Linfocitos T		Selectividad basada en células		
	basado en el mecanismo		basado en el mecanismo	basado en el resultado	Ruta de NF-kB		Ruta de JAK2
	Células Ramos	Células Ramos	mCTLL-2	PBMCs estimuladas con IL-2	Células THP-1	Células Ramos	Células TF-1
Actividad de STAT6 estimulada mediante IL4	Actividad de NFAT estimulada mediante IgM	Actividad de STAT5 estimulada mediante IL-2	Proliferación				
0,795	0,032	0,124	6,2	3-6	40,8	>100	49,5

Tabla 3

5

IC50 (uM)						
Células B						Linfocitos T
Basado en el resultado: Proliferación						
Células Daudi	Células Ramos	Células RS4;11	Células NALM-6	Células Namalwa	Células RL	Células Molt-4
Linfoma de Burkitt	Linfoma de Burkitt	ALL	ALL	Linfoma de Burkitt	Linfoma no de Hodgkin	ALL
0,159	0,534	0,500	0,480	28	26	35

**Ejemplo 4: Perfil farmacológico**

En un aspecto, los compuestos de la invención se administran oralmente. Por ejemplo, el perfil farmacológico del compuesto 7A se muestra a continuación en la Tabla 5. Satisface los criterios para un candidato de desarrollo clínico oral.

Tabla 5

Criterio	cLogP	hLM T1/2 (min)	Caco-2		hERG IC50 (uM)	Unión a proteínas	Inhibición de CYP	Solubilidad Turbidez (uM)	PK de ratón (PO)	
			P <sub>app</sub> A-B ( $\times 10^6$ /cm $\cdot$ s $^{-1}$ )	Eflujo					T1/2 (h)	%F
			Compuesto 7A	2-5					>30	> 17
	2.2	36	24	no	>10	98%	>10	60-80	3,2 h	88%

**Ejemplo 5: Seguridad**

Los compuestos de la invención son seguros para la administración. Por ejemplo, se obtuvo un excelente dato de seguridad en un estudio de dosis tolerada máxima de 6 días a 100 mg/kg y 300 mg/kg de compuesto 7A, administrado PO a ratones atómicos ICR hembras de seis a ocho semanas. Los animales a los que se les administró el compuesto 7 no mostraron mortalidad, no mostraron pérdida de peso, no mostraron cambio en el consumo de alimento, no mostraron anomalías en la observación clínica, y la necropsia fue normal (interna y externa). La figura 1 muestra los cambios en el peso corporal para el estudio, y la Tabla 6 a continuación muestra el consumo de alimento individual en gramos en el día 1 y en el día 6 del estudio.

Tabla 6.

Grupo n°	Consumo de alimento individual (g)	
	Día 1	Día 6
PO-Control 0 mg/kg	5,37	5,34
PO-Bajo 100 mg/kg	4,61	5,44
PO-Alto 300 mg/kg	4,45	5,13

**Ejemplo 6: Estudio de xenoinjerto in vivo con linfoma de células B**

5 El efecto antitumoral de los compuestos de la invención se puede evaluar in vivo. Por ejemplo, el efecto antitumoral del compuesto 7A se determinó usando un estudio de xenoinjerto de ratón con linfoma de células B (línea celular Daudi). A los ratones (n = 8 todos) se les administró compuesto 7A durante un período de 28 días. El compuesto se dosificó a 100 mg/kg IP QD y PO QD. El volumen tumoral se midió a lo largo del tiempo.

10 El cultivo de la línea celular Daudi se preparó usando la línea celular Daudi (ATCC, USA), medio RPMI 1640 (Invitrogen, USA), y FBS (Invitrogen, Australia). Ratones atímicos Balb/c hembras (Slac Laboratory Animal Co., Ltd., Shanghai, China) se dejaron aclimatarse durante un período de 3 días antes de que a los ratones se les implantara subcutáneamente (s.c.) 200 µl de 10 x 10<sup>6</sup> células Daudi en Matrigel al 50% en el flanco derecho. Cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de 100-200 mm<sup>3</sup>, los ratones que poseen tumores se asignaron aleatoriamente a grupos de ocho antes de la dosificación de 10 ml/kg de vehículo o de compuesto 7A durante 28 días. Durante el tratamiento, la suspensión de compuesto 7A se obtuvo diariamente de forma reciente en CMC al 0,5% (Sigma, USA) y Tween 80 al 1% (Sigma, USA).

20 Los ratones se pesaron en cada dosificación y se registró cada día. El tamaño tumoral se midió en días alternos en dos dimensiones usando un calibre, y el volumen se expresó en mm<sup>3</sup> usando la fórmula:  $V = 0,5 a x b^2$ , en la que a y b fueron los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. En el punto final del experimento, los ratones se eutanasiaron mediante exposición a CO<sub>2</sub> al día siguiente tras la última dosis. El volumen tumoral, el peso de los tumores disecados, y el peso corporal de los ratones se midieron y se registraron. Los tumores se fotografiaron y después se guardaron a -80°C para ensayos futuros.

25 La diferencia entre los valores medios del volumen tumoral en grupos tratados y grupos de vehículo se analizó en busca de la significancia usando una prueba de ANOVA de una vía en cada punto de tiempo después de la transformación logarítmica. La diferencia entre los valores medios del peso tumoral en grupos tratados y de vehículo se analizó en busca de la significancia usando la prueba de la t. En ambos análisis, P < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

30 Los ratones tratados con 100 mg/kg IP QD mostraron una inhibición del crecimiento tumoral del 89%, y los ratones tratados con 300 mg/kg PO QD mostraron una inhibición del crecimiento tumoral del 87%. Los resultados de este estudio se muestran en las figuras 2 y 3. La figura 2 muestra los cambios en el volumen tumoral. Las figuras 3A y 3B comparan el tamaño tumoral y el peso, y la figura 3C compara los cambios en el peso corporal.

**Ejemplo 7: Modelo de CIA in vivo**

40 Los compuestos de la invención se evaluaron en modelos de ratón de artritis inducida por colágeno (CIA). Hay varios modelos conocidos de CIA como se esquematizan en la tabla a continuación:

	Enfermedad leve		Enfermedad grave
	Modelo de enfermedad que progresa lentamente	Modelo semiterapéutico	Modelo de enfermedad aguda
Inmunización	Día -21 Colágeno tipo II + adyuvante completo de Freund	Día -21 Colágeno tipo II + adyuvante completo de Freund	Día -21 Colágeno tipo II + adyuvante completo de Freund
Reinmunización	Día -1 Colágeno tipo II + adyuvante incompleto de Freund	Día -1 Colágeno tipo II + adyuvante incompleto de Freund	Día -1 Colágeno tipo II + adyuvante completo de Freund
Tiempo de tratamiento	20 Días	22 Días	11 Días
La enfermedad grave comienza en	~ Día 12	~ Día 12	Día 4

45 Los estudios de CIA utilizaron un modelo de enfermedad leve (que progresa lentamente). Los ratones DBA/1 desarrollaron artritis inducida por colágeno (CIA) tras inmunización con una emulsión de colágeno de pollo Hooke Kit™/Adyuvante Completo de Freund (CFA) (EK-0210), seguido de una dosis de recuerdo de emulsión de colágeno de pollo Hooke Kit™/Adyuvante Incompleto de Freund (IFA) (EK-0211). Cada estudio usó 54 ratones DBA/1 hembras (Taconic Farms modelo DBA1BO, 9 semanas de edad) asignados más tarde a 4 grupos experimentales, con 10 ratones por grupo. 4 ratones no se inmunizaron ni se trataron, y se dejaron como grupo de controles sin tratamiento para el posible análisis histológico. Los otros 50 ratones se trataron terapéuticamente.

Un estudio comprende el grupo 1 – Vehículo, grupo 2 - CP-690550, 30 mg/kg PO QD, grupo 3 - R-788, 60 mg/kg PO QD, y grupo 4 - compuesto 7, 100 mg/kg, IP QD. El otro estudio comprende grupo 1 - Vehículo, grupo 2 - compuesto 7, 15 mg/kg PO QD, grupo 3 - compuesto 7, 30 mg/kg PO QD, y grupo 4 - compuesto 7, 100 mg/kg, IP QD.

Los ratones se inmunizaron en primer lugar con emulsión de colágeno/CFA en el Día 0 tras aclimatarlos durante por lo menos 7 días. El procedimiento de inmunización fue como sigue: Un ratón se inmovilizó usando un inmovilizador. La cola se limpió con etanol al 70%, y el área se secó por frotamiento con una gasa estéril. La jeringuilla que contiene emulsión de colágeno/CFA se colocó paralelamente a la cola, y la punta de la aguja se colocó señalando hacia el cuerpo del ratón, sobre el espacio entre la vena dorsal y lateral de la cola. La aguja se insertó 7 a 10 mm en el espacio subcutáneo para asegurarse de que la aguja estaba visible bajo la piel. El sitio de la entrada de la aguja se presionó firmemente para evitar cualquier fuga hacia atrás de la emulsión durante la inyección. Se inyectaron 0,05 ml de la emulsión a medida que se observó que la emulsión blanca entraba en el espacio subcutáneo. La aguja se mantuvo insertada durante 10 a 15 segundos tras la inyección, para evitar la fuga de la emulsión. Después, el ratón se liberó nuevamente a la jaula. El procedimiento se repitió con todos los ratones.

El procedimiento de reinmunización con colágeno de pollo/IFA en el Día 21 fue como sigue: Un ratón inmunizado se inmovilizó usando un inmovilizador. La cola se limpió con etanol al 70%, y el área se secó por frotamiento con una gasa estéril. La jeringuilla/aguja que contiene la emulsión de colágeno tipo II/IFA se colocó paralela a la cola, y la punta de la aguja se situó señalando el cuerpo del ratón. La emulsión se inyectó en el lado de la cola que no había recibido la inyección de inmunización inicial. Y para la inyección se escogió el área pálida para evitar punzar un vaso sanguíneo dilatado o su área cerrada. La aguja se insertó 7 a 10 mm en el espacio subcutáneo para asegurarse de que la aguja era visible bajo la piel. La aguja y la cola se presionaron fuertemente en el sitio de entrada de la aguja para evitar cualquier fuga de reflujo de la emulsión durante la inyección. Se inyectaron muy lentamente 0,05 ml de la emulsión (o 0,025 ml de emulsión en dos sitios). La aguja se mantuvo insertada durante 10 a 15 segundos tras la inyección, para evitar la fuga de la emulsión. Después, el ratón se liberó nuevamente a la jaula. El procedimiento se repitió con todos los ratones inmunizados.

Los ratones se comprobaron en busca de signos de CIA cada 2 a 3 días, comenzando en el día 14 tras la inmunización. Tan pronto como se producen los primeros signos de inflamación de la articulación, a los ratones se les proporcionaron peletes de alimento y comida húmeda en el suelo de la jaula, y agua muy accesible. Como fuente de agua se usó Transgel (Charles River Laboratories).

Los ratones inmunizados se consideraron inicialmente como un único grupo hasta la reinmunización con colágeno de pollo/IFA en el Día 21. Los ratones con cualquier signo de artritis en el Día 21 se excluyeron del estudio. Cada ratón con signos clínicos recientemente desarrollados de CIA se asignó a 1 de los 5 grupos experimentales de manera balanceada, y el tratamiento de esos ratones se inició en el mismo día.

A los ratones se les dosificó oralmente al mismo tiempo todos los días (+/- 1 hora) hasta el final del estudio. Los compuestos de la invención se formularon semanalmente (3 preparaciones en total).

Todas las lecturas, incluyendo puntuaciones de CIA, puntuaciones de anquilosis, peso corporal y grosor de la pata trasera, se tomaron hasta el final del estudio, que se produjo 20 días tras la inscripción de cada ratón. El último día del estudio fue diferente para ratones diferentes.

*Puntuaciones de CIA:* La puntuación diaria de CIA comenzó en el Día 21 y continuó hasta que se inscribieron 40 ratones en el estudio. Tras la inscripción, los ratones se puntuaron en días alternos. La puntuación de CIA se llevó a cabo de forma enmascarada, por una persona que desconoce tanto el tratamiento como las puntuaciones previas para cada ratón. Los ratones se puntuaron en la escala de 0 a 16 (0 a 4 para cada pata, sumando las puntuaciones para todas las 4 patas), usando los siguientes criterios:

Puntuación de la pata	Observaciones clínicas
0	Pata normal.
1	Un dedo inflamado e hinchado.
2	Más de un dedo, pero no toda la pata, inflamado e hinchado, o hinchamiento leve de toda la pata.
3	Toda la pata inflamada e hinchada.
4	Pata muy inflamada e hinchada o pata anquilosada. Si la pata está anquilosada, el ratón no puede agarrar la parte superior de alambre de la jaula.

*Puntuaciones de anquilosis:* La puntuación de anquilosis se llevó a cabo de forma enmascarada, por una persona que desconocía tanto el tratamiento como las puntuaciones previas para cada ratón. Al mismo tiempo que se llevó a cabo la puntuación de CIA (tanto durante como después de la inscripción), la anquilosis se puntuó como la suma de puntuaciones de 0-3 para cada pata usando los siguientes criterios:

Puntuación de la pata	Observaciones clínicas
0	Sin anquilosis
1	Anquilosis leve
2	Anquilosis moderada
3	Anquilosis severa

Peso corporal: El peso corporal se midió en el Día -1 (un día antes de la inmunización) y después nuevamente en el día de la inscripción. Tras la inscripción, el peso corporal se midió en días alternos.

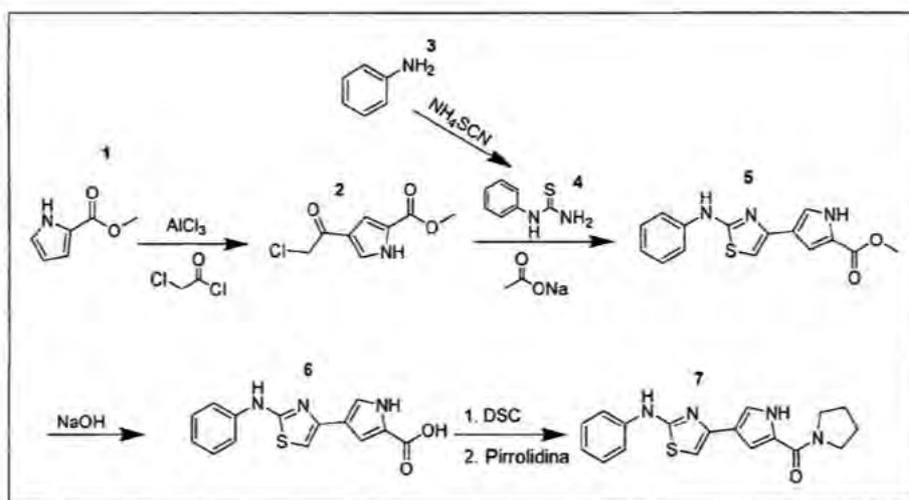
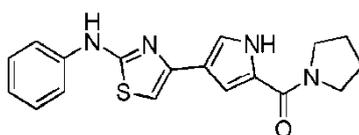
- 5 Grosor de la pata trasera: Dos veces entre los Días 1 y 14 tras la inmunización (antes de que comienza la inscripción), ambas patas traseras de todos los ratones se midieron usando calibres para establecer valores de línea base para el grosor de la pata. Con la inscripción en uno de los grupos experimentales, cada ratón se examinó para determinar el hinchamiento de la pata trasera. A aquellos ratones que en ese momento tuvieron la pata trasera hinchada se les midió la pata con calibres. Si ambas patas traseras estaban hinchadas, se midió la pata más hinchada. Después, a esos ratones se les midió la misma pata trasera con calibres al mismo tiempo que la puntuación de CIA. A los ratones que desarrollaron en primer lugar hinchamiento de la pata en una pata delantera no se les midió el grosor de ninguna de sus patas después de la inscripción.

15 Las figuras 4A y 4B muestran los resultados de los controles positivos en modelos de enfermedad leve. Los compuestos del control son CP-690.550 (tofacitinib), un inhibidor de pan-JAK en ensayos clínicos de Fase III para Pfizer, y R-788 (fostamatinib), un inhibidor no selectivo de SYK en ensayos clínicos de Fase III para Rigel/AstraZeneca. La figura 4A muestra la puntuación de CIA durante 20 días de tratamiento con los controles positivos en el modelo de enfermedad leve conocido. CP-690.550 se administró a 30 mg/kg PO QD, y R-788 se administró a 60 mg/kg PO QD. La figura 4B muestra la puntuación de gravedad de la enfermedad durante 20 días después del tratamiento con controles positivos en el modelo de CIA semiterapéutico conocido (Pfizer 2010) (H.T. Lin et al., *Arthritis Rheum.* (2010), 62:2283-93). CP-690.550 se administró a 10 mg/kg y 30 mg/kg. La figura 4C muestra los resultados del compuesto 7A en el modelo de CIA leve en comparación con los controles. El compuesto 7A se administró a 100 mg/kg IP QD, n = 10 todos; P < 0,05. El compuesto 7A mostró una reducción en la puntuación de CIA en el último día frente al vehículo combinado (figura 4D). Un incremento en el grosor de la pata trasera es un signo de artritis. Las figuras 4E y 4F muestran los resultados del grosor de la pata trasera tras el tratamiento durante 20 días de administración del compuesto 7A a 100 mg/kg IP QD en comparación con controles positivos. La figura 4G muestra las puntuaciones de CIA para el compuesto 7A administrado en 3 cantidades de dosificación diferentes (15 mg/kg PO QD, 30 mg/kg PO QD, y 100 mg/kg IP QD) durante 20 días.

### 30 Ejemplo 8: Síntesis de compuestos de la invención

Se proporcionan a continuación ejemplos sintéticos ilustrativos de los compuestos de la invención. Obsérvese que los números de los compuestos citados en la síntesis descrita aquí corresponden a los números mostrados en el esquema relacionado que precede a la descripción de la síntesis.

35 Síntesis de compuesto:



Esquema 10

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

15

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Anilina	93	9,11 ml	100
Isotiocianato de amonio	76	11,4 g	150
HCl 1N	---	100 ml	---

Procedimiento

20 Ambos reactivos se pusieron a reflujo toda la noche en HCl 1N. Cuando se observó la conversión total, la reacción se detuvo, y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (30 ml). Rendimiento 4,5 g (30%).

25

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Fenil tiourea	152,22	3,04 g	20
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	4,03 g	20
Acetato de sodio	82	3,28 g	40
Acido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

30 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (Cuantitativo, polvo amarillo).

35

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(Fenilamino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	299	5,98 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

40 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1 (150 ml). La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó hasta pH - 5 usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo (si

la extracción falla, se debería añadir más HCl 1N), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un polvo verde (rendimiento cuantitativo).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7

5

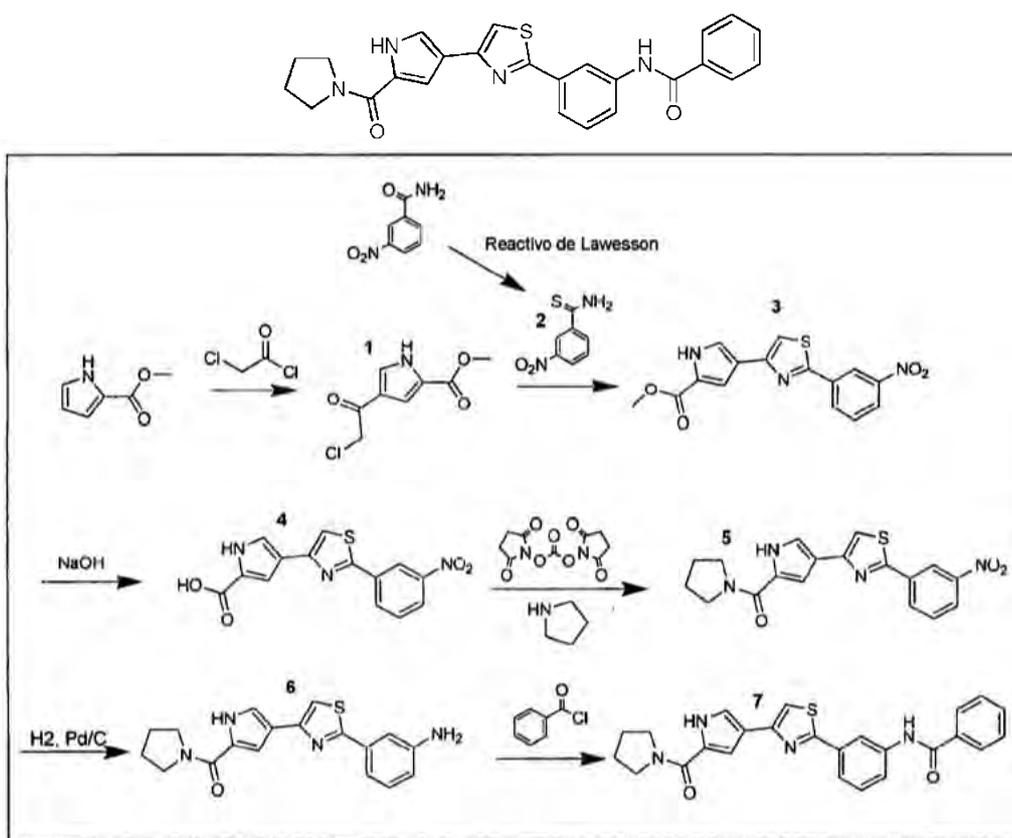
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(fenilamino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	285	2,85 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxipirrolidin-1-ilo)	256,17	2,56 g	10
Acetonitrilo	---	200 ml	---
Trietilamina	101	4,15 ml	30
Pirrolidina	71,12	1,25 ml	15

### Procedimiento

Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido en acetonitrilo dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC, y se añadieron porciones pequeñas del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se añadieron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Se añadió DCM junto con disolución saturada de bicarbonato. El precipitado formado al agitar en el embudo de separación se recogió mediante filtración y se lavó con MeOH hirviendo. (1,3 g, 38%). HPLC - 98% de pureza. LCMS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 338,43, encontrado 339,25 (MH<sup>+</sup>).

### Síntesis del compuesto:

20



### Esquema 11

25 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

5 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de  $\text{AlCl}_3$  (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
$\text{NaHCO}_3$	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

15 Procedimiento

Se añadió reactivo Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF (2:1). La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Acido acético	---	20 ml	---

25 Procedimiento

Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
$\text{H}_2\text{O}$	---	50 ml	---

35 Procedimiento

Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano- $\text{H}_2\text{O}$  (2:1). La mezcla de reacción se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó produciendo un polvo amarillo verdoso (5,8 g, 92% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,15 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	2,56 g	10

45

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acetonitrilo	-	200 ml	-
Trietilamina	101	4,15 ml	22
pirrolidina	71,12	1,25 ml	15

Procedimiento

5 Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido en una mezcla de acetonitrilo-dioxano dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC, y se añadieron porciones pequeñas del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se añadieron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato, y el producto se llevó a DCM (~1000 ml, se lavó con una porción adicional de bicarbonato, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un polvo amarillo (rendimiento cuantitativo).

Tabla de reactivo - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	2 g	5,4
Pd/C	-	150 mg	-
THF	---	50 ml	---

Procedimiento

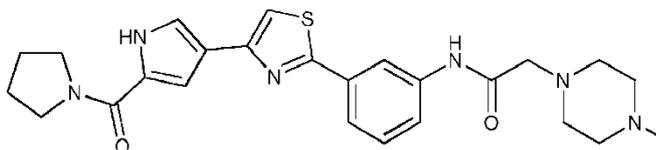
15 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,8 g, rendimiento cuantitativo).

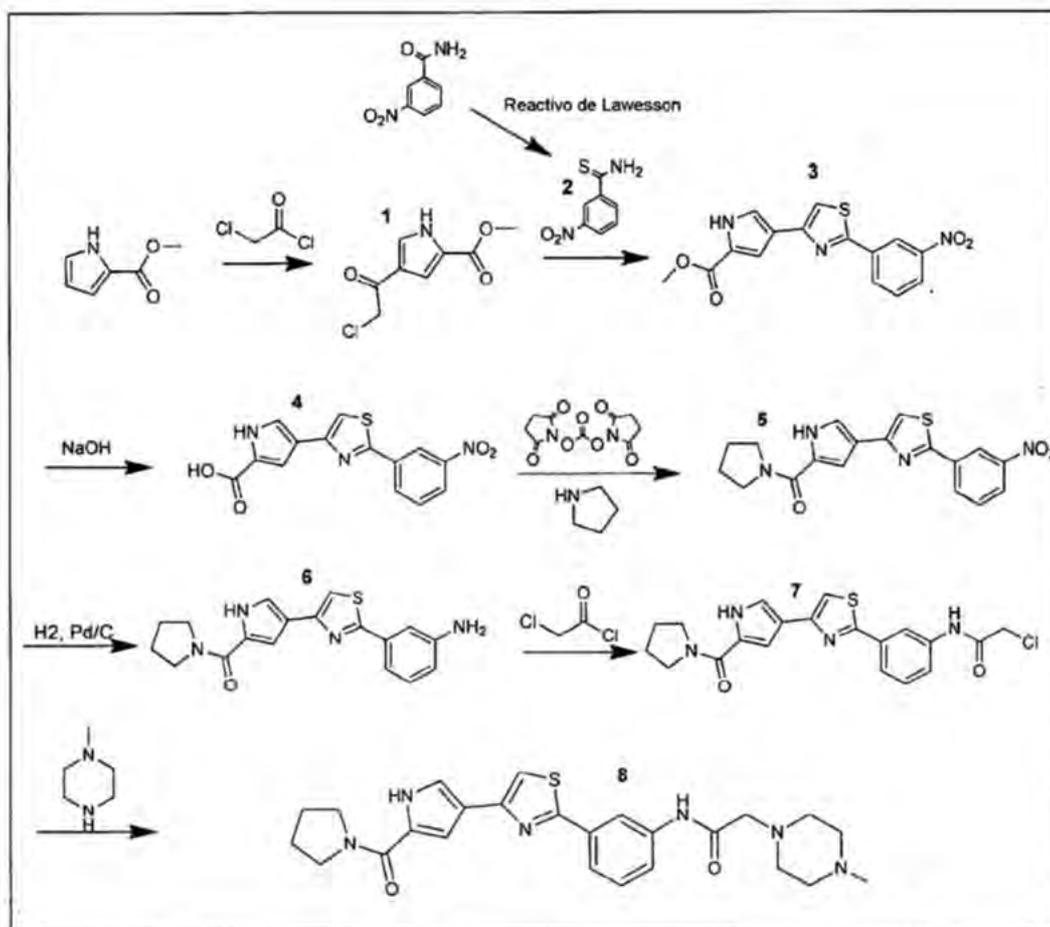
Tabla de reactivos - Síntesis de 7

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,43	0,507 g	1,5
Cloruro de benzoilo	140,57	0,174 ml	1,5
Trietilamina	101	0,62 ml	4,5

Síntesis de 7

25 Los componentes se agitaron en una mezcla de DCM-THF 3:1. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el producto se cristalizó en MeOH. (170 mg, 25%), HPLC - 98% de pureza. LCMS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 442,53, encontrado 443,46 (MH<sup>+</sup>).

Síntesis del compuesto:



Esquema 12

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 3

10

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

## 20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivos/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un polvo amarillo verdoso (5,8 g, 92% de rendimiento).

## 30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,15 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	2,56 g	10
Acetonitrilo	---	200 ml	---
Trietilamina	101	4,15 ml	22
Pirrolidina	71,12	1,25 ml	15

Procedimiento

35 Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido en una mezcla de acetonitrilo-dioxano dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC, y se añadieron porciones pequeñas del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se añadieron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato, y el producto se llevó a DCM (~ 1000 ml, se lavó con una porción adicional de bicarbonato, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un polvo amarillo (rendimiento cuantitativo).

## 45 Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	2 g	5,4
Pd/C	---	150 mg	---
THF	---	50 ml	---

Procedimiento

- 5 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,8 g, rendimiento cuantitativo).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,43	0,507 g	1,5
Cloruro de cloroacetilo	113	0,13 ml	1,65
Trietilamina	101	0,62 ml	4,5
1-metilpiperazina*	100	0,33 ml	3
Trietilamina*	101	0,62 ml	4,5

\* Síntesis de 8

10

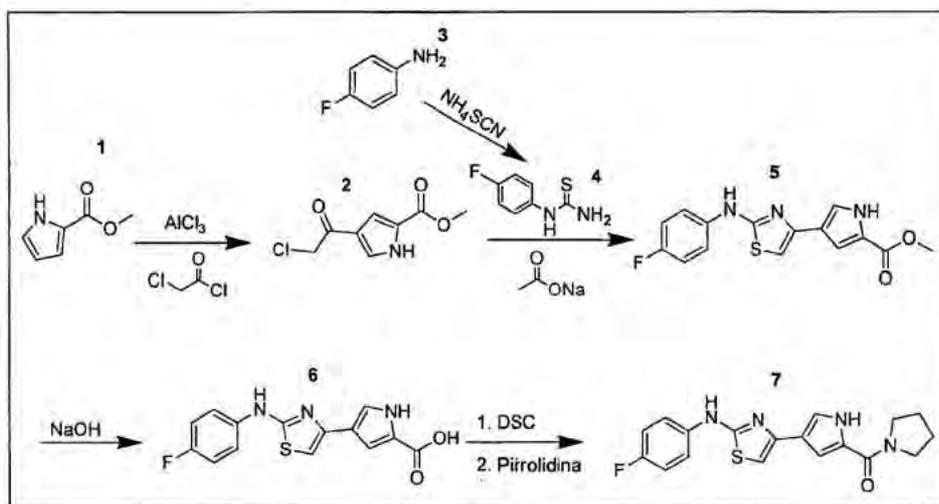
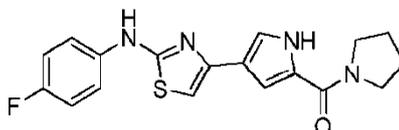
Síntesis de 7

- 15 Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM (30 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo (con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. (Si es necesario, se añade otra porción de cloruro de cloroacetilo). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

Síntesis de 8

- 20 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con 1-metilpiperazina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade 1-metilpiperazina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo oleoso se trituró en acetona hirviendo. (Rendimiento - 150 mg, 20%). HPLC - 100% de pureza. LCMS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 478,61, encontrado 479,56 (MH<sup>+</sup>).

25

Síntesis del compuesto:

30

Esquema 13

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

5 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

10 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Fluoroanilina	111,12	5,55 g	50
Isotiocianato de amonio	76	5,7 g	75
HCl 1N	---	50 ml	---

15 Procedimiento

20 Ambos reactivos se pusieron a reflujo toda la noche en HCl 1N. El color naranja de la anilina desapareció después de 1 h. La mezcla se enfrió, y el precipitado formado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (30 ml). Rendimiento 3 g (35%).

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Fluorofeniltiourea	170,2	1,70 g	10
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	2,01 g	10
Acetato de sodio	82	1,64 g	20
Ácido acético	---	10 ml	---

25 Procedimiento

30 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. Polvo blanco, rendimiento cuantitativo.

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-((4-fluorofenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	317	3,11 g	9,8
NaOH	40	1,57 g	40
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

35 Procedimiento

40 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1 (150 ml). La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó hasta pH - 1-2 usando ácido clorhídrico (1N). El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un polvo verde (2,5 g, 84%).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-((4-fluorofenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	303	0,61 g	2
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	0,51 g	2

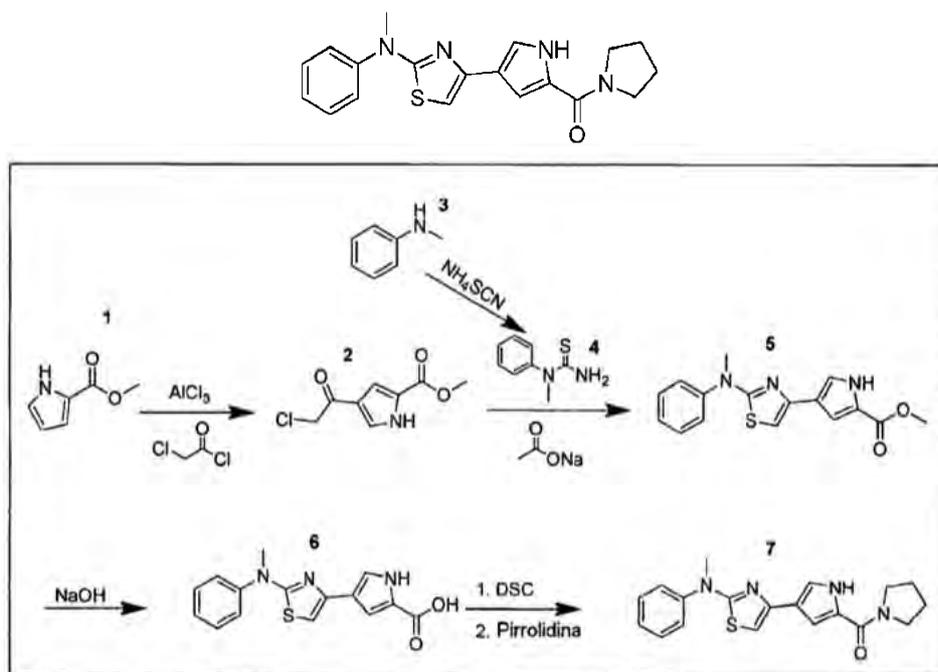
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acetonitrilo	---	60 ml	---
Dioxano	---	20 ml	---
Trietilamina	101	0,83 ml	6
pirrolidina	71,12	0,33 ml	4

### Procedimiento

5 Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido y agente activante en acetonitrilo. No se observó solubilidad, se añadió dioxano dando como resultado una disolución transparente. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC, y se añadieron porciones pequeñas del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se añadieron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo junto con disolución saturada de bicarbonato. El precipitado  
10 formado al agitar en el embudo de separación se recogió mediante filtración. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó produciendo aceite marrón que se trituró usando EtOH (rendimiento 25 mg, 3,5%). HPLC - 100% de pureza. LCMS - ( $\text{ES}^+$ ) Calc. 356,42, encontrado 357,33 ( $\text{MH}^+$ ).

### Síntesis del compuesto:

15



### Esquema 14

20

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
$\text{AlCl}_3$	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

### Procedimiento

25

Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de  $\text{AlCl}_3$  (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).  
30

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
N-Metilaniolina	166	8,3 g	50
Isotiocianato de amonio	76	5,7 g	75
HCl 1N	-	50 ml	-

Procedimiento

5 Ambos reactivos se pusieron a reflujo toda la noche en HCl 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un residuo oleoso.

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1-Metil-1-feniltiourea	166,2	1,16 g	7
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	1,41 g	7
Acetato de sodio	82	1,15 g	14
Acido acético	---	7 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente. Cuando se observó la conversión total, la fase orgánica se recogió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un producto oleoso marrón (2,1 g, 95%).

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(Metil(fenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	313,37	2 g	6,4
NaOH	40	1,02 g	25,5
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

20 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1 (150 ml). La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó hasta pH - 1-2 usando ácido clorhídrico (1N). El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo una espuma marrón (1,6 g, 84%).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acido 4-(2-(metil(fenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	299,35	1,67 g	5,6
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	1,43 g	5,6
Acetonitrilo	---	60 ml	---
Dioxano	---	20 ml	---
Trietilamina	101	2,3 ml	16,7
Pirrolidina	71,12	0,93 ml	11,2

Procedimiento

30 El ácido, Et<sub>3</sub>N y el agente activante se llevaron a una mezcla de acetonitrilo-dioxano 1:1 (100 ml). La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC, y se añadieron porciones pequeñas del agente activante hasta un punto de conversión total. Después, se añadió pirrolidina, y la mezcla se agitó a rt. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida. Se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó produciendo una espuma marrón que se trituró usando EtOH hirviendo (polvo marrón, 160 mg, 8%). HPLC - 100% de pureza. LCMS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 352,45, encontrado 353,32 (MH<sup>+</sup>).



Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acetato de sodio	82	1,15 g	14
Acido acético	---	7 ml	---

Procedimiento

- 5 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo. Cuando se observó la conversión total, la mezcla se enfrió hasta rt. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml) produciendo un polvo amarillo (rendimiento cuantitativo).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-((4-Acetilfenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	341,38	2,38 g	7
NaOH	40	1,12 g	28
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

10

Procedimiento

- 15 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1 (150 ml). La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó hasta pH - 1-2 usando ácido clorhídrico (1N). El producto se recogió mediante filtración (1,34 g, 58%).

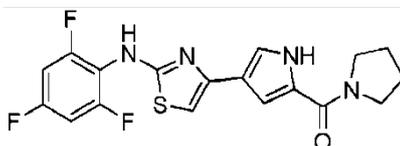
## Tabla de reactivos - Síntesis de 7

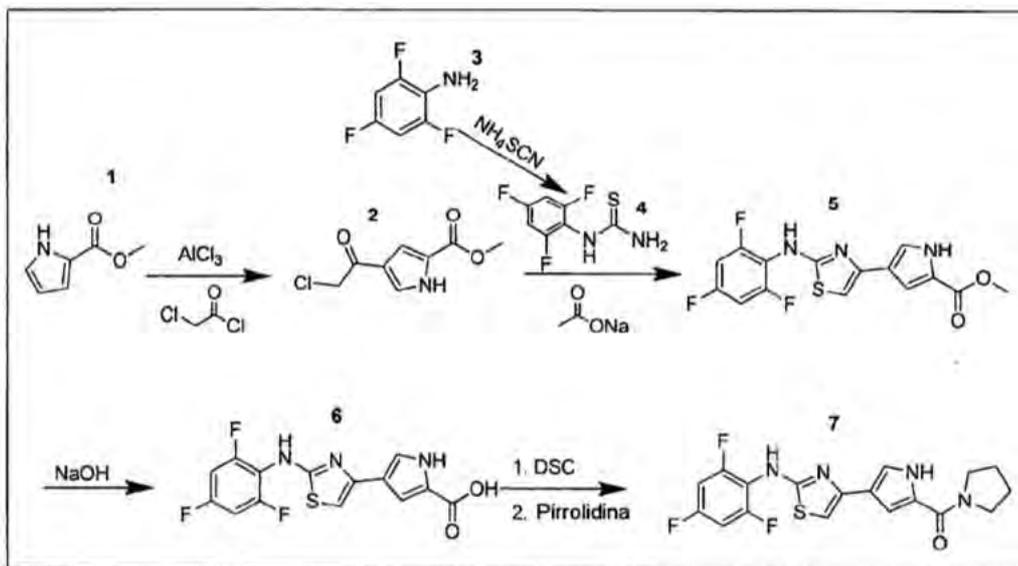
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acido 4-(2-((4-acetilfenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	327,36	0,98 g	3
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	0,768 g	3
Acetonitrilo	---	75 ml	---
Dioxano	---	75 ml	---
Trietilamina	101	1,25 ml	9
Pirrolidina	71,12	0,50 ml	6

20

Procedimiento

- 25 El ácido, Et<sub>3</sub>N y el agente activante se llevaron a una mezcla de acetonitrilodioxano 1:1 (100 ml). Se añadió DMF a fin de lograr la solubilidad. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC y se añadieron porciones pequeñas del agente activante hasta un punto de conversión total. Después, se añadió pirrolidina, y la mezcla se agitó a rt. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida, y el residuo se trituró usando agua y etanol. La mezcla se hirvió, y el sólido se recogió mediante filtración. Rendimiento 60 mg (5%). HPLC - 100% de pureza. LCMS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 380,46, encontrado 381,38 (MH<sup>+</sup>).

30 Síntesis del compuesto:



Esquema 16

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
2,4,6 Trifluoroanilina	147	2,2 g	15
Isotiocianato de amonio	76	1,37 g	18
HCl 1N		15 ml	

- 20
- Procedimiento
- 25 Ambos reactivos se pusieron a reflujo toda la noche en HCl 1N. Cuando se observó la conversión total, la mezcla se enfrió en un baño de hielo. El producto se recogió mediante filtración (2,1 g, 68%).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1-(2,4,6-Trifluorofenil)tiourea	206	1,03 g	5
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	1,008 g	5
Acetato de sodio	82	0,82 g	10
Ácido acético	---	5 ml	---

## Procedimiento

- 30 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo. Cuando se observó la conversión total, la mezcla

se enfrió hasta rt. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml) produciendo un polvo amarillo (rendimiento cuantitativo).

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-((2,4,6-Trifluorofenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	353	1,76 g	5
NaOH	40	0,8 g	20
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

10 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1 (60 ml). La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó hasta pH - 1-2 usando ácido clorhídrico (1N). El producto se recogió mediante filtración (1,45 g, 85%).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7

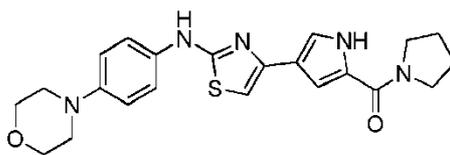
15

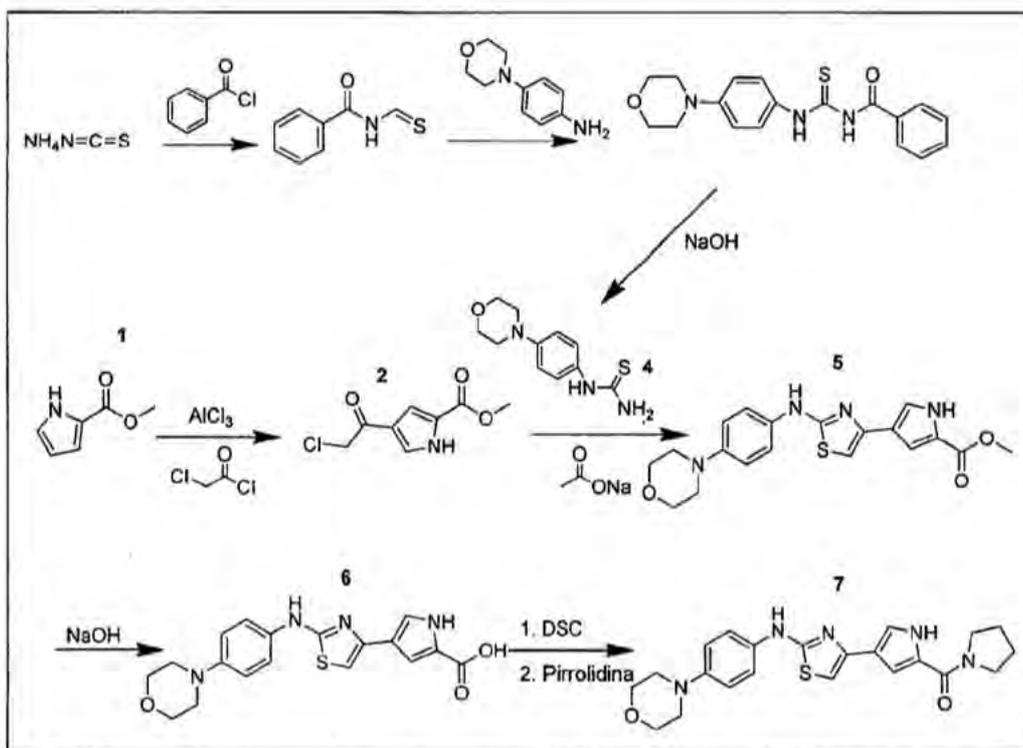
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-((2,4,6-trifluorofenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	339,29	0,68 g	2
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	0,512 g	2
Acetonitrilo	-	25 ml	-
Dioxano	---	25 ml	-
Trietilamina	101	0,83 ml	6
Pirrolidina	71,12	0,25 ml	3

Procedimiento

20 El ácido, Et<sub>3</sub>N y el agente activante se llevaron a una mezcla de acetonitrilodioxano 1:1. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC, y se añadieron porciones pequeñas del agente activante hasta un punto de conversión total. Después, se añadió pirrolidina, y la mezcla se agitó a rt. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida, y el residuo se hirvió en acetona. El precipitado blanco se eliminó mediante filtración. El filtrado se evaporó y se cristalizó en EtOH-agua. La mezcla se hirvió, y el sólido se recogió mediante filtración. Rendimiento 300 mg (38%). HPLC - 100% de pureza. LCMS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 392,40, encontrado 393,36 (MH<sup>+</sup>).

25

Síntesis del compuesto:



Esquema 17

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Cloruro de benzoílo	140,57	1,74 ml	15
Isotiocianato de amonio	76	1,29 g	17
4-Morfolinoanilina	178	2,67 g	15
Acetona	---	15 ml	---
NaOH	NaOH al 5%	100 ml	---

20

Procedimiento

- Una disolución de cloruro de benzoílo en acetona se añadió gota a gota a una disolución de isotiocianato de amonio en acetona. La mezcla resultante se puso a reflujo durante 30 minutos seguido de la adición de anilina y de reflujo durante 30 minutos adicionales. Los componentes se vertieron en hielo picado (100 ml) dando como resultado un sólido oscuro que se recogió mediante filtración, y se añadió una disolución de NaOH (5%, 100 ml). La mezcla se agitó a 80°C. El producto hidrolizado se recogió mediante filtración (1,5 g, 42%).
- 25

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1-(4-Morfolinofenil)tiourea	237	1,19 g	5
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	1,01 g	5
Acetato de sodio	82	0,82 g	10
Ácido acético	---	5 ml	---

5 Procedimiento

Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo. Cuando se observó la conversión total, la mezcla se enfrió hasta rt. Con lo que se formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con bastante agua con hielo produciendo 1,56 g (80%) de sólido verde.

10

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-((4-morfolinofenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	384	1,56 g	4
NaOH	40	0,64 g	16
Dioxano	---	60 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	30 ml	---

15 Procedimiento

Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1 (60 ml). La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó hasta pH - 1-2 usando ácido clorhídrico (1N). El producto se recogió mediante filtración (0,9 g, 60%).

20

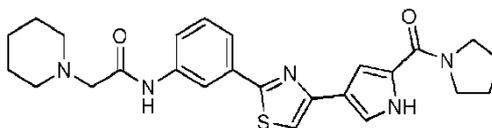
Tabla de reactivos - Síntesis de 7

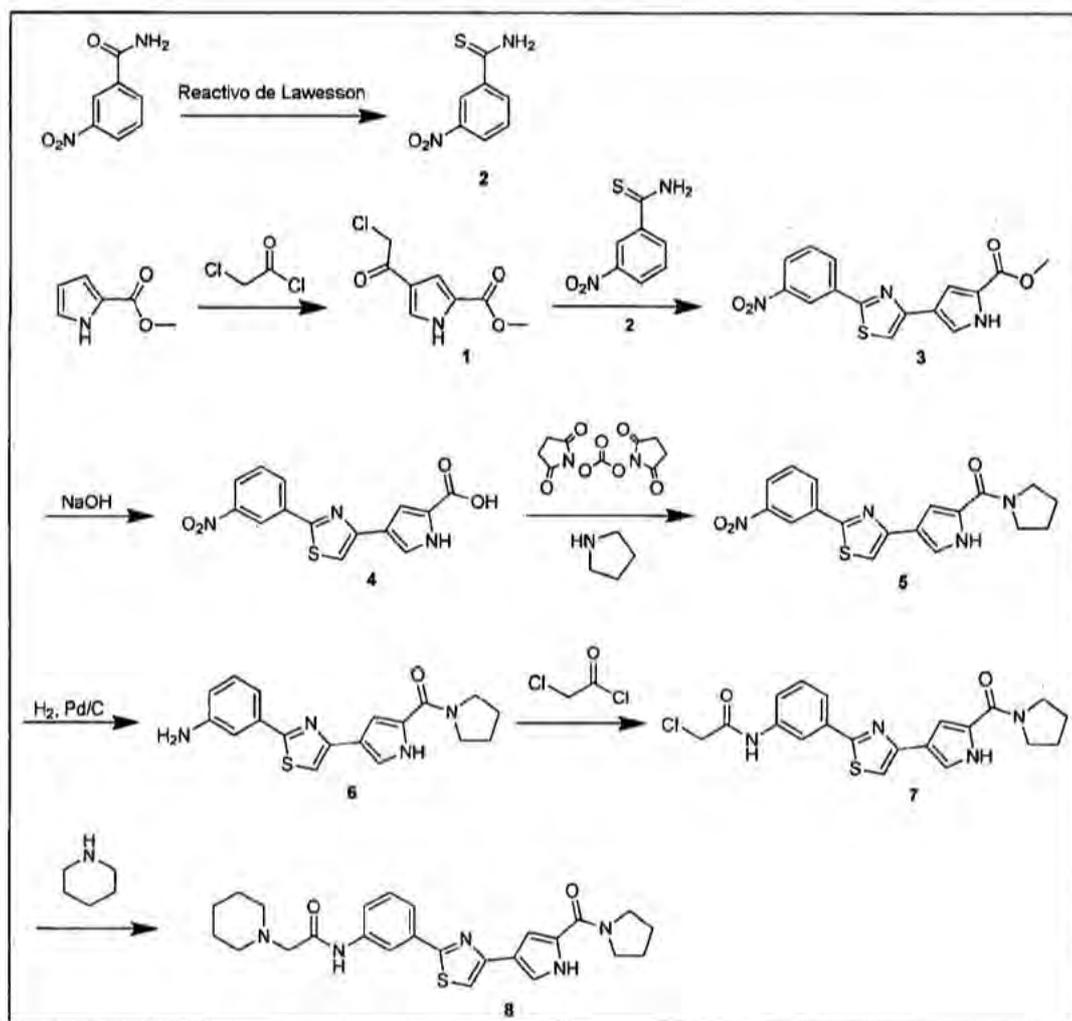
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-((4-morfolinofenil)amino)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	370,43	0,74 g	2
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	0,51 g	2
Acetonitrilo	---	75 ml	---
Dioxano	---	75 ml	---
DMF	---	30 ml	---
Trietilamina	101	0,83 ml	6
Pirrolidina	71,12	0,5 ml	6

25 Procedimiento

El ácido, Et<sub>3</sub>N y el agente activante se agitaron en una mezcla de acetonitrilodioxano 1:1 (150 ml). A fin de lograr la solubilidad, se añadió DMF (30 ml). La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC, y se añadieron porciones pequeñas del agente activante hasta un punto de conversión total. Después, se añadió pirrolidina, y la mezcla se agitó a rt. Los disolventes orgánicos se eliminaron a presión reducida, y el residuo se trituroó con agua, y el residuo se lavó con una cantidad adicional de agua y se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con EtOH hirviendo y se recogió mediante filtración produciendo un sólido verde (60 mg, 7%). HPLC - 95% de pureza. LCMS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 423,53, encontrado 424,43 (MH<sup>+</sup>).

30

35 Síntesis del compuesto:



Esquema 18

## 5 Tabla de reactivo - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	1125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12

## ES 2 585 244 T3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

### Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

10 Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

### Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

### Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,15 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il)	256,17	2,56 g	10
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	200 ml	---
Trietilamina	101	4,15 ml	22
pirrolidina	71,12	1,25 ml	15

### Procedimiento

35 Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido en una mezcla de acetonitrilo-dioxano dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (70 ml) y se secó a vacío (2 g, 73%).

40 Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	2 g	5,4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Pd/C	---	150 mg	---
THF	---	50 ml	---

Procedimiento

- 5 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,8 g, rendimiento cuantitativo).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,4	1,8 g	5,3
Cloruro de cloroacetilo	113	~0,1 ml	1,2
Trietilamina	101	0,41 ml	3
Piperidina	85	0,3 ml	3
Trietilamina*	101	0,41 ml	3
DCM	---	20 ml	---
Dioxano	---	40 ml	---
* Síntesis de 8			

10

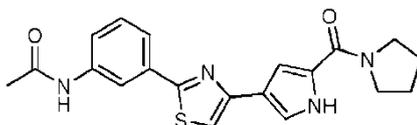
Síntesis de 7

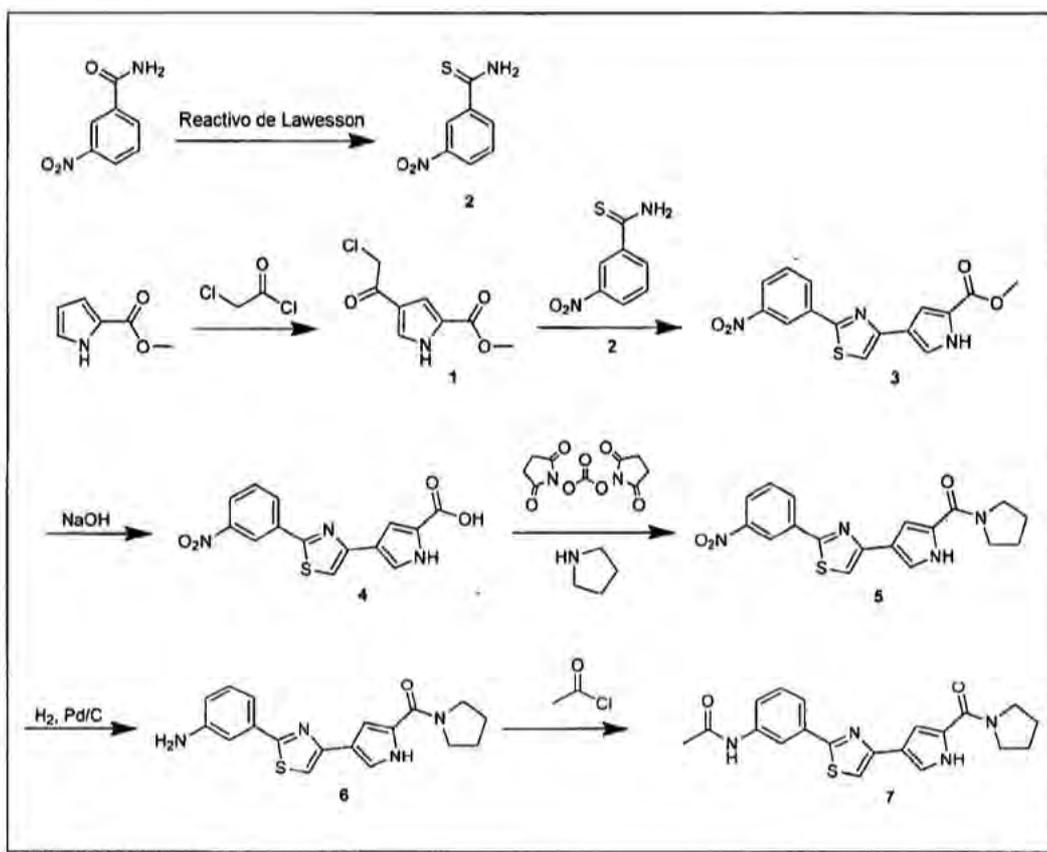
- 15 Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. (Si es necesario, se añade otra porción de cloruro de cloroacetilo). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

Síntesis de 8

- 20 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con piperidina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2-3 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, se detuvo el calentamiento. El producto se recrystalizó en MeOH (159 mg, 34%). HPLC - 99% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 463,2, encontrado 464,2 (MH<sup>+</sup>).

- 25 Síntesis del compuesto:





Esquema 19

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1.

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

20

## Procedimiento

Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante

1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

10 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

## 15 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

20 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

## 25 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acido 4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,15 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il)	256,17	2,56 g	10
Acetonitrilo-Dioxano 1:1		200 ml	
Trietilamina	101	4,15 ml	22
pirrolidina	71,12	1,25 ml	15

Procedimiento

30 Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido en una mezcla de acetonitrilo-dioxano, dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (70 ml) y se secó a vacío (2 g, 73%).

## 35 Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	2 g	5,4
Pd/C	---	150 mg	---
THF	---	50 ml	---

40 Procedimiento

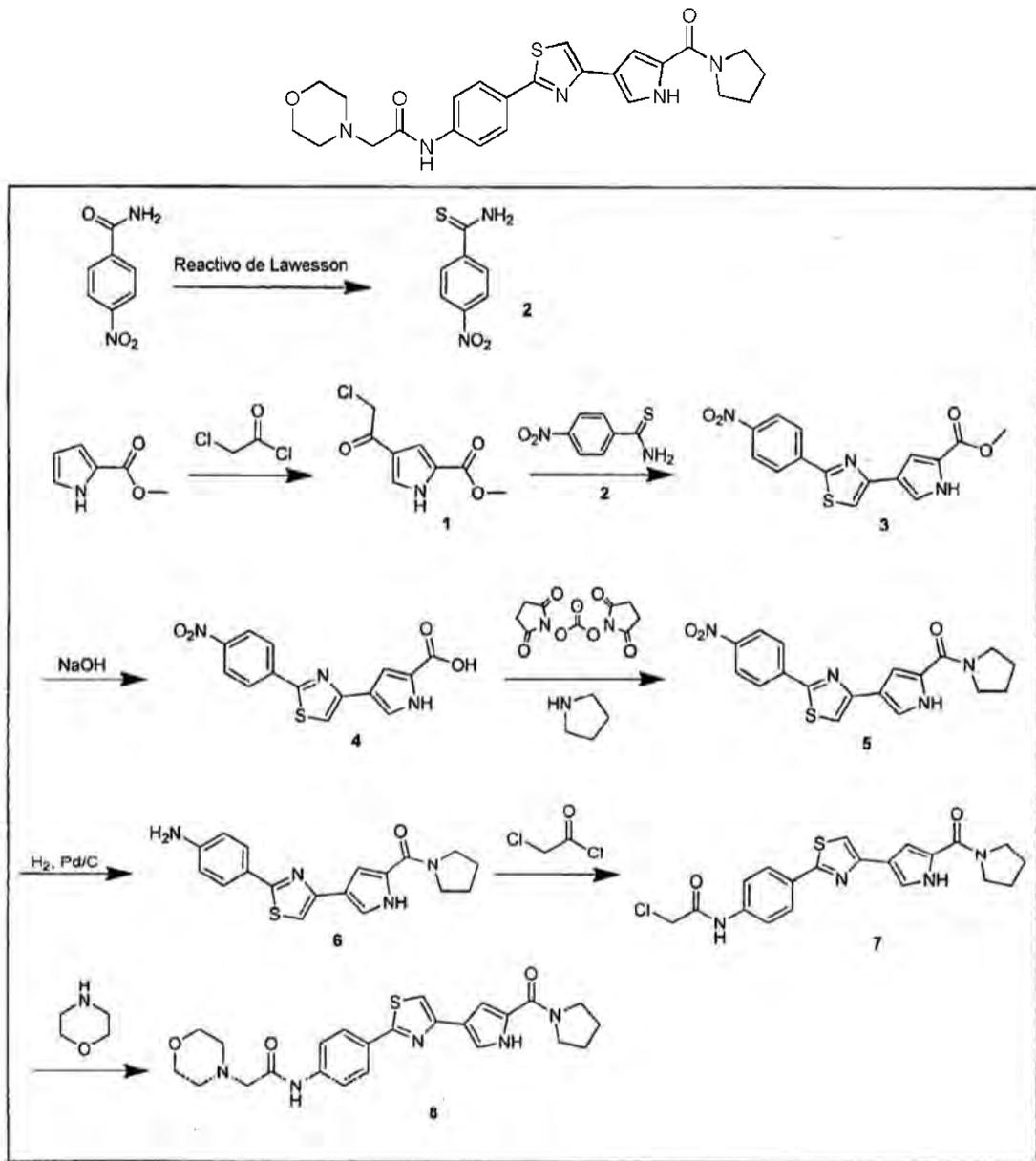
45 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,8 g, rendimiento cuantitativo).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,4	0,507 g	1,5
Cloruro de acetilo	78,5	~0,13 ml	1,8
Trietilamina	101	0,62 ml	4,5
DCM	---	20 ml	---

5 Procedimiento

Una disolución de cloruro de acetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. Se observó disolución parcial seguido de un precipitado blanco. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío produciendo un polvo blanco (0,128 g 22%). HPLC - 100% de pureza. LCMS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 380,13, encontrado 381,1 (MH<sup>+</sup>).

Síntesis del compuesto:

15

Esquema 20

Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

5

Procedimiento

Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

15

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Nitrobenzamida	182,2	6,64 g	40
Reactivo de Lawesson	404	12,12 g	30
NaHCO <sub>3</sub>	84	2,52 g	30
1,2 Dimetoxietano	---	100 ml	---
THF	---	50 ml	---

Procedimiento

20

Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 4-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (600 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta 30°C dando como resultado cristales naranjas. (4,5 g, 61% de rendimiento).

25

Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Nitrotiobenzamida	182	2,00 g	11
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	2,22 g	11
Acetato de sodio	82	1,80 g	22
Ácido acético	---	8 ml	---

Procedimiento

Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (2,86 g 79% de polvo amarillo mostaza).

35

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(4-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	2,86 g	8,7
NaOH	40	1,39 g	34,8
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

40

Procedimiento

Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el

residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (rendimiento cuantitativo).

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acido 4-(2-(4-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	2,71 g	8,6
bis(2,5-Dioxopirrolidin-1-ilo) carbonato de	256,17	2,20 g + 1,3 g	8,6 + 5
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	90 ml	---
Trietilamina	101	3,6 ml	26
pirrolidina	71,12	2,17 ml	26

Procedimiento

10 Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido en una mezcla de acetonitrilo-dioxano dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante (1,28 g, total 5 mmoles) hasta un punto de conversión de 95%. Después, se añadió pirrolidina y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó a vacío (1,6 g, 50%).

15

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	1,6 g	4,3
Pd/C	---	150 mg	---
THF	---	300 ml	---

20 Procedimiento

El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo un polvo amarillo (0,8 g, 55%).

25

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(4-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,4	0,338 g	1
Cloruro de cloroacetilo	113	~0,1 ml	1,2
Trietilamina	101	0,41 ml	3
morfolina	87,12	0,35 ml	4
Trietilamina*	101	0,41 ml	3
DCM	---	20 ml	---
Dioxano	---	40 ml	---
* Síntesis de 8			

Síntesis de 7

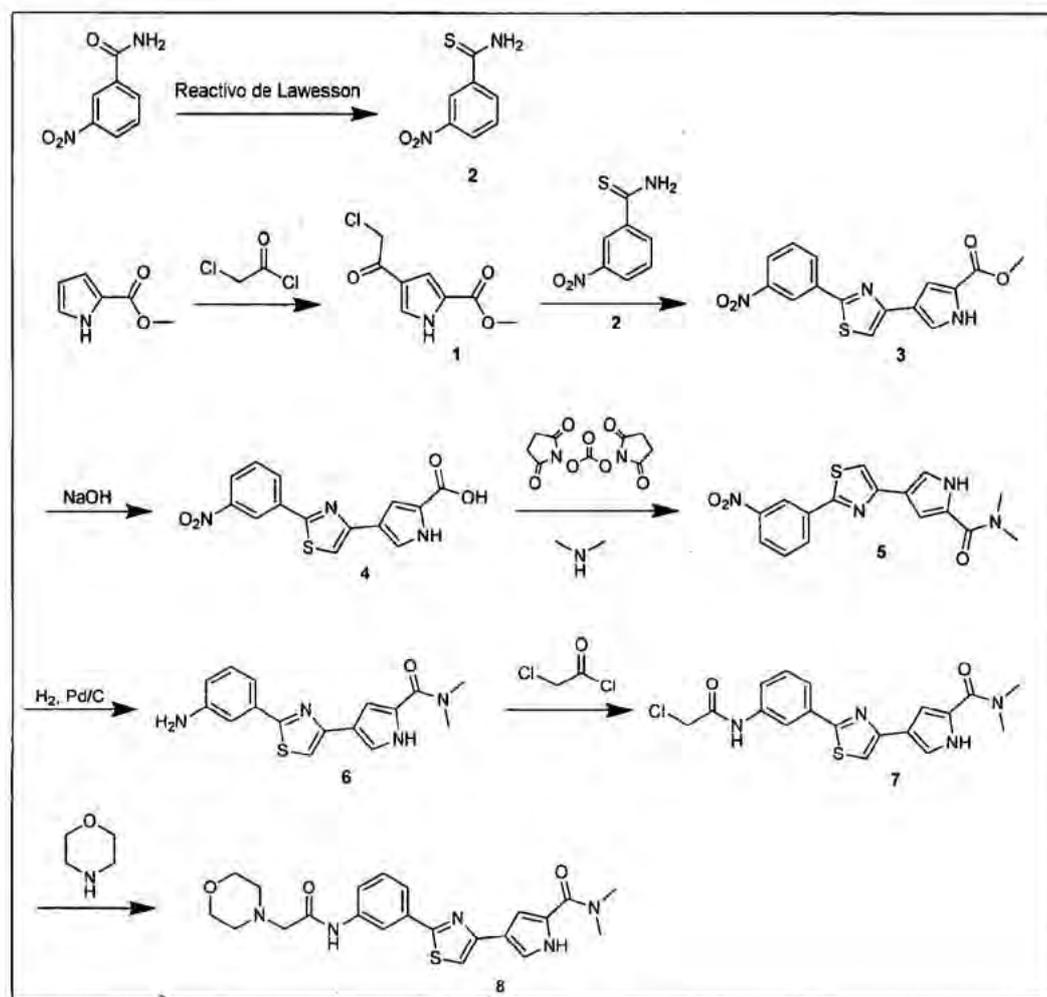
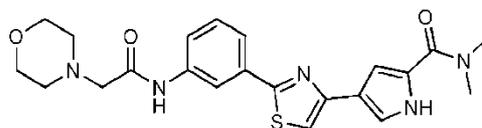
30

Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. (Si es necesario, se añade otra porción de cloruro de cloroacetilo). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

35

Síntesis de 8

40 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2-3 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo. El producto se recristalizó en MeOH, se recogió mediante filtración y se lavó con agua (109 mg, 23%). HPLC - 96% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 465,18, encontrado 466,3 (MH<sup>+</sup>).

Síntesis del compuesto:

5

Esquema 21

Tabla de reactivos - Síntesis de 1

10

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

15

Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

20

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	630,6 mg	2,0
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	769 mg	3,0
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	40 ml	---
Trietilamina	101	0,84 ml	6,0
Dimetilamina	45,1	3 ml	5,0

Procedimiento

35 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió dimetilamina y se observó la formación inmediata de la amida (el color de la reacción cambió). Se introdujeron porciones adicionales de dimetilamina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para producir el producto deseado como un sólido amarronado: 580 mg, 84,7% de rendimiento.

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM(g/mol)	Cantidad	mmoles
N,N-Dimetil-4-(2-(3-nitrofenil)thiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	342,4	580 mg	1,69
Pd/C	---	100 mg	cat.
THF	---	50 ml	---

5 Procedimiento

El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno durante 48 h. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo el producto como un sólido amarillo: 470 mg, 89% de rendimiento.

10

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Aminofenil)thiazol-4-il)-N,N-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida	312,4	470 mg	1,5
Cloruro de cloroacetilo	113	0,13 ml	1,65
Trietilamina	101	0,63 ml	4,5
Morfolina	87,12	0,12 ml	1,5
Trietilamina*	101	0,21 ml	1,5
DCM	---	25ml	---
Dioxano	---	8 ml	---

\* Síntesis de 8

15 Síntesis de 7

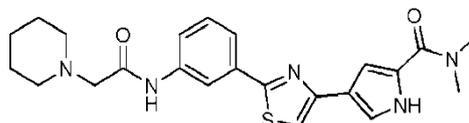
Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

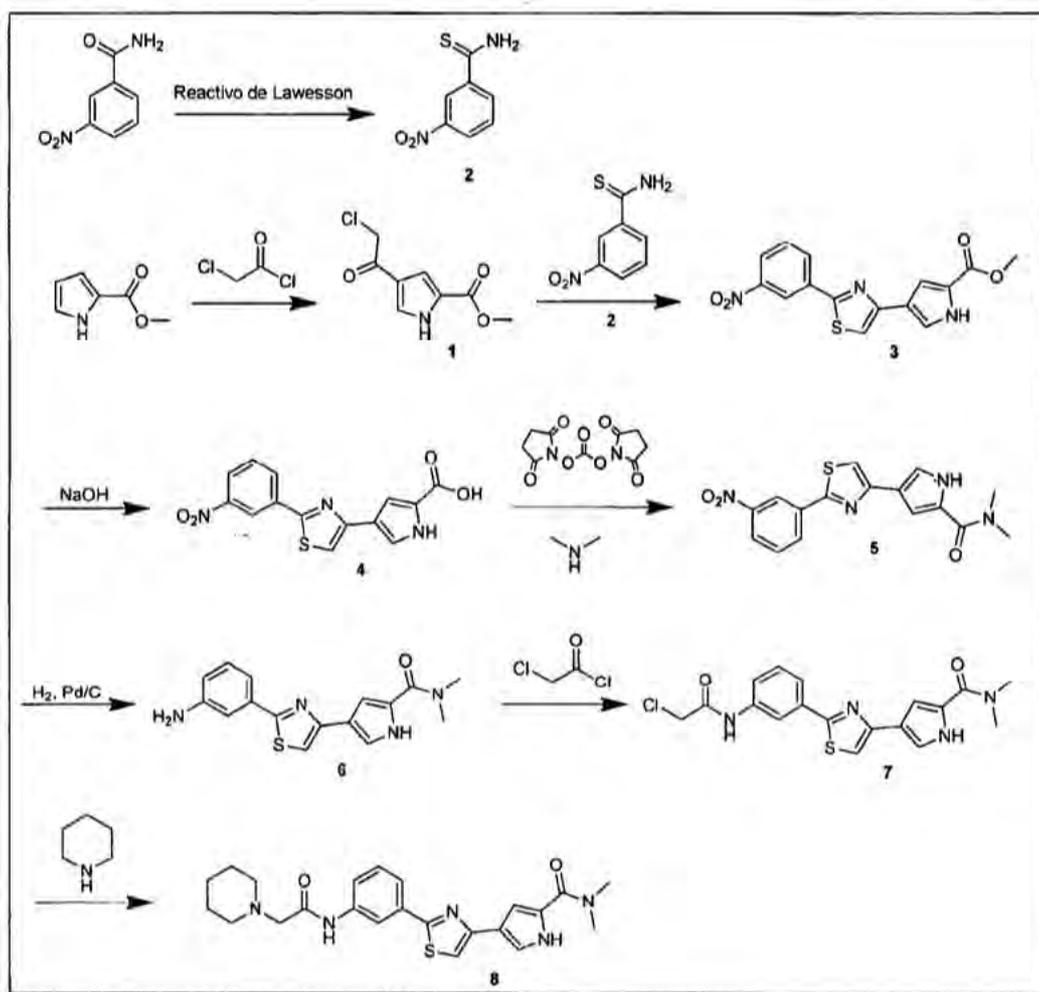
20

20 Síntesis de 8

Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, se añadió norit, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El carbón se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El filtrado se evaporó, y el producto oleoso se purificó sobre sílice de fase normal (eluido mediante gradiente de PE:THF) para producir el producto puro como un sólido blanco: 35 mg, 15,9% de rendimiento, 100% de pureza. HPLC - 100% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 439,5, encontrado 440,1 (MH<sup>+</sup>).

30

Síntesis del compuesto:



Esquema 22

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

- 5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

## 10 Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Acido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

- 15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

## 20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

- 25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

## 30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	630,6 mg	2,0
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	769 mg	3,0
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	40 ml	---
Trietilamina	101	0,84 ml	6,0
Dimetilamina	45,1	3 ml	5,0

Procedimiento

- 35 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió dimetilamina y se observó la formación inmediata de la amida (el color de la reacción cambió). Se introdujeron porciones adicionales de dimetilamina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para producir el producto deseado como un sólido amarronado: 580 mg, 84,7% de rendimiento.

## 40 Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
N,N-dimetil-4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	342,4	580 mg	1,69
Pd/C	---	100 mg	cat.
THF	---	50 ml	---

Procedimiento

- 5 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno durante 48 h. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo el producto como un sólido amarillo: 470 mg, 89% de rendimiento.

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-N,N-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida	312,4	470 mg	1,5
Cloruro de cloroacetilo	113	0,13 ml	1,65
Trietilamina	101	0,63 ml	4,5
Piperidina	85,2	128 mg	1,5
Trietilamina*	101	0,21 ml	1,5
DCM	---	25 ml	---
Dioxano	---	8 ml	---
* Síntesis de 8			

10

Síntesis de 7

- 15 Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

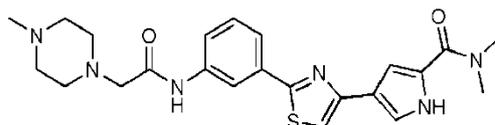
Síntesis de 8

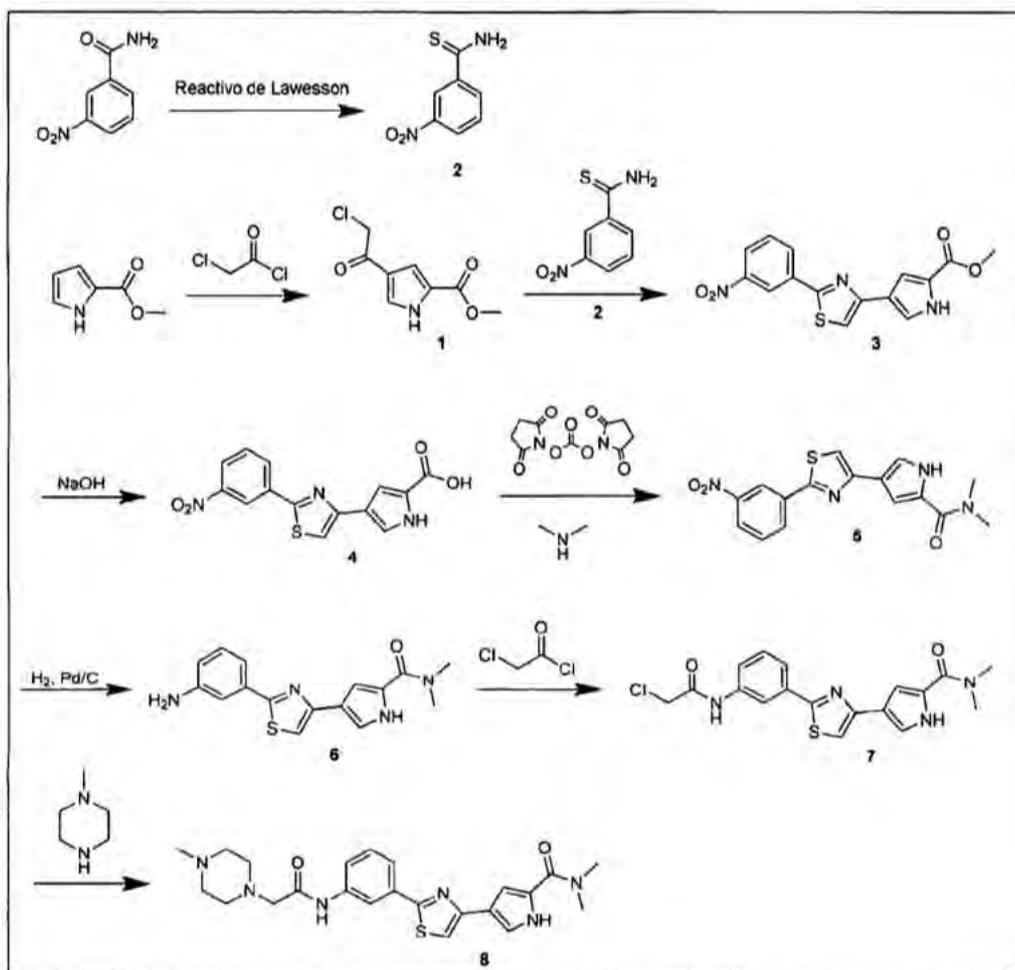
- 20 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con piperidina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 1 hora (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade piperidina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, se añadió norit, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El carbón se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El filtrado se evaporó, y el producto oleoso se purificó sobre sílice de fase normal (eluido mediante gradiente de PE:THF) para producir el producto puro como un sólido amarillo: 15 mg, 6,9% de rendimiento, 96% de pureza. HPLC - 96% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 437,5, encontrado 438,1 (MH<sup>+</sup>).

25

Síntesis del compuesto:

30





Esquema 23

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	-	80 ml	---
THF	-	40 ml	---

Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 3

10

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

## 20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

## 30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	630,6 mg	2,0
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	769 mg	3,0
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	40 ml	---
Trietilamina	101	0,84 ml	6,0
Dimetilamina	45,1	3 ml	5,0

Procedimiento

35 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió dimetilamina y se observó la formación inmediata de la amida (el color de la reacción cambió). Se introdujeron porciones adicionales de dimetilamina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para producir el producto deseado como un sólido amarronado: 580 mg, 84,7% de rendimiento.

40

## Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
N,N-Dimetil-4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	342,4	580 mg	1,69
Pd/C	---	100 mg	cat.
THF	---	50 ml	---

Procedimiento

El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno durante 48 h. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo el producto como un sólido amarillo: 470 mg, 89% de rendimiento.

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-N,N-dimetil-1H-pirrol-2-carboxamida	312,4	470 mg	1,5
Cloruro de cloroacetilo	113	0,13 ml	1,65
Trietilamina	101	0,63 ml	4,5
1-Metilpiperazina	100,2	150,3 mg	1,5
Trietilamina*	101	0,21 ml	1,5
DCM	---	25ml	---
Dioxano	---	8 ml	---

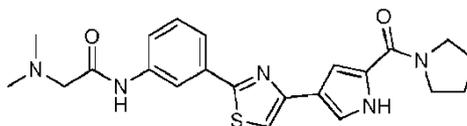
\* Síntesis de 8

10 Síntesis de 7

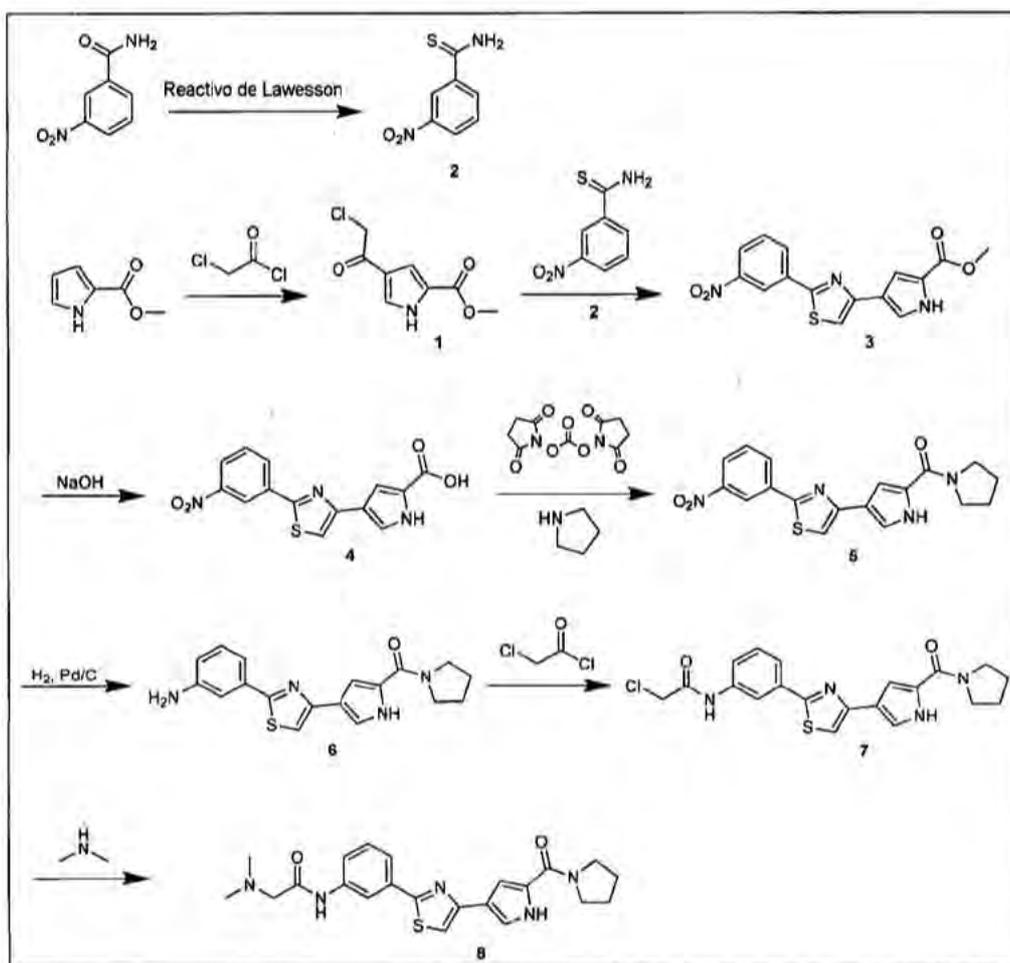
Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

15 Síntesis de 8

Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con 1-metilpiperazina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 1 hora (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade 1-metilpiperazina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, se añadió norit, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El carbón se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El filtrado se evaporó, y el producto oleoso se purificó sobre sílice de fase normal (eluido mediante gradiente de PE:THF) para producir el producto puro como un sólido amarillo: 156 mg, 69% de rendimiento, 100% de pureza. HPLC - 100% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 452,6, encontrado 453,1 (MH<sup>+</sup>).

25 Síntesis del compuesto:

30



Esquema 24

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	-

Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 3

10

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

## 20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

## 30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,15 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	2,56 g	10
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	200 ml	---
Trietilamina	101	4,15 ml	22
pirrolidina	71,12	1,25 ml	15

Procedimiento

35 Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido en una mezcla de acetonitrilo-dioxano dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (70 ml) y se secó a vacío (2 g, 73%).

40

## Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	2 g	5,4
Pd/C	---	150 mg	---
THF	---	50 ml	---

Procedimiento

5 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,8 g, rendimiento cuantitativo).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

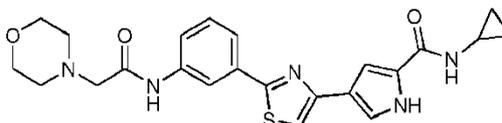
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirro1-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,4	0,338 g	1
Cloruro de cloroacetilo	113	~0,1 ml	1,2
Trietilamina	101	0,41 ml	3
Dimetilamina (2M en MeOH)	85	2 ml	4
Trietilamina*	101	0,41 ml	3
DCM	---	20 ml	---
Dioxano	---	40 ml	---
* Síntesis de 8			

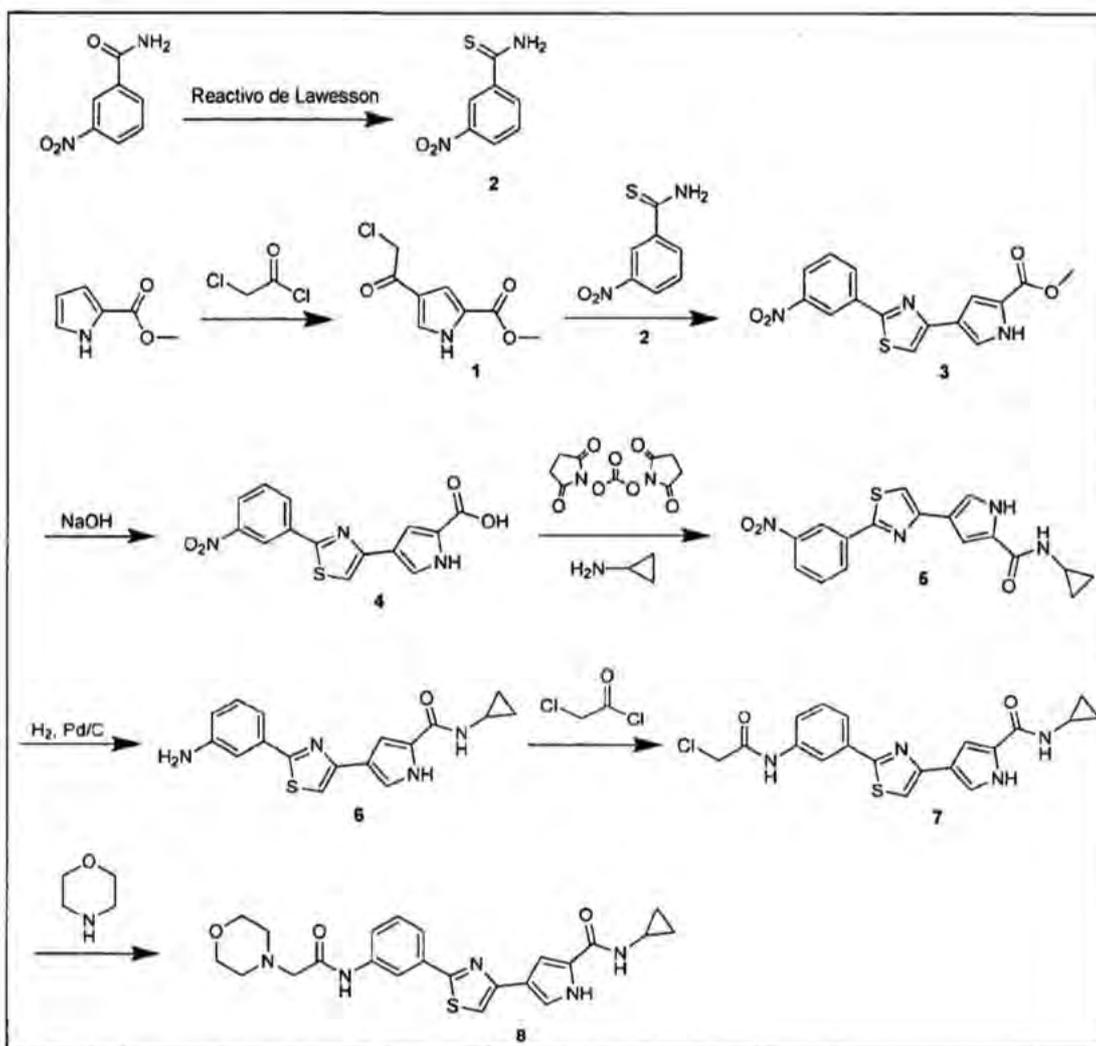
10 Síntesis de 7

Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. (Si es necesario, se añade otra porción de cloruro de cloroacetilo). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

Síntesis de 8

20 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con dimetilamina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2-3 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade dimetilamina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró usando isopropanol, se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El secado a alto vacío produjo 55 mg (13%). HPLC - 96% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 423,17, encontrado 424,2 (MH<sup>+</sup>).

25 Síntesis del compuesto:



Esquema 25

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

10 Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	0,945 g	3
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	0,768+0,384 g	3+1,5
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	50 ml	---
Trietilamina	101	1,25 ml	9
Ciclopropilamina	57,1	0,7 ml	10

Procedimiento

35 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió ciclopropilamina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, y el filtrado (90% de pureza) se evaporó y el sólido resultante se agitó en agua (30 ml). El secado a vacío produjo 0,46 g (43%) de sólido amarillo.

40

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
N-Ciclopropil-4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	354,38	0,46 g	1,3
Pd/C	---	150 mg	---
THF	---	150 ml	---

Procedimiento

- 5 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (0,32 g, 76%).

10 Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

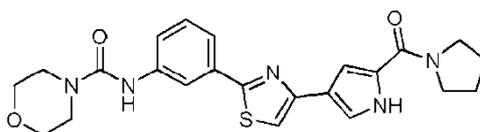
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-N-ciclopropil-1H-pirrol-2-carboxamida	324	0,320 g	0,99
Cloruro de cloroacetilo	113	~0,1 ml	1,2
Trietilamina	101	0,41 ml	3
Morfolina	87,12	0,35 ml	4
Trietilamina*	101	0,41 ml	3
DCM	---	20 ml	---
Dioxano	---	40 ml	---
* Síntesis de 8			

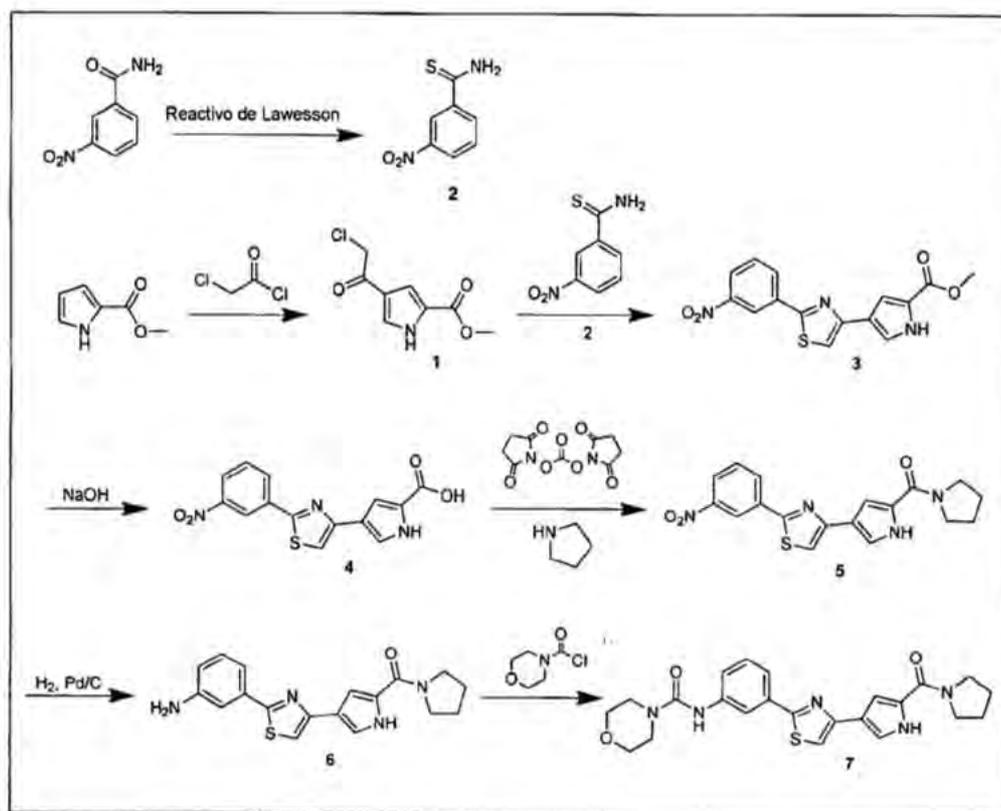
Síntesis de 7

- 15 Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. (Si es necesario, se añade otra porción de cloruro de cloroacetilo). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

20 Síntesis de 8

- Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en EtOH y se añadió norit. La mezcla se agitó durante 30 minutos y el carbón se eliminó mediante filtración. El filtrado se evaporó, y el producto oleoso se purificó sobre sílice de fase normal (eluido mediante gradiente de PE:THF). 20 mg (4,46%). HPLC - 98% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 451,17, encontrado 451,6 (MH<sup>+</sup>).

30 Síntesis del compuesto:



Esquema 26

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

- 20
- Procedimiento
- Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla
- 25

agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 3

5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Acido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,15 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,17	2,56 g	10
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	200 ml	---
Trietilamina	101	4,15 ml	22
pirrolidina	71,12	1,25 ml	15

Procedimiento

Se añadió trietilamina a una mezcla del ácido en una mezcla de acetonitrilo-dioxano, dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (70 ml) y se secó a vacío (2 g, 73%).

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	2 g	5,4
Pd/C	---	150 mg	---
THF	---	50 ml	---

Procedimiento

El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,8 g, rendimiento cuantitativo).

45

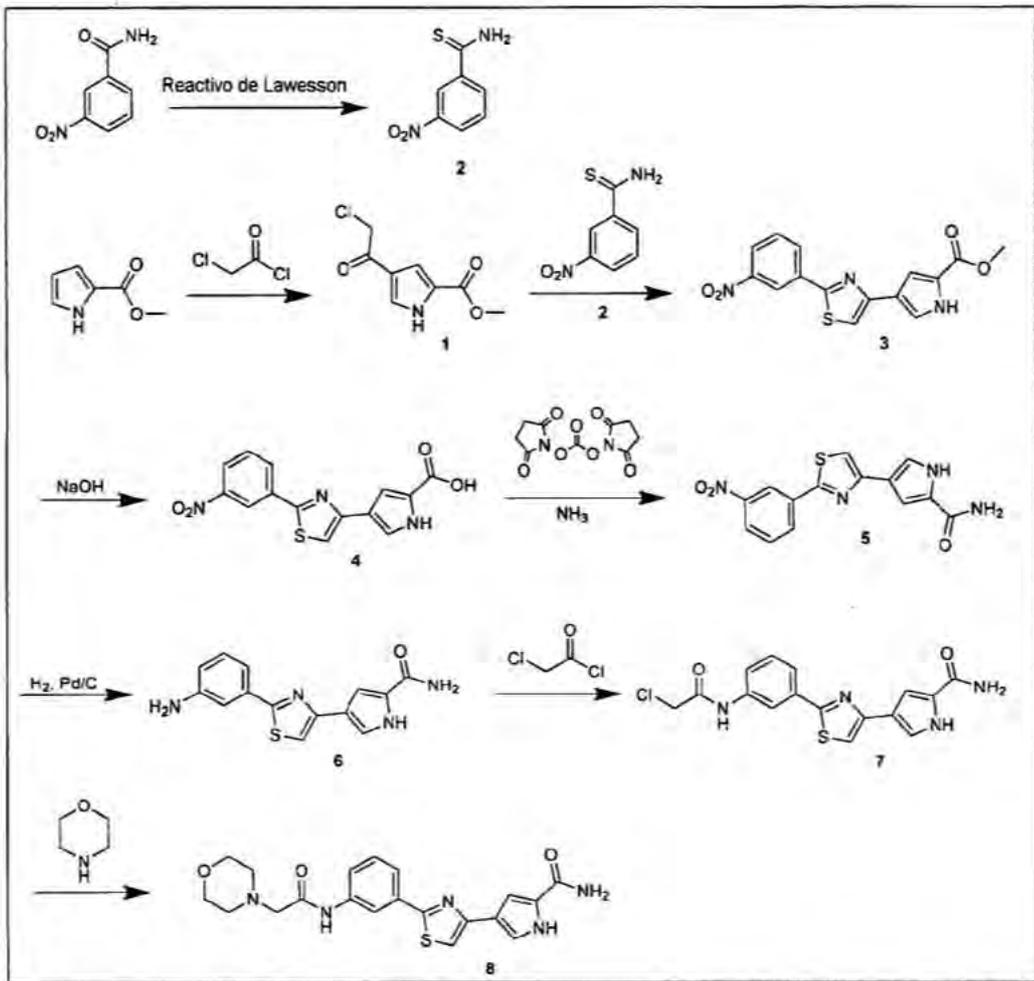
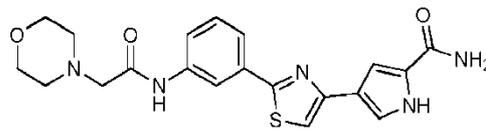
Tabla de reactivos - Síntesis de 7

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,4	0,338 g	1
Cloruro de N-carbonil morfolina	149,5	~0,23 ml	2
Trietilamina	101	0,41 ml	3
Acetonitrilo-THF 1:1	---	60 ml	---

Síntesis de 7

5 Los componentes se agitaron a 70°C en una mezcla de acetonitrilo-THF 1:1. El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Se observó conversión total tras agitar toda la noche, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El producto se purificó sobre sílice de fase normal (elución usando gradiente de PE-THF). (32 mg, 7%). HPLC - 98% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 451,17, encontrado 451,7 (MH<sup>+</sup>).

10 Síntesis del compuesto:



Esquema 27

Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

#### Procedimiento

5 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una  
mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con  
enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición  
estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión  
total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica  
desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase  
10 orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

#### Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

#### 15 Procedimiento

Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción  
se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante  
20 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla  
agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar  
hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

#### Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

#### 25 Procedimiento

Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución  
transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la  
30 conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se  
recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de  
polvo amarillo mostaza).

#### Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

#### Procedimiento

40 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual  
se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el  
residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió  
mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

#### Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)thiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	0,790 g	2,5
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	0,64 g + 0,32 g	2,5+1,25
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	50 ml	---
Trietilamina	101	1,04 ml	7,5
Amoníaco en MeOH (7M)	57,1	0,7 ml	10

#### Procedimiento

- 5 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 95%. Después, se añadió disolución de amoníaco, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de amoníaco hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se llevó a EtOH y se evaporó hasta sequedad produciendo 0,32 g (1,02 mmoles, 40% de rendimiento) de polvo amarillo.

#### Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)thiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	314,32	0,32 g	1,02
Pd/C	---	100 mg	---
THF	---	150 ml	---

#### 15 Procedimiento

El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (rendimiento cuantitativo).

#### Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Aminofenil)thiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	284,34	0,28 g	1
Cloruro de cloroacetilo	113	~0,1 ml	1,2
Trietilamina	101	0,41 ml	3
Morfolina	87,12	0,52 ml	6
Trietilamina*	101	0,41 ml	3
DCM	---	20 ml	---
Dioxano	---	40 ml	---
*Síntesis de 8			

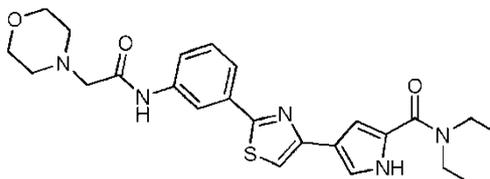
#### Síntesis de 7

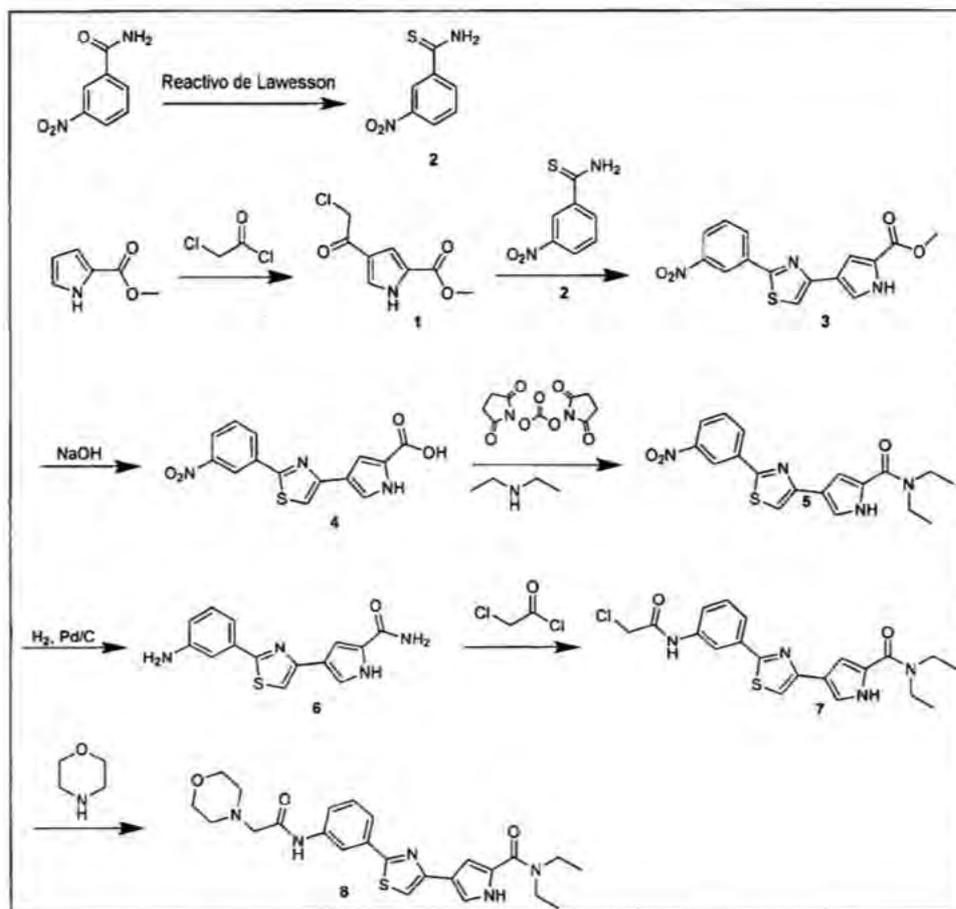
- 25 Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. (Si es necesario, se añade otra porción de cloruro de cloroacetilo). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

#### Síntesis de 8

- 35 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo. El disolvente se eliminó a presión reducida. El filtrado se evaporó, y el producto oleoso se purificó sobre sílice de fase normal (eluido mediante gradiente de PE:THF). 20 mg (5%). HPLC - 96% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 411,14, encontrado 411,8 (MH<sup>+</sup>).

#### Síntesis del compuesto:





Esquema 28

5

Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

10

Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

15

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

20

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

- 5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 3

10

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

- 15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

## 20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

- 25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

## 30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	0,780 g	2,5
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	0,64g + 0,32 g	2,5 + 1,25
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	30 ml	---
Trietilamina	101	1,04 ml	7,5
Dietilamina	73,14	0,82 ml	8

Procedimiento

- 35 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 97%. Después, se añadió dietilamina. Se introdujeron porciones adicionales de dietilamina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. Se añadió DCM, y la disolución se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo 0,8 g (86%) de polvo amarillo.

40

## Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
N,N-Dietil-4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxamida	370,43	0,80 g	2,2
Pd/C	---	120 mg	---
THF	---	150 ml	---

Procedimiento

5 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (rendimiento cuantitativo).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

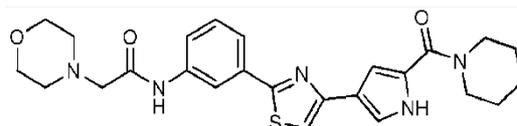
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-N,N-dietil-1H-pirrol-2-carboxamida	340	0,68 g	2
Cloruro de cloroacetilo	113	~0,19 ml	2,4
Trietilamina	101	0,83 ml	6
Morfolina	87,12	0,53 ml	6
Trietilamina*	101	0,83 ml	3
DCM	---	20 ml	---
Dioxano	---	40 ml	---
* Síntesis de 8			

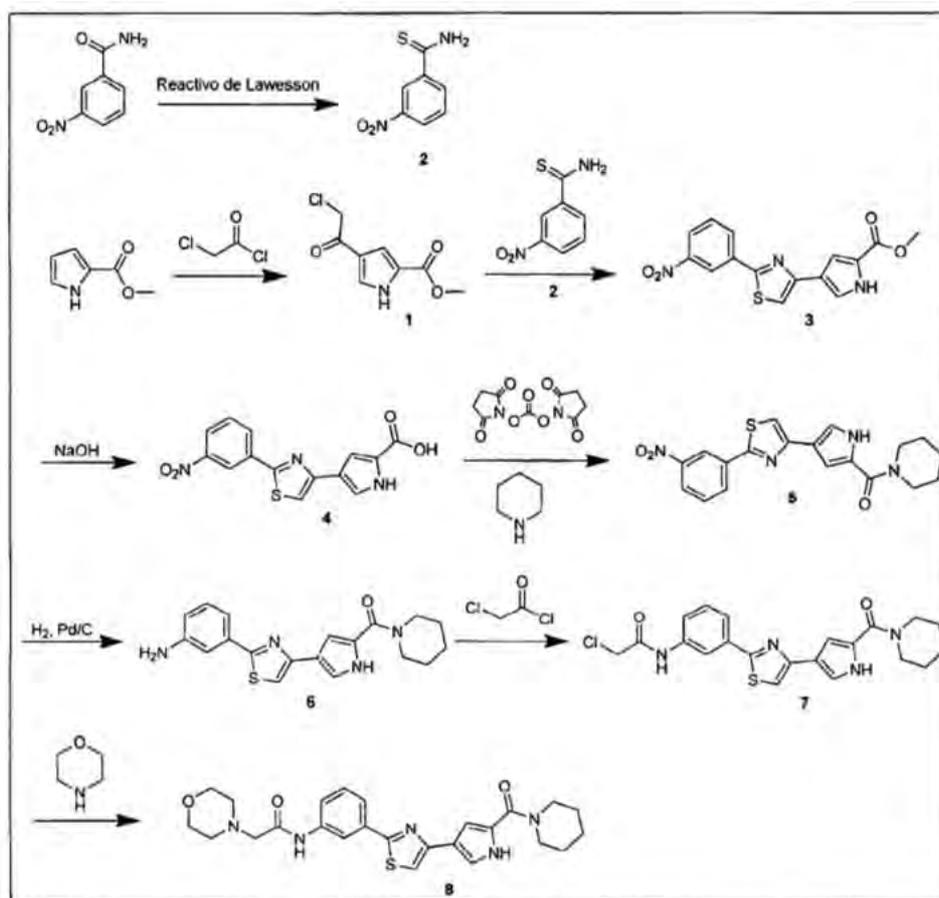
10 Síntesis de 7

Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. (Si es necesario, se añade otra porción de cloruro de cloroacetilo). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

15 Síntesis de 8

20 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo. El disolvente se eliminó a presión reducida. La disolución se evaporó, y el producto oleoso se purificó sobre sílice de fase normal (eluido mediante gradiente de PE:THF). Las fracciones se combinaron y se evaporaron. El producto oleoso se trituró adicionalmente usando una cantidad pequeña de THF. (87 mg, 9,3%). HPLC - 100% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 467,2, encontrado 467,9 (MH<sup>+</sup>).

25 Síntesis del compuesto:



Esquema 29

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

## Tabla de reactivos – Síntesis de 3

10

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

## 20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

## 30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	0,78 g	2,5
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	0,64 + 0,32 g	2,5
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	50 ml	---
Trietilamina	101	1,03 ml	7,5
Piperidina	85,15	0,98 ml	10

Procedimiento

35 se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió piperidina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, y el filtrado (90% de pureza) se evaporó, y el sólido resultante se agitó en agua (30 ml). El secado a vacío produjo 0,33 g (34%) de sólido amarillo.

40

## Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(piperidin-1-il)metanona	382,43	0,33 g	0,86
Pd/C	---	100 mg	---
THF	---	150 ml	---

Procedimiento

5 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (0,3 g, rendimiento cuantitativo).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

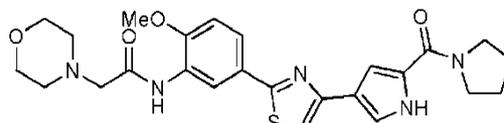
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(piperidin-1-il)metanona	352	0,3 g	0,85
Cloruro de cloroacetilo	113	0,82 ml	1
Trietilamina	101	0,42 ml	3
Morfolina	87,12	0,26 ml	3
Trietilamina*	101	0,42 ml	3
DCM	---	20 ml	---
Dioxano	---	40 ml	---
* Síntesis de 8			

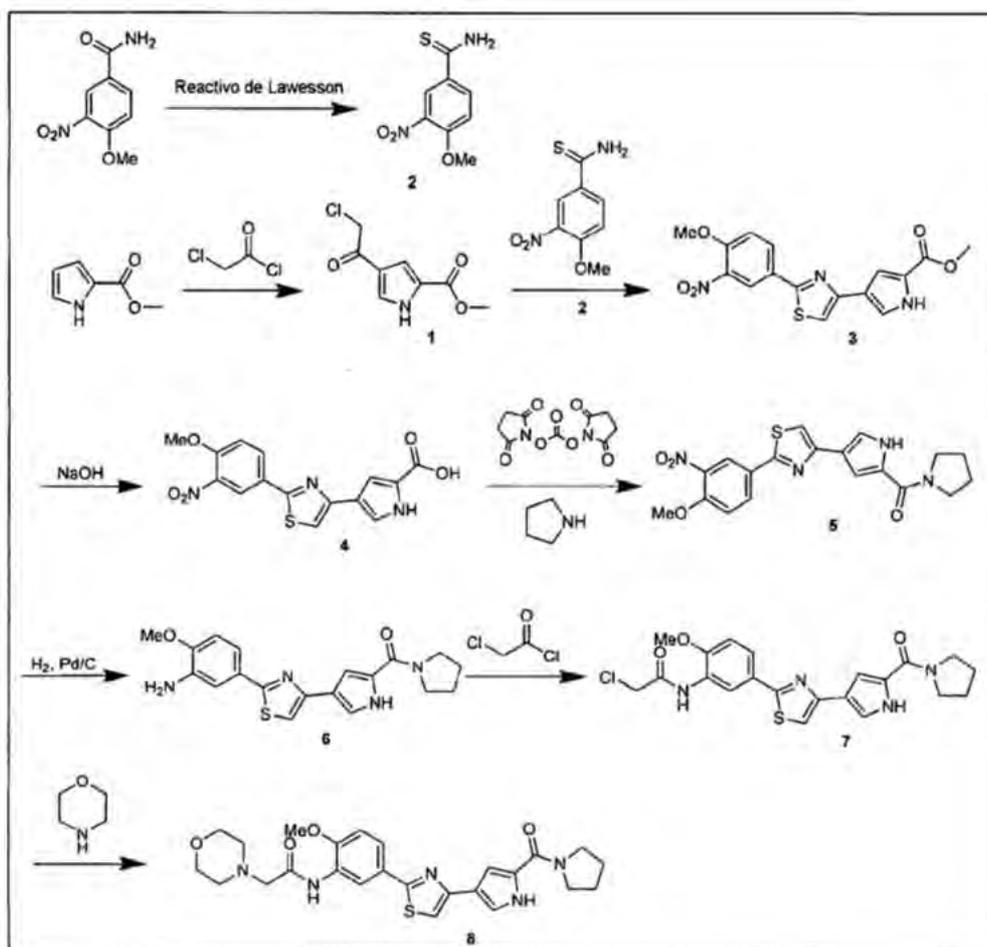
10 Síntesis de 7

Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

15 Síntesis de 8

20 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en EtOH, y se añadió norit. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y el carbón se eliminó mediante filtración. El filtrado se evaporó, y el producto oleoso se purificó sobre sílice de fase normal (eluido mediante gradiente de PE:THF). 104 mg (25%). HPLC - 97,4% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 479,59, encontrado 480,9 (MH<sup>+</sup>).

25 Síntesis del compuesto:



Esquema 30

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Metoxi-3-nitrobenzamida	196,16	1,1 g	5,6
Reactivo de Lawesson	404	1,6 g	4,0
NaHCO <sub>3</sub>	84	0,53 g	6,0
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 4-metoxi-3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (0,9 g, 76% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 3

10

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Metoxi-3-nitrobenzotioamida	212,2	0,85 g	4,2
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	0,9 g	4,2
Acetato de sodio	82	0,7 g	8,5
Ácido acético	---	4 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (1,04 g, 68% de sólido naranja).

## 20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(4-Metoxi-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	359,4	1,04 g	2,9
NaOH	40	0,46 g	11,6
Dioxano	---	15 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	7,5 ml	---

Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en una mezcla de dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se formó una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Sólido naranja (980 mg, 98% de rendimiento).

## 30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(4-metoxi-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	345,3	980 mg	2,8
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	1,09 g	4,2
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	60 ml	---
Trietilamina	101	1,2 ml	8,5
Pirrolidina	71,1	0,6 ml	7,1

Procedimiento

35 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina y se observó la formación inmediata de la amida (el color de la reacción cambió). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para producir el producto deseado as un sólido naranja: 1,04 g, 91,9% de rendimiento.

40

## Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(4-Metoxi-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	398,4	1,04 g	2,61
Pd/C	---	150 mg	cat.
THF	---	100 ml	---

Procedimiento

5 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno durante 48 h. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo el producto como un sólido amarillo: 950 mg, 98,8% de rendimiento.

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Amino-4-metoxifenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,5	950 mg	2,6
Cloruro de cloroacetilo	113	0,23 ml	2,8
Trietilamina	101	1,09 ml	7,7
Morfolina	87,1	0,17 ml	1,94
Trietilamina*	101	0,27 ml	1,94
DCM	---	40 ml	---
Dioxano	---	12 ml	---
* Síntesis de 8			

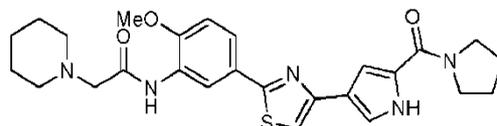
10 Síntesis de 7

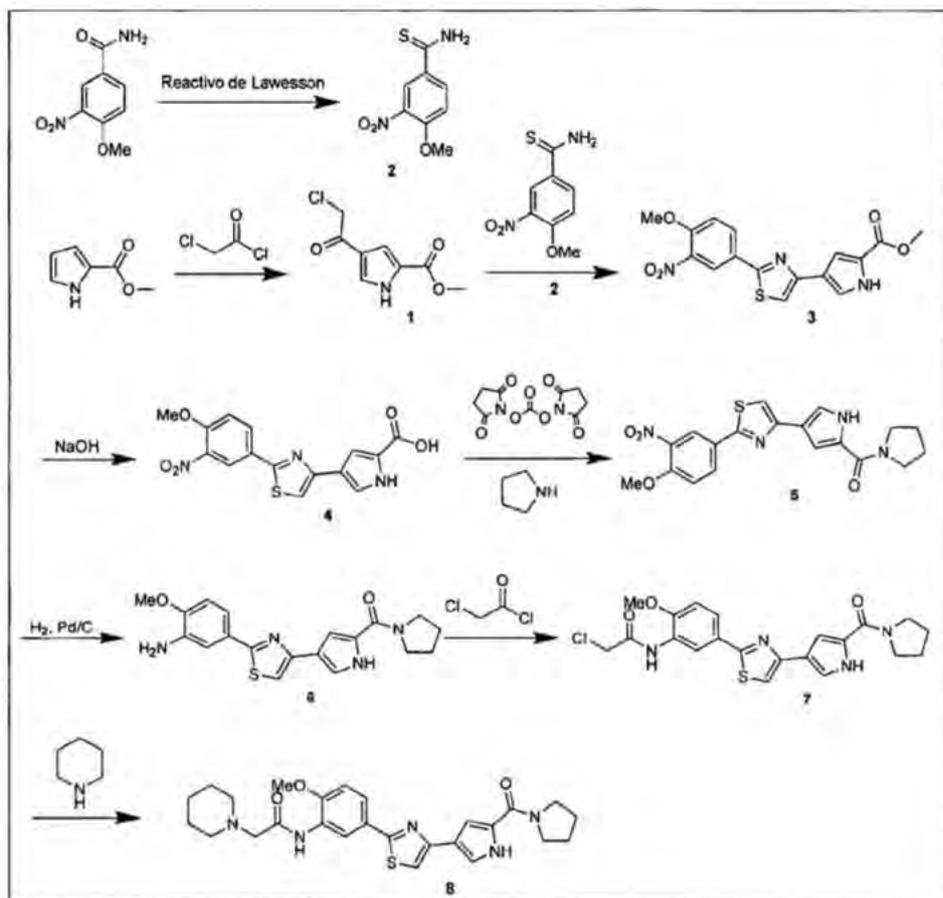
Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

Síntesis de 8

20 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 1 hora (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, se añadió norit, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El carbón se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El filtrado se evaporó, y el producto oleoso se purificó sobre sílice de fase normal (eluido mediante gradiente de PE:THF) para producir el producto puro como un sólido amarillo: 7,5 mg, 2,3% de rendimiento, 100% de pureza. HPLC - 100% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 495,59, encontrado 496,27 (MH<sup>+</sup>).

25 Síntesis del compuesto:





Esquema 31

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Metoxi-3-nitrobenzamida	196,16	1,1 g	5,6
Reactivo de Lawesson	404	1,6 g	4,0
NaHCO <sub>3</sub>	84	0,53 g	6,0
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 4-metoxi-3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (0,9 g, 76% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 3

10

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Metoxi-3-nitrobenzotioamida	212,2	0,85 g	4,2
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	0,9 g	4,2
Acetato de sodio	82	0,7 g	8,5
Ácido acético	---	4 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (1,04 g, 68% de sólido naranja).

## 20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(4-Metoxi-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	359,4	1,04 g	2,9
NaOH	40	0,46 g	11,6
Dioxano	---	15 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	7,5 ml	---

Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una suspensión del éster en una mezcla de dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se formó una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Sólido naranja (980 mg, 98% de rendimiento).

## 30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(4-metoxi-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	345,3	980 mg	2,8
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	1,09 g	4,2
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	60 ml	---
Trietilamina	101	1,2 ml	8,5
Pirrolidina	71,1	0,6 ml	7,1

Procedimiento

35 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina, y se observó la formación inmediata de la amida (el color de la reacción cambió). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para producir el producto deseado como un sólido naranja: 1,04 g, 91,9% de rendimiento.

40

## Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(4-Metoxi-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	398,4	1,04 g	2,61
Pd/C	---	150 mg	cat.
THF	---	100 ml	---

Procedimiento

5 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno durante 48 h. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo el producto como un sólido amarillo: 950 mg, 98,8% de rendimiento.

Tabla de reactivos - Síntesis de 7 y 8

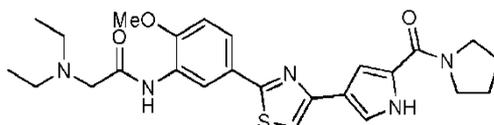
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Amino-4-metoxifenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,5	950 mg	2,6
Cloruro de cloroacetilo	113	0,23 ml	2,8
Trietilamina	101	1,09 ml	7,7
Piperidina	85,2	0,19 ml	1,94
Trietilamina*	101	0,27 ml	1,94
DCM	---	40 ml	---
Dioxano	---	12 ml	---
* Síntesis de 8			

10 Síntesis de 7

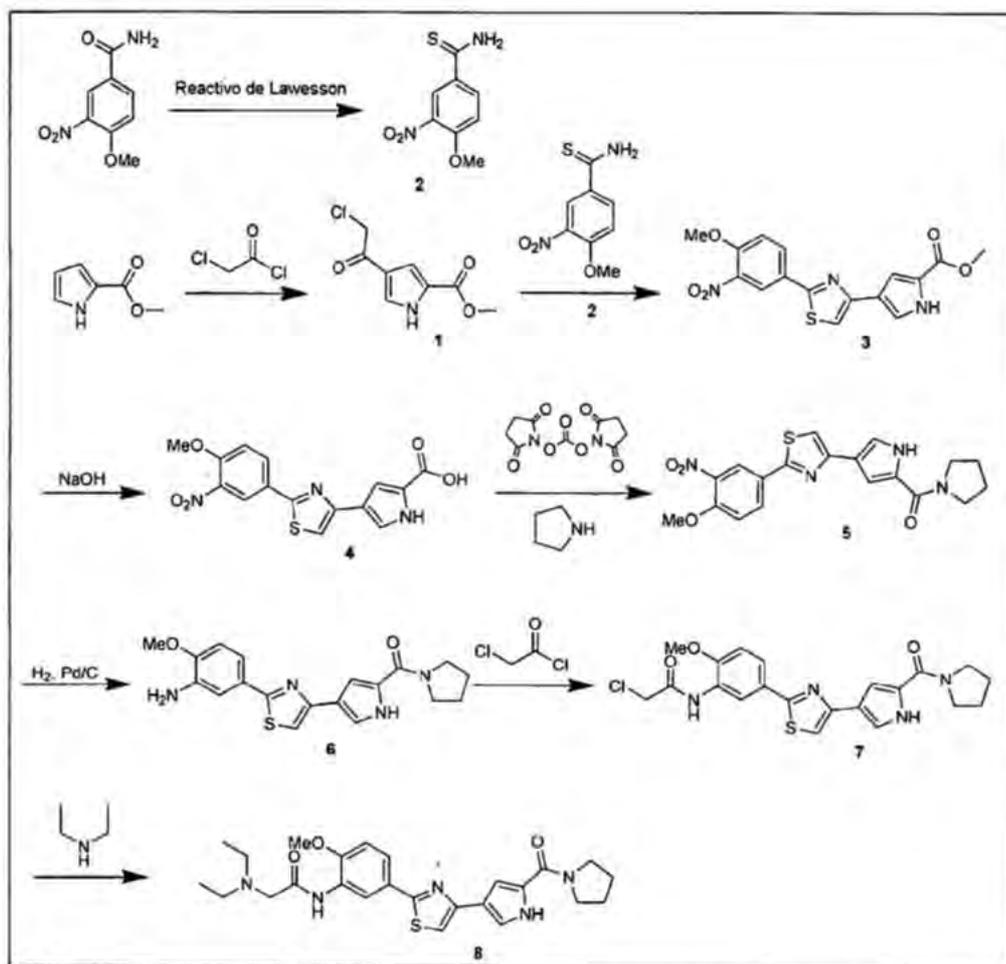
Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

15 Síntesis de 8

20 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con piperidina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 1 hora (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade piperidina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, se añadió norit, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El carbón se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El filtrado se evaporó, y el producto oleoso se purificó sobre sílice de fase normal (eluido mediante gradiente de PE:EtOAc) para producir el producto puro como un sólido amarillo: 31 mg, 9,7% de rendimiento, 99% de pureza. HPLC - 99% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 493,62, encontrado 494,51 (MH<sup>+</sup>).

25 Síntesis del compuesto:

30



Esquema 32

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Metoxi-3-nitrobenzamida	196,16	1,1 g	5,6
Reactivo de Lawesson	404	1,6 g	4,0
NaHCO <sub>3</sub>	84	0,53 g	6,0
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

Procedimiento

5 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 4-metoxi-3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (0,9 g, 76% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 3

10

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Metoxi-3-nitrobenzotioamida	212,2	0,85 g	4,2
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	0,9 g	4,2
Acetato de sodio	82	0,7 g	8,5
Ácido acético	---	4 ml	---

Procedimiento

15 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (1,04 g, 68% de sólido naranja).

## 20 Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(4-Metoxi-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	359,4	1,04 g	2,9
NaOH	40	0,46 g	11,6
Dioxano	---	15 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	7,5 ml	---

Procedimiento

25 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O (2:1). La mezcla de reacción se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se formó una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando HCl concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Sólido naranja (980 mg, 98% de rendimiento).

## 30 Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(4-metoxi-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	345,3	980 mg	2,8
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	1,09 g	4,2
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	60 ml	---
Trietilamina	101	1,2 ml	8,5
Pirrolidina	71,1	0,6 ml	7,1

Procedimiento

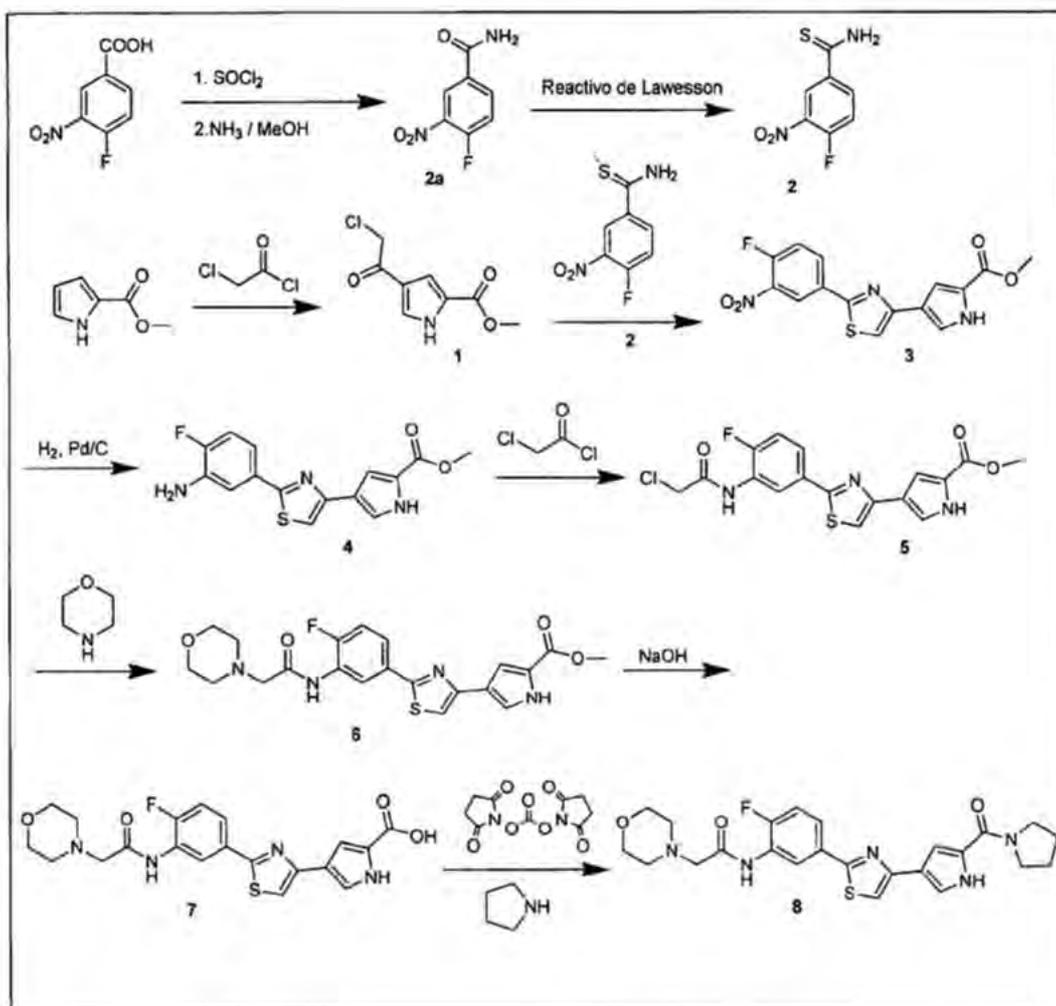
35 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina, y se observó la formación inmediata de la amida (el color de la reacción cambió). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para producir el producto deseado como un sólido naranja: 1,04 g, 91,9% de rendimiento.

40

## Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(4-Metoxi-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	398,4	1,04 g	2,61
Pd/C	---	150 mg	cat.
THF	---	100 ml	---





Esquema 33

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).
- 15

Tabla de reactivos - Síntesis de 2<sup>a</sup>

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Acido 4-fluoro-3-nitrobenzoico	185,1	1,1 g	6,0
Cloruro de tionilo	---	5 ml	---
NH <sub>3</sub> en MeOH	84	1,7 ml	12,0
Tolueno	---	15 ml	---

Procedimiento

5 Etapa A: a una mezcla de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico en tolueno, se añadió cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a 80°C durante 20 h, y el disolvente se evaporó para dar el cloruro de acilo.

10 Etapa B: se disolvió cloruro de acilo en tolueno. Se añadió gota a gota amoníaco en MeOH a la disolución, dando como resultado la formación de un precipitado amarillo. La mezcla se agitó 15 minutos a rt. Después, se añadió HCl 1 M. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para producir el producto puro como un sólido amarillo: 740 mg, 67% de rendimiento.

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Fluoro-3-nitrobenzamida	184,1	1,5 g	8,0
Reactivo de Lawesson	404	2,4 g	6,0
NaHCO <sub>3</sub>	84	0,5 g	6,0
1,2 Dimetoxietano	---	16 ml	---
THF	---	8 ml	---

15 Procedimiento

20 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 4-fluoro-3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (60 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (1,23 g, 75,4% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-Fluoro-3-nitrobenzotioamida	200,2	1,24 g	6,14
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	1,24 g	6,14
Acetato de sodio	82	1,0 g	12,3
Acido acético	---	5 ml	---

25 Procedimiento

30 Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío (1,5 g, 70,3% de sólido naranja).

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(4-Fluoro-3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	347,3	700 mg	2,0
Pd/C	---	200 mg	cat.
THF	---	60 ml	---

35 Procedimiento

40 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno durante 72 h. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo el producto como un sólido marrón: 680 mg, 100% de rendimiento.

Tabla de reactivos - Síntesis de 5 y 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-amino-4-fluorofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	317,3	680 mg	2,14
Cloruro de cloroacetilo	113	0,19 ml	2,36
Trietilamina	101	0,90 ml	6,43
Morfolina	87,1	0,57 ml	6,43
Trietilamina*	101	0,90 ml	6,43

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
DCM	---	35 ml	---
Dioxano	---	35 ml	---
* Síntesis de 6			

Síntesis de 5

5 Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente.

Síntesis de 6

10 Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, se añadió norit, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El carbón se eliminó mediante filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El filtrado se evaporó, y el producto oleoso se llevó a la etapa siguiente sin tratamiento adicional: 1,2 g, 100% de rendimiento.

## Tabla de reactivos - Síntesis de 7

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(4-Fluoro-3-(2-morfolinoacetamido)fenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	444,5	1,2 g	2,7
NaOH	40	0,43 g	10,8
Dioxano	---	12 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	6 ml	---

Procedimiento

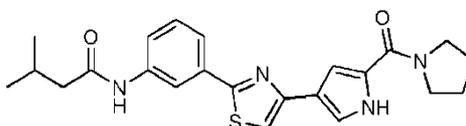
20 Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 80°C durante 2 h, durante lo cual se formó una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se recogió mediante filtración y se lavó con agua. Tras secar a vacío, el producto deseado se obtuvo como un sólido marrón (380 mg, 32,7% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 8

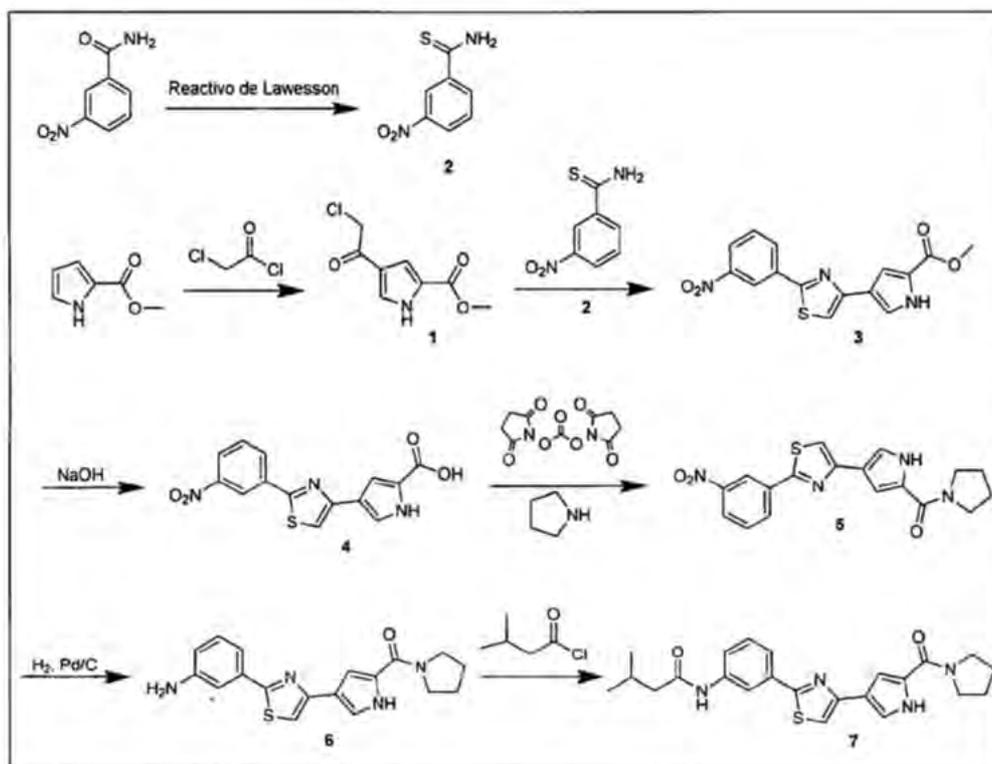
Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(2-morfolinoacetamido)fenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	430,45	380 mg	0,88
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	340 mg	1,32
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	18 ml	---
Trietilamina	101	268 mg	2,65
Pirrolidina	71,1	157 mg	2,20

Procedimiento

30 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina y se observó la formación inmediata de la amida (el color de la reacción cambió). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para producir el producto bruto. El bruto se purificó mediante columna Combi-flash para dar el producto con 94% de pureza. La cristalización en MeOH caliente produjo el producto deseado puro como un sólido blanco: 15 mg, 3,5% de rendimiento, 100% de pureza. HPLC - 100% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 483,56, encontrado 484,36 (MH<sup>+</sup>).

Síntesis del compuesto:

45



Esquema 34

## 5 Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

## Procedimiento

- 10 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

## Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

- 20 Procedimiento
- 25 Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

5 Procedimiento

Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

15 Procedimiento

Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O (2:1). La mezcla de reacción se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,1 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	2,56 + 1,28 g	10 + 5
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	50 ml	---
Trietilamina	101	4,15 ml	30
Pirrolidina	71,12	2,5 ml	30

25 Procedimiento

Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, y el filtrado (90% de pureza) se evaporó, y el sólido resultante se agitó en agua (30 ml). El secado a vacío produjo el producto deseado puro: 3,68 g, 100% de rendimiento.

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	3,68 g	10
Pd/C	---	150 mg	---
THF	---	150 ml	---

40 Procedimiento

El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,0 g, 80%).

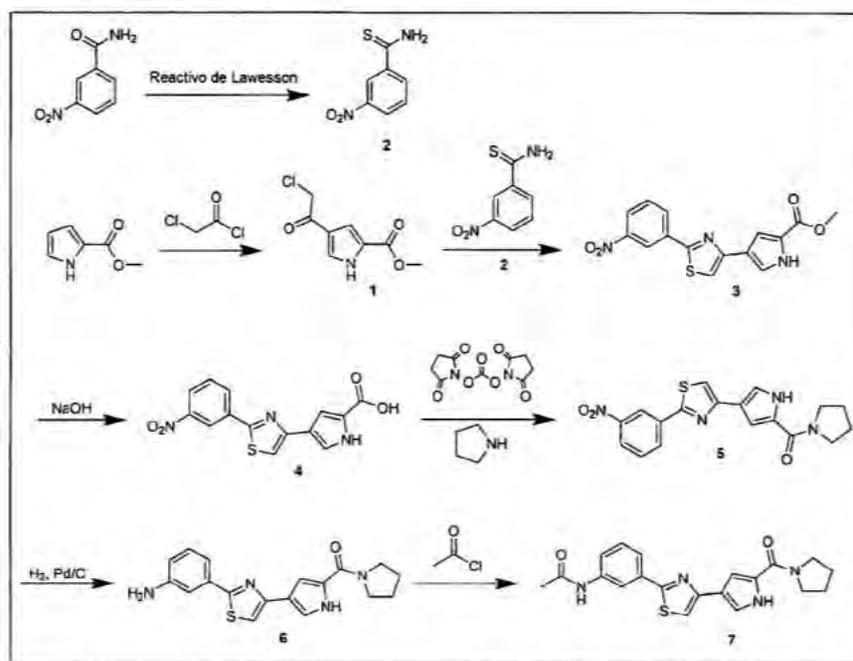
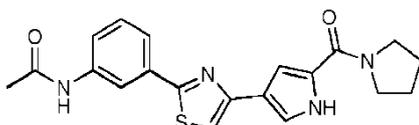
45 Tabla de reactivos - Síntesis de 7

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338	1,0 g	2,95
Cloruro de 3-metilbutanoilo	120	~0,1 ml	1,2
Trietilamina	101	0,41 ml	3

### Síntesis de 7

- 5 Una disolución de cloruro de 3-metilbutanoilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El producto precipitó gradualmente de la mezcla, se recogió mediante filtración y se lavó con agua. 160 mg, 31% de rendimiento. HPLC - 100% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 422,54, encontrado 423,31 (MH<sup>+</sup>).

### 10 Síntesis del compuesto:



15

### Esquema 35

Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

20

### Procedimiento

- 25 Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

5 Procedimiento

Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF 2:1. La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrotiobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

15 Procedimiento

Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

Tabla de reactivos - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

30 Procedimiento

Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O 2:1. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

Tabla de reactivos - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,1 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	2,56 + 1,28 g	10 + 5
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	50 ml	---
Trietilamina	101	4,15 ml	30
Pirrolidina	71,12	2,5 ml	30

40 Procedimiento

Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, y el filtrado (90% de pureza) se evaporó,

y el sólido resultante se agitó en agua (30 ml). El secado a vacío produjo el producto deseado puro: 3,68 g, 100% de rendimiento.

Tabla de reactivos - Síntesis de 6

5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	3,68 g	10
Pd/C	---	200 mg	---
THF	---	150 ml	---

Procedimiento

10 El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,0 g, 80%).

Tabla de reactivos - Síntesis de 7

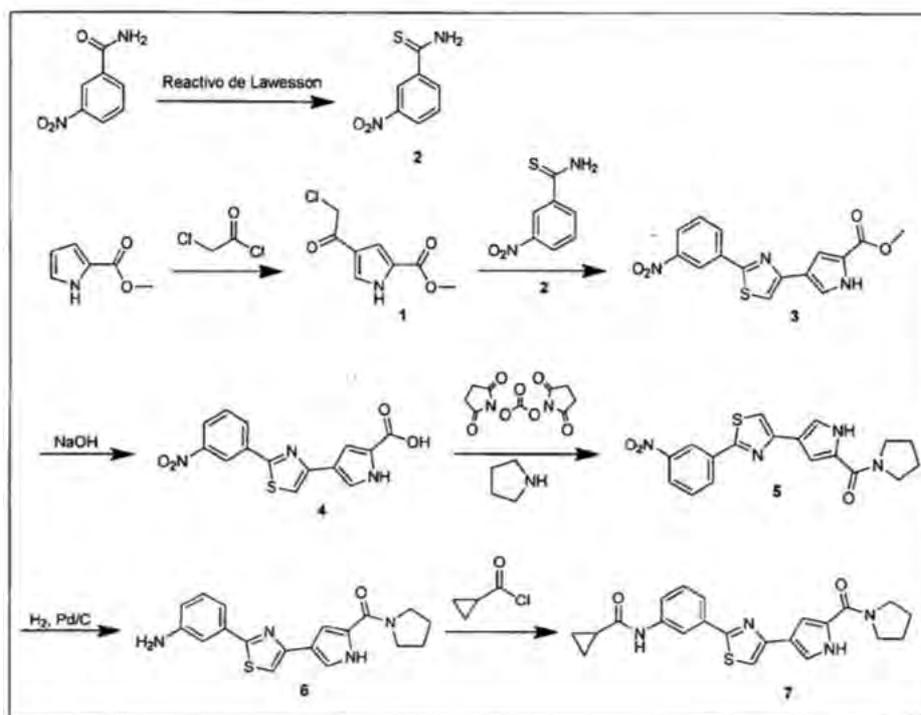
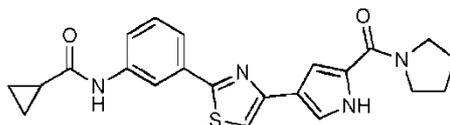
15

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338	0,338 g	1,0
Cloruro de acetilo	78,5	0,085 ml	1,2
Trietilamina	101	0,42 ml	3,0

Síntesis de 7

20 Una disolución de cloruro de acetilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El producto precipitó gradualmente de la mezcla, se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El producto se cristalizó en MeOH. 83 mg, 22% de rendimiento. HPLC - 97,6% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 380,46, encontrado 381,30 (MH<sup>+</sup>).  
Síntesis del compuesto:

25



Esquema 36

Tabla de reactivos - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,13	6,25 g	50
AlCl <sub>3</sub>	133,34	16,67 g	125
Cloruro de cloroacetilo	113	10 ml	125
DCM	---	100 ml	---

5

Procedimiento

Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,25 g, 50 mmoles) en DCM (80 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (16,67 g, 125 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (10 ml, 125 mmoles) en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (300 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con EA y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato; la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo un sólido gris (9 g, 90% de rendimiento).

15

Tabla de reactivos - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182,2	3,32 g	20
Reactivo de Lawesson	404	6,06 g	15
NaHCO <sub>3</sub>	84	2 g	12
1,2 Dimetoxietano	---	80 ml	---
THF	---	40 ml	---

20

Procedimiento

Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en dimetoxietano-THF (2:1). La reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó, se añadió bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (300 ml). La mezcla lechosa se calentó hasta ebullición y después se dejó enfriar hasta rt. dando como resultado cristales amarillos. (2,8 g, 77% de rendimiento).

25

Tabla de reactivos - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
3-Nitrobenzamida	182	4,55 g	25
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	5,04 g	25
Acetato de sodio	82	4,1 g	50
Ácido acético	---	20 ml	---

Procedimiento

Los reactivos se agitaron en ácido acético y se calentaron a reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 3-5 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC). La mezcla se enfrió hasta rt., y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (80 ml), se secó al aire y después se secó a vacío. (90% de polvo amarillo mostaza).

35

Tabla de reactivo - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,33	6,6 g	20
NaOH	40	3,2 g	80
Dioxano	---	100 ml	---
H <sub>2</sub> O	---	50 ml	---

40

Procedimiento

Se añadió NaOH a una mezcla del éster en dioxano-H<sub>2</sub>O (2:1). La mezcla de reacción se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se forma una disolución oscura. Cuando la reacción estuvo terminada, el disolvente orgánico se

evaporó, y el residuo se acidificó usando ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con acetato de etilo o se recogió mediante filtración. Polvo amarillo (5,8 g, 92% de rendimiento).

Tabla de reactivos – Síntesis de 5

5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
Ácido 4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	3,1 g	10
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (DSC)	256,17	2,56 + 1,28 g	10 + 5
Acetonitrilo-Dioxano 1:1	---	50 ml	
Trietilamina	101	4,15 ml	30
Pirrolidina	71,12	2,5 ml	30

Procedimiento

10 Se añadió DSC a una disolución del ácido y trietilamina en dioxano-acetonitrilo, y los componentes se agitaron a rt. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95%. Después, se añadió pirrolidina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo. El sólido obtenido se eliminó mediante filtración, y el filtrado (90% de pureza) se evaporó, y el sólido resultante se agitó en agua (30 ml). El secado a vacío produjo el producto deseado puro: 3,68 g, 100% de  
15 rendimiento.

Tabla de reactivo - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,41	3,68 g	10
Pd/C	---	200 mg	---
THF	---	150 ml	---

20 Procedimiento

El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo. Se añadió el catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo una espuma blanca (1,0 g, 80%).

25

Tabla de reactivo - Síntesis de 7

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338	0,236 g	0,7
Cloruro de ciclopropanocarbonilo	104,53	0,08 ml	0,84
Trietilamina	101	0,29 ml	2,1

30 Síntesis de 7

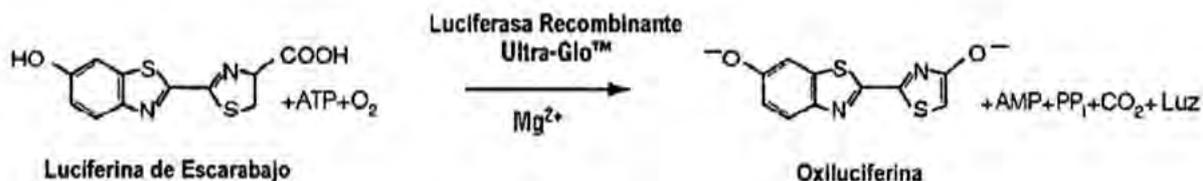
Una disolución de cloruro de ciclopropanocarbonilo en DCM se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El producto precipitó gradualmente de la mezcla, se recogió mediante filtración y se lavó con agua. 87,6 mg, 31% de rendimiento. HPLC - 99% de pureza. MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 406,50, encontrado 407,40 (MH<sup>+</sup>).

35

**Ejemplo 9: Proliferación de células Daudi**

Los compuestos de la invención se ensayaron en la proliferación de Daudi según el procedimiento en el Ejemplo 4 (para células Daudi): Proliferación de células RS4;11, Ramos, Namalwa, RL, Molt-4 y Daudi. Los compuestos de la invención se ensayaron en la proliferación de Daudi (72 h), dilución de 3 veces, y 9 puntos por duplicado. La concentración superior para compuestos de la invención fue 10 uM; la concentración superior del compuesto 7A de referencia fue 10 uM; y paclitaxel fue 500 nM. La viabilidad celular se determinó usando el reactivo de Cell Titer Glo (CTG), y se detectó mediante EnVision. Las EC<sub>50</sub> se calcularon mediante Prism 5.

45 El principio del ensayo se representa en el esquema a continuación:



Esquema 37

5 El ensayo de viabilidad celular luminiscente de CellTiter-Glo™ usa ATP, un cofactor requerido de la reacción de luciferasa, como un indicador de células metabólicamente activas. La enzima luciferasa actúa sobre luciferina en presencia de Mg<sup>2+</sup> y ATP para producir oxiluciferina y para liberar energía en forma de luminiscencia. Puesto que la reacción de luciferasa requiere ATP, la luminiscencia producida es proporcional a la cantidad de ATP presente, un indicador de la actividad metabólica celular.

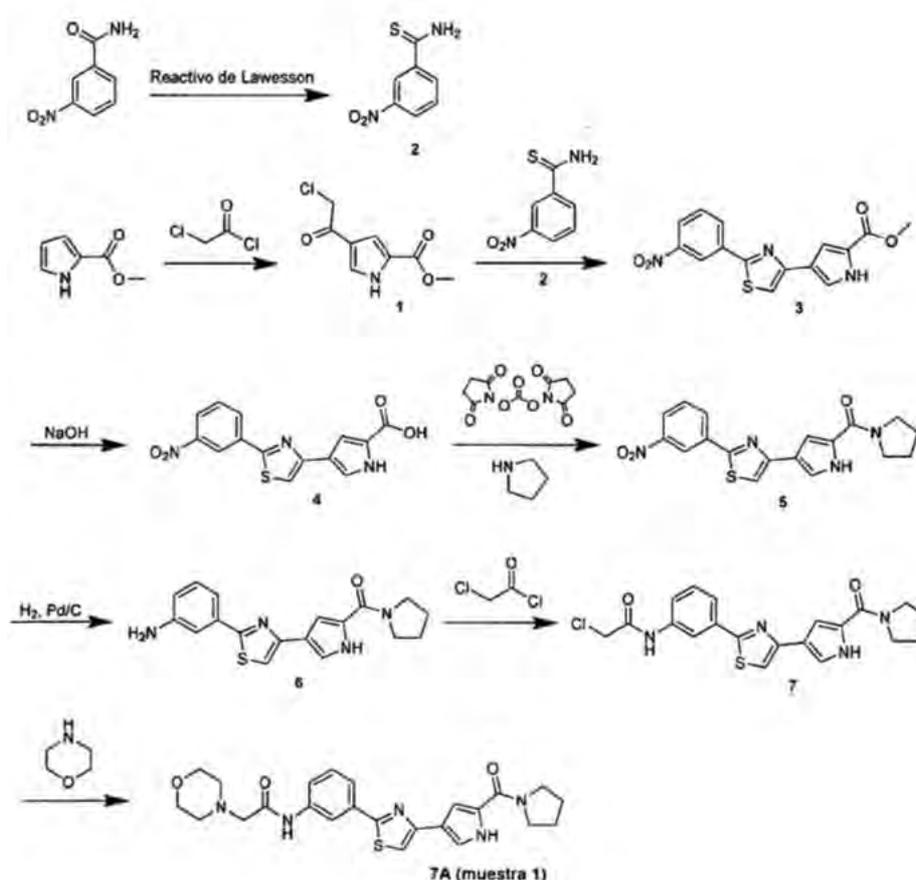
10 La Tabla 7 muestra los resultados del Ensayo de CTG para Daudi. El dato se presenta en el que la letra “A” significa que el compuesto tiene una IC<sub>50</sub> entre 0,0000001 μM ≤ 0,1 μM, la letra “B” significa que el compuesto tiene una IC<sub>50</sub> entre 0,11 μM ≤ 1,0 μM, la letra “C” significa que el compuesto tiene una IC<sub>50</sub> entre 1,1 μM ≤ 10 μM, y la letra “D” significa que el compuesto tiene una IC<sub>50</sub> de > 10 μM.

15 Tabla 7

Nombre del compuesto	IC <sub>50</sub>
29A	D
30A	C
31A	C
32A	B
33A	B
34A	B
35A	B
7A	A
Paclitaxel	A

20 Las IC<sub>50</sub> de paclitaxel y del compuesto 7A de control fueron 4,495 nM y 101,5 nM, y se confirmaron con datos histológicos de 4,691 nM y 122,1 nM, respectivamente. Los compuestos 32A y 33A se calentaron hasta 60°C y 70°C para disolverlos, y hubo precipitación de los compuestos después de que se añadiesen a las células. El ensayo se repitió, y los resultados fueron comparables.

**Ejemplo 10: Preparación de la base libre 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (compuesto 7A (muestra 1))**



5

Esquema 38

Tabla de reactivo - Síntesis de 1

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles	Relación en moles
1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	125,1	12,5 g	100	1,0
AlCl <sub>3</sub>	133,3	33,3 g	250	2,5
Cloruro de cloroacetilo	112,9	20 ml	250	2,5
DCM	---	250 ml	---	---

10

Procedimiento

Una disolución de 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (12,5 g, 100 mmoles) en DCM (150 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de AlCl<sub>3</sub> (33,3 g, 250 mmoles) y cloruro de cloroacetilo (20 ml, 250 mmoles) en DCM (100 ml) con enfriamiento en un baño de hielo, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Cuando la adición estuvo terminada, la mezcla se puso a reflujo y se monitorizó mediante HPLC. Cuando se observó la conversión total, la reacción se vertió en una mezcla de agua y hielo picado (600 ml) y se agitó hasta que la fase orgánica desapareció. El producto se extrajo con acetato de etilo y se lavó 3 veces con disolución saturada de bicarbonato. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó produciendo el producto puro como un sólido gris (19,9 g, 98,7% de rendimiento, 100% de pureza).

20

Tabla de reactivo - Síntesis de 2

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles	Relación en moles
3-Nitrobenzamida	166,1	9,0 g	54,2	1,0
Reactivo de Lawesson	404	16,4 g	40,6	0,75
NaHCO <sub>3</sub>	84	3,41 g	40,6	0,75
1,2 Dimetoxietano/ THF (2:1)	---	300 ml	---	---

Procedimiento

Se añadió reactivo de Lawesson a una mezcla agitada de 3-nitrobenzamida en una mezcla de DME/THF (2:1). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h, y, cuando se terminó (según HPLC), se añadió bicarbonato de sodio, y la agitación se continuó a rt durante 1 h adicional. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y el residuo oleoso se añadió lentamente a una mezcla agitada de agua y hielo picado (400 ml) dando como resultado cristales amarillos. La mezcla se calentó hasta 70-80°C con agitación durante 15 min. y después se dejó enfriar hasta rt. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se secó al aire y después se secó a vacío. El producto puro se obtuvo como un sólido cristalino amarillo (9,9 g, 100% de rendimiento, 100% de pureza)

Tabla de reactivo - Síntesis de 3

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles	Relación en moles
3-Nitrobenzamida	182,2	11,5 g	63,1	1,0
4-(2-Cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	201,6	12,7 g	63,1	1,0
Acetato de sodio	82	10,4 g	126,2	2,0
Acido acético	---	50 ml	---	---

Procedimiento

Se suspendieron 3-nitrobenzamida y 4-(2-cloroacetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo en ácido acético, y se añadió acetato de sodio. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo dando como resultado una disolución transparente, seguido de la formación de un precipitado. La mezcla se puso a reflujo durante 1-2 horas (la conversión de los materiales de partida se monitorizó mediante HPLC), después se enfrió a rt. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua con hielo (200 ml), se secó al aire y después se secó a vacío produciendo el producto puro como un sólido amarillo mostaza (15,6 g, 75% de rendimiento, 100% de pureza).

Tabla de reactivo - Síntesis de 4

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles	Relación en moles
4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo	329,3	23,5 g	71,4	1,0
NaOH	40	11,4 g	285,5	4,0
Dioxano/H <sub>2</sub> O (2:1)	---	500 ml	---	---

Procedimiento

Se disolvió 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo en una mezcla de dioxano/H<sub>2</sub>O (2:1), y se añadió NaOH. La mezcla se calentó hasta 70-80°C, durante lo cual se formó una disolución oscura. El progreso se monitorizó usando HPLC y LCMS. Cuando la reacción estuvo terminada, (1 h), el volumen del disolvente orgánico se redujo mediante evaporación (hasta ~30 ml) y después se acidificó usando HCl conc. El sólido formado se enfrió en un baño de hielo durante 10 min., después se recogió mediante filtración y se lavó con agua. Tras secar a vacío, el producto deseado se obtuvo como un polvo amarillo (21,4 g, 95% de rendimiento, 100% de pureza).

Tabla de reactivo - Síntesis de 5

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	Mmoles	Relación en moles
Acido 4-(2-(3-nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-carboxílico	315,3	9,46 g	30,0	1,0
Carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)	256,2	10,0 g	39,0	1,3
Pirrolidina	71,1	6,3 ml	75,0	2,5
Trietilamina	101,2	10,5 ml	75,0	2,5
Acetonitrilo-Dioxano (1:1)	---	500 ml	---	---

Procedimiento

A una mezcla del ácido en una mezcla de ACN/dioxano, se añadió trietilamina dando como resultado una disolución transparente. El agente activante se añadió entonces, y los componentes se agitaron a rt para preparar el producto intermedio. La formación del éster activo se monitorizó mediante HPLC y LCMS. Se añadieron porciones extra del agente activante hasta un punto de conversión de 90-95% (2 h). Después, se añadió pirrolidina, y se observó una formación inmediata de la amida (precipitado). Se introdujeron porciones adicionales de pirrolidina hasta que se observó la conversión completa del éster activo del producto deseado (1 h). El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (200 ml) y se secó a vacío para producir el producto puro como un sólido amarillo (7,9 g, 71,5%). El filtrado se evaporó, y al residuo obtenido se añadieron EtOAc y HCl 1 M. El sólido formado en la fase ácida se aisló mediante filtración y se lavó con agua para dar más producto puro (1,5 g, 13,6% de rendimiento). El

rendimiento total del producto fue: 9,4 g, 85,1% de rendimiento, 100% de pureza.

Tabla de reactivo - Síntesis de 6

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	Mmoles	Relación en moles
(4-(2-(3-Nitrofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	368,4	11,1 g	30,0	1,0
H <sub>2</sub> /Pd-C (10%)	---	0,3 g	---	---
THF (HPLC)	---	400 ml	---	---

5

#### Procedimiento

El nitrocompuesto se disolvió en THF hirviendo (HPLC). se añadió el reactivo catalizador, y la mezcla se sometió a atmósfera de hidrógeno toda la noche. Tras 48 h a rt., la HPLC y la LCMS indicaron que el material de partida se había consumido completamente. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, y el disolvente se evaporó produciendo un sólido blanco (10,0 g, rendimiento cuantitativo).

10

Tabla de reactivo - Síntesis de 7 y 7A (muestra 1)

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	Mmoles	Relación en moles
(4-(2-(3-Aminofenil)tiazol-4-il)-1H-pirrol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona	338,4	1,8 g	5,3	1,0
Cloruro de cloroacetilo	112,9	0,46 ml	5,8	1,1
Trietilamina	101,2	2,2 ml	16	3,0
Morfolina	87,1	1,3 ml	15	3,0
Trietilamina*	101,2	2,1 ml	15	3,0
THF	---	80 ml	---	---

\* Síntesis de 7A (muestra 1)

15

#### Síntesis de 7

Una disolución de cloruro de cloroacetilo en DCM (30 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de anilina y trietilamina en DCM (50 ml) con enfriamiento en un baño de hielo. (Con la adición, la mezcla se vuelve una disolución transparente). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. (Si es necesario, se añade otra porción de cloruro de cloroacetilo). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo oleoso se usó como tal en la etapa siguiente. Síntesis de compuestos 7A (muestra 1), 7A (muestra 2), y 10X

20

Se añadió dioxano al residuo oleoso junto con morfolina y trietilamina. La mezcla se puso a reflujo vigorosamente durante 2-3 horas (si es necesario, para la terminación de la reacción, se añade morfolina). Cuando la reacción estuvo terminada, el calentamiento se detuvo, se añadió norit, y la mezcla se agitó durante 30 minutos.

25

Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlash).

30

La figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X característico del compuesto 7A (muestra 1) preparado mediante el método anterior. El compuesto 7A (muestra 1) es un cristal amorfo.

35

El compuesto 7A (muestra 1) se recrystalizó en etanol para producir compuesto 10X. La figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X característico del compuesto 10X. La Tabla 10 enumera el parámetro de XRD del compuesto 10X. La figura 18 muestra un termograma de DSC para el compuesto 10X.

Tabla 8. Listado del parámetro de XRD del compuesto 7A (muestra 1)

n°	Ángulo	Valor d	Intensidad	Intensidad (%)	Área neta	Área (%)	FWHM
	° 2-Theta	Ångstrom	Recuento		Cps x ° 2-Theta		° 2-Theta
1	7,431	11,88721	761	22	2,444	9,18	0,169
2	10,704	8,25806	167	4,8	0,358	1,34	0,165
3	15,434	5,73636	260	7,5	1,007	3,78	0,224
4	16,826	5,26481	155	4,5	0,381	1,43	0,163
5	18,394	4,81946	292	8,4	0,876	3,29	0,172
6	19,494	4,55005	141	4,1	0,229	0,86	0,145
7	21,236	4,18044	756	21,8	1,898	7,13	0,154
8	22,447	3,95755	3462	100	26,63	100,00	0,37
9	23,79	3,7372	243	7	0,315	1,18	0,166
10	24,353	3,65198	331	9,6	0,629	2,36	0,16

n°	Angulo	Valor d	Intensidad	Intensidad (%)	Area neta	Área (%)	FWHM
	° 2-Theta	Angstrom	Recuento		Cps x ° 2-Theta		° 2-Theta
11	25,189	3,53267	181	5,2	0,481	1,81	0,226
12	25,961	3,42938	130	3,8	0,262	0,98	0,223
13	26,526	3,35759	130	3,8	0,367	1,38	0,234
14	27,86	3,19973	190	5,5	0,293	1,10	0,141

El patrón de difracción de rayos X del compuesto 7A (muestra 1) se comparó con el patrón de difracción de rayos X de la muestra de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (compuesto 7A (muestra 2) de Enamina/www.enamina.net; número de orden: Z134827882) (figura 6).

- 5 Tabla 9. Listado del parámetro de XRD de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (compuesto 7A (muestra 2)):

n°	Angulo	Valor d	Intensidad	Intensidad (%)	Area neta	Área (%)	FWHM
	° 2-Theta	Angstrom	Recuento		Cps x ° 2-Theta		° 2-Theta
1	7,469	11,82723	1291	10,9	4,525	9,76	0,171
2	15,357	5,76514	145	1,2	0,3	0,65	0,143
3	16,858	5,25507	207	1,7	0,531	1,15	0,177
4	18,377	4,82394	293	2,5	0,505	1,09	0,139
5	21,233	4,18115	1126	9,5	2,899	6,25	0,147
6	22,599	3,93127	11860	100	46,37	100,00	0,181
7	23,911	3,7186	515	4,3	1,29	2,78	0,162
8	24,393	3,64615	1029	8,7	2,487	5,36	0,152
9	25,161	3,5365	230	1,9	0,378	0,82	0,156
10	27,543	3,2359	209	1,8	0,31	0,67	0,175
11	27,891	3,19623	303	2,6	0,608	1,31	0,167
12	30,303	2,94714	208	1,8	0,551	1,19	0,174
13	31,297	2,85576	275	2,3	0,808	1,74	0,178

- 10 La figura 7 muestra una superposición de los dos espectros. Las formas cristalinas de las dos muestras son idénticas. Los patrones de XRD tienen una similitud de 100% encontrada para picos con intensidad por encima de 10%.

- 15 Tabla 10. Listado del parámetro de XRD de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (compuesto 10X):

n°	Angulo	Valor d	Intensidad	Intensidad	Area neta	Área	FWHM
	° 2-Theta	Angstrom	Recuento	(%)	Cps x ° 2-Theta	(%)	° 2-Theta
1	7,54	11,71533	194	20	0,243	4,46	0,178
2	10,782	8,19871	118	12,1	0,175	3,21	0,197
3	14,244	6,21281	161	16,6	0,471	8,64	0,213
4	15,421	5,74124	358	36,8	1,419	26,03	0,216
5	16,907	5,23979	111	11,4	0,095	1,74	0,185
6	18,442	4,80715	435	44,8	2,351	43,12	0,279
7	19,552	4,53658	335	34,5	1,009	18,51	0,231
8	21,31	4,1662	972	100	5,452	100,00	0,251
9	22,701	3,91392	968	99,6	6,457	118,43	0,337
10	23,849	3,72811	212	21,8	0,437	8,02	0,263
11	24,457	3,6368	590	60,7	2,431	44,59	0,232
12	25,212	3,52952	299	30,8	0,913	16,75	0,287
13	27,952	3,1895	333	34,3	1,208	22,16	0,223
14	28,707	3,10728	105	10,8	0,031	0,57	0,055
15	31,472	2,84027	97	10	0,071	1,30	0,185
16	32,282	2,77083	93	9,6	0,032	0,59	0,059
17	32,98	2,71378	158	16,3	0,06	1,10	0,084
18	35,626	2,51808	104	10,7	0,083	1,52	0,188
19	37,235	2,41286	108	11,1	0,04	0,73	0,126
20	39,764	2,26504	95	9,8	0,077	1,41	0,14

Experimental:

- 20 Instrumento: Bruker D8 Advance

Una fuente de CuK (= 1,54056 ángstrom) que opera mínimamente a 40 kV y 200 mA, barre cada muestra entre 4 y

40 grados 2-theta.

**Ejemplo 11: Preparación de sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) (compuesto 9X)**

5

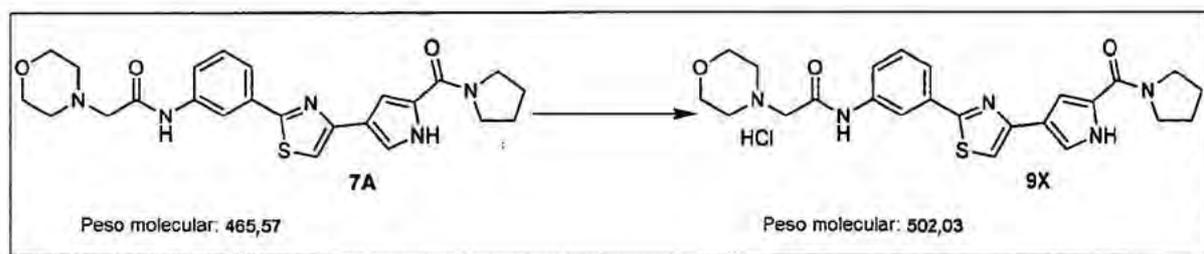


Tabla de reactivos - Síntesis de 9

Reactivo/materia prima	PM (g/mol)	Cantidad	mmoles	Relación en moles
2-Morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida	465,6	465,6 mg	1,0	1,0
HCl (1,41 M disolución en EtOH)	1,41 M	1,42 ml	2,0	2,0
Tolueno	---	30 ml	---	---

#### 10 Procedimiento de sal de HCl de 9X

Se disolvió 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (compuesto 7A (muestra 1)) en tolueno (mediante calentamiento), y se añadió gota a gota HCl (disolución 1,41 M en EtOH) dando como resultado la formación de un precipitado amarillo. Cuando la adición estuvo terminada, el precipitado se dejó reposar a rt. durante 30 min., después se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, y produjo compuesto 9X (muestra 3).

La recrystalización en EtOH caliente produjo el producto puro como un sólido cristalino blancuzco: 360 mg, 70% de rendimiento (compuesto 9X (muestra 2)). Como alternativa, la recrystalización en metanol caliente produjo el producto puro como un sólido cristalino blancuzco (compuesto 9X (muestra 1)). La forma cristalina de las tres muestras del compuesto 9X es la misma.

#### Análisis (compuesto 7A (muestra 1))

25 RMN <sup>1</sup>H - DMSO-d<sub>6</sub>, ppm.: 1,87-1,98 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2,45-2,55 (4H, m, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 3,17 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-CO-NH); 3,53 (2H, ancho, -CH<sub>2</sub>-N); 3,66 (4H, t, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-); 3,78 (2H, ancho, -N-CH<sub>2</sub>-); 7,08 (1H, ancho, CH Ar); 7,42 (1H, t, CH Ar); 7,67 (1H, d, CH Ar); 7,72 (1H, s, CH-S); 7,77 (1H, d, CH Ar); 8,31 (1H, s, CH-); 9,94 (1H, s, CH-NH); 11,58 (1H, s, NH). HPLC - 100% de pureza.

30 MS - (ES<sup>+</sup>) Calc. 465,18, encontrado 466,0 (MH<sup>+</sup>).

La figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X característico de la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) (compuesto 9X (muestra 1)) preparada mediante el método anterior.

35

La Tabla 11 enumera los parámetros de XRD del compuesto 9X (muestra 1):

Nº	Angulo	Valor d	Intensidad	Intensidad (%)	Area neta	Área (%)	FWHM
	° 2-Theta	Angstrom	Recuento		Cps x ° 2-Theta		° 2-Theta
1	8,734	10,11647	101	6,6	0,134	2,83	0,104
2	9,8	9,01854	176	11,6	0,312	6,59	0,122
3	10,288	8,59167	122	8	0,158	3,34	0,084
4	12,324	7,17621	97	6,4	0,154	3,25	0,137
5	13,732	6,44323	152	10	0,268	5,66	0,091
6	14,403	6,14494	106	7	0,172	3,63	0,097
7	15,227	5,81385	71	4,7	0,067	1,41	0,111
8	16,025	5,52637	276	18,1	0,552	11,66	0,115
9	16,445	5,38607	205	13,5	0,426	8,99	0,122
10	16,991	5,21415	100	6,6	0,213	4,50	0,142
11	17,507	5,06171	83	5,5	0,085	1,79	0,086

Nº	Angulo	Valor d	Intensidad	Intensidad (%)	Area neta	Área (%)	FWHM
	° 2-Theta	Angstrom	Recuento		Cps x ° 2-Theta		° 2-Theta
12	18,023	4,91793	201	13,2	0,388	8,19	0,12
13	18,4	4,8179	71	4,7	0,084	1,77	0,126
14	18,935	4,6831	246	16,2	0,596	12,58	0,126
15	19,607	4,524	306	20,1	0,589	12,44	0,13
16	20,023	4,43096	354	23,3	0,825	17,42	0,148
17	20,598	4,3085	71	4,7	0,075	1,58	0,084
18	20,96	4,2349	142	9,3	0,292	6,17	0,113
19	21,429	4,14324	175	11,5	0,398	8,40	0,148
20	22,755	3,90482	266	17,5	0,616	13,01	0,152
21	23,637	3,76098	155	10,2	0,194	4,10	0,103
22	24,093	3,69082	1521	100	4,736	100,00	0,138
23	25,149	3,53816	85	5,6	0,242	5,11	0,336
24	25,843	3,4447	127	8,3	0,322	6,80	0,214
25	26,404	3,37278	324	21,3	0,72	15,20	0,144
26	27,087	3,28931	103	6,8	0,209	4,41	0,187
27	29,659	3,00965	86	5,7	0,097	2,05	0,171
28	31,61	2,82824	68	4,5	0,107	2,26	0,214
28	34,714	2,58206	84	5,5	0,138	2,91	0,152
30	36,225	2,4778	69	4,5	0,108	2,28	0,124

5 El patrón de difracción de rayos X del compuesto 9X (muestra 1) (véase la Tabla 11) se comparó con el patrón de difracción de rayos X de una muestra de sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (Forma I) (compuesto 9X (muestra 2)) (véase la figura 9). Se encontró que las muestras tienen los mismos patrones de XRD, con una similitud de 92,31% encontrada para los picos con intensidad por encima de 10%.

La Tabla 12 enumera los parámetros de XRD del compuesto 9X (muestra 3):

Nº	Angulo	Valor d	Intensidad	Intensidad (%)	Area neta	Área (%)	FWHM
	° 2-Theta	Angstrom	Recuento		Cps x ° 2-Theta		° 2-Theta
1	8,653	10,21131	96	19,3	0,025	0,86	0,094
2	9,71	9,10183	115	23,1	0,113	3,90	0,157
3	11,23	7,8725	78	15,7	0,064	2,21	0,103
4	12,037	7,34691	78	15,7	0,047	1,62	0,15
5	12,582	7,02957	77	15,5	0,119	4,11	0,264
6	13,734	6,44247	111	22,3	0,155	5,35	0,254
7	16,029	5,52485	172	34,6	0,542	18,72	0,283
8	17,837	4,96876	150	30,2	0,299	10,33	0,213
9	19,022	4,66168	150	30,2	0,261	9,02	0,318
10	19,954	4,44601	249	50,1	0,789	27,25	0,372
11	20,846	4,25782	129	26	0,071	2,45	0,198
12	21,285	4,17094	125	25,2	0,094	3,25	0,187
13	22,663	3,92033	185	37,2	0,08	2,76	0,108
14	23,058	3,8541	169	34	0,063	2,18	0,067
15	23,866	3,72549	497	100	2,895	100,00	0,405
16	25,881	3,43984	189	38	0,044	1,52	0,091
17	26,151	3,40488	197	39,6	0,061	2,11	0,091
18	26,548	3,35482	162	32,6	0,019	0,66	0,06
19	27,003	3,29936	141	28,4	0,04	1,38	0,092
20	29,459	3,02967	101	20,3	0,027	0,93	0,05
21	30,962	2,8859	92	18,5	0,057	1,97	0,124
22	36,744	2,44395	66	13,3	0,063	2,18	0,172
23	38,012	2,3653	71	14,3	0,055	1,90	0,102

10 El XRD para el compuesto 9X (muestra 3) es el mismo que para el compuesto 9X (muestra 1) y el compuesto 9X (muestra 2).

15 Experimental:

Instrumento: Bruker D8 Advance

Una fuente de CuK (= 1,54056 ángstrom) que opera mínimamente a 40 kV y 40 mA, barre cada muestra entre 4 y 40 grados 2-theta.

**Ejemplo 12:**

5 Comparación de los patrones de difracción de rayos X del compuesto 7A (muestra 1) obtenido mediante el método del Ejemplo 11 y del compuesto 9X (muestra 1) preparado mediante el método del Ejemplo 12. Comparado con el compuesto 9X (muestra 1), el compuesto 7A (muestra 1) tiene picos característicos a 4,262°, 19,126°, 22,072°, respectivamente, indicando que tiene una forma cristalina diferente. Las muestras tienen patrones de XRPD diferentes con una similitud de 30,77% encontrada para picos con intensidad por encima de 10%.

**Ejemplo 13:**

10 Se llevó a cabo el análisis calorimétrico por barrido diferencial (DSC) en el compuesto 7A (muestra 1), compuesto 9X (muestras 1 y 2) y compuesto 10X obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Los termogramas de DSC se muestran en las figuras 10, 11, 13 y 18. El compuesto de origen (base libre) funde a 217,6°C. Por el contrario, la sal de hidrocloreto de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida (forma I) sufre descomposición antes de la fusión, y de esta manera no hay pico aparente para ser reconocido.

20 Equipo: DSC Q2000 V24.4 Build 116  
 Condiciones de Calorímetro del Barrido Diferencial  
 Gas 1: nitrógeno 50,0 ml/min.  
 Masa de la bandeja: 29,765 28,364 mg  
 Tipo de bandeja: aluminio  
 Registro de método:  
 25 1: equilibrese a 25,00°C  
 2: elévese 10,00°C/min. hasta 400,00°C  
 3: finalícese del método

**Ejemplo 14: Ensayo de solubilidad acuosa**

30 La solubilidad cinética de los compuestos de ensayo se evaluó en amortiguador de fosfato 100 mM (7,4). La concentración de ensayo fue 100 µM (0% de DMSO para compuestos de ensayo, 1% de DMSO para compuestos de referencia). El sistema de ensayo fue un amortiguador de fosfato de 100 mM (pH 7,4). El tamaño de la muestra estaba duplicado (n = 2), y el método bioanalítico fue LC-UV (Agilent-1200). Fase móvil A: H2O-1% de TFA, B: MeOH-1% de TFA; columna Boston Symmetrix ODS-H (2,1 x 50 mm, 5 µm); condiciones de LC 0,4 ml/min.

35 Para compuestos de ensayo:

Tiempo (min.)	Bomba B
0,1	30
1,6	95
3,8	95
4,0	30
60	parada

Tiempo de retención y longitud de onda	Nombre del compuesto	Tiempo de retención (min.)	Longitud de onda (nm)
	Tamoxifeno	4,7 min.	295 nm
	Ketoconazol	4,6 min.	280 nm
	Propranolol	4,3 min.	295 nm
	Compuesto 7A (muestra 1)	3,8 min.	260 nm
	Compuesto 9X (muestra 2)	3,8 min.	260 nm

40 Los resultados se muestran en la tabla 13 más abajo. Tamoxifeno es un control de baja solubilidad y mostró menos de 1 µM en PBS; ketoconazol fue un control de solubilidad moderada y mostró solubilidad de 15,9 µM en PBS; propranolol fue un control de alta solubilidad y mostró solubilidad en PBS alrededor de la concentración de dosificación de 100 µM. Los resultados en la tabla 13 muestran que la sal hidrocloreto cristalina (compuesto 9X (muestra 2)) exhibe superior solubilidad sobre el compuesto de origen 7A (muestra 1). Específicamente, la solubilidad del compuesto es baja <10 µM en PBS, mientras que el compuesto 9X (muestra 2) exhibió una solubilidad de 10-80 µM en PBS.

Tabla 13.

Artículo de ensayo	Sistema de ensayo	Ecuación lineal*	R <sup>2</sup>	Solubilidad (µM)	
				Media	RSD
Tamoxifeno	Amortiguador de fosfato 100 mM (pH)	y = 14,843x - 1,902	0,9994	<1	N/A

Artículo de ensayo	Sistema de ensayo	Ecuación lineal*	R <sup>2</sup>	Solubilidad (µM)	
				Media	RSD
	7,4)				
Ketoconazol	Amortiguador de fosfato 100 mM (pH 7,4)	$y = 2,5231x + 4,0853$	0,9993	15,9	0,00
Propranolol	Amortiguador de fosfato 100 mM (pH 7,4)	$y = 13,605x - 10,331$	0,9997	>100 (112,8)	0,01
Compuesto 7A (muestra 1)	Amortiguador de fosfato 100 mM (pH 7,4)	$y = 41,583x - 2,8644$	1,0000	5,9	0,01
Compuesto 9X (muestra 2)	Amortiguador de fosfato 100 mM (pH 7,4)	$y = 35,014x - 7,7358$	0,9997	51,9	0,03

#### Procedimiento de ensayo

1. Para compuestos de referencia:

- 5
- ✓ Añádanse 8 µl de disolución madre de DMSO 10 mM en 792 µl de amortiguador de fosfato 100 mM (n = 2).  
Conc. final = 100 µM (1% de DMSO)

Para compuestos de ensayo:

- 10
- ✓ Añádanse 8 µl de disolución madre de DMSO 10 mM en los tubos (n = 2).
  - ✓ Séquense las muestras en nitrógeno
  - ✓ Añádanse 800 µl de amortiguador de fosfato 100 mM en los tubos. Conc. final = 100 µM (0% de DMSO).

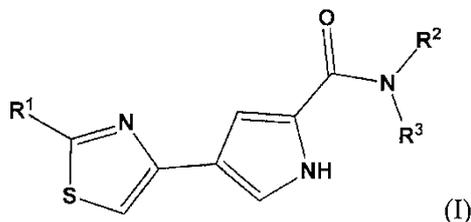
- 15
2. Los tubos de las muestras se agitan durante 1 hora (1.000 rpm) a temperatura ambiente y 37°C.
  3. Las muestras se centrifugan (10 min. – 12000 rpm) para precipitar partículas no disueltas.
  4. Los sobrenadantes se transfieren a tubos nuevos.
  5. Las concentraciones de los sobrenadantes después de la centrifugación se determinan por detección de LC-UV.

#### 20 Ejemplo 15: Preparación de otras formas de sal cristalina

25 Se intentó la preparación de otras formas de sal cristalina de 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida. Específicamente, se hicieron intentos para preparar formas cristalinas de las sales de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, de ácido metanosulfónico y de ácido acético. La recristalización de la sal de sulfato y de la sal de acetato en tolueno no dio formas cristalinas adecuadas para el estudio adicional. La recristalización de la sal de ácido metanosulfónico en tolueno produjo una forma amorfa. Las figuras 13 y 14 muestran los datos de DSC y XRPD obtenidos para esta sal de ácido metanosulfónico.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo,

en el que:

$R^1$  se selecciona de entre el grupo que consiste en un alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, un alquenilo de  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado, un alquinilo de  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado, o heteroalquilo, un cicloalquilo de  $C_3$ - $C_8$ , un cicloalquenilo de  $C_3$ - $C_8$ , un heterocicloalquilo, una amina, un arilo y un heteroarilo,

en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, amina o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más  $R^a$ ,

en el que  $R^a$  se selecciona independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste en:

- a) un alquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado,
- b) un alquenilo de  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado,
- c) un alquinilo de  $C_2$ - $C_6$  lineal o ramificado,
- d) un haloalquilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- e) un alcoxi o ariloxi de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- f) un haloalcoxi de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- g) un alquil  $C_1$ - $C_6$ -sulfonilo lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- h) un tioalquilo o tioarilo de  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, saturado o insaturado,

en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo en a)-h) está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,

- i) un cicloalquilo de  $C_3$ - $C_8$ , en el que dicho cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- j) un cicloalquenilo de  $C_3$ - $C_8$ , en el que dicho cicloalquenilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- k) un arilo, en el que dicho arilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- l) un heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- m) un heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- n) hidroxilo,
- o) ciano,
- p) amino,
- q) nitro,
- r) halógeno,
- s)  $COR^b$ ,
- t)  $COOR^b$ ,

u)  $\text{CONR}^b\text{R}^c$ ,

v)  $\text{NHCOR}^b$ , y

w)  $\text{NR}^b\text{R}^c$

o dos  $\text{R}^a$ , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, un arilo, o anillo heteroaromático;

en el que  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado de entre entre halógeno,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado, un alquenilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$  lineal o ramificado, un alquinilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$  lineal o ramificado, un cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , un cicloalquenilo de  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , un heterocicloalquilo, un arilo y un heteroarilo;

en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más  $\text{R}^d$ , en el que  $\text{R}^d$  se selecciona independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste en un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado, un alquenilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$  lineal o ramificado, un alquinilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$  lineal o ramificado, un cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , un cicloalquenilo de  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , heterocicloalquilo, un arilo, una dialquilamina, una monoalquilamina, y un heteroarilo;

o dos  $\text{R}^b$ , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco o seis miembros;

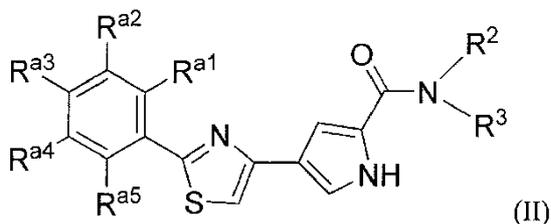
$\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  o bien

(i) se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste en un hidrógeno, un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado, un alquenilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$  lineal o ramificado, un alquinilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$  lineal o ramificado, un cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , un cicloalquenilo de  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , y un heterocicloalquilo; o

(ii) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico o heteroaromático de cinco, seis o siete miembros, en el que dicho anillo está no sustituido;

y en los que arilo significa fenilo y naftilo, heterocicloalquilo significa cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que está saturado y comprende unos átomos de carbono y uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, y heteroarilo significa un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6 o 7 miembros o anillo heterocíclico aromático bíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre; para uso como agente farmacéutico.

2. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 1, de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo del mismo, en el que

$\text{R}^{a1}$ ,  $\text{R}^{a2}$ ,  $\text{R}^{a3}$ ,  $\text{R}^{a4}$ , y  $\text{R}^{a5}$  se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste en:

- a) un alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado,
- b) un alquenilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$  lineal o ramificado,
- c) un alquinilo de  $\text{C}_2\text{-C}_6$  lineal o ramificado,
- d) un haloalquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- e) un alcoxi o ariloxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- f) un haloalcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- g) un alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -sulfonilo lineal o ramificado, saturado o insaturado,
- h) un tioalquilo o tioarilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  lineal o ramificado, saturado o insaturado,

en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo en a)-h) están no sustituidos o sustituidos independientemente

en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,

- 5 i) un cicloalquilo de  $C_3-C_8$ , en el que dicho cicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- j) un cicloalquenilo de  $C_3-C_8$ , en el que dicho cicloalquenilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- 10 k) un arilo, en el que dicho arilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- l) un heteroarilo, en el que dicho heteroarilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- 15 m) un heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo está no sustituido o sustituido independientemente en cada aparición con uno o más  $R^b$ ,
- n) hidroxilo,
- 20 o) ciano,
- p) amino,
- q) nitro,
- 25 r) halógeno,
- s)  $COR^b$ ,
- 30 t)  $COOR^b$ ,
- u)  $CONR^bR^c$ ,
- v)  $NHCOR^b$ ,
- 35 w)  $NR^bR^c$ , y
- x) hidrógeno,

40 o dos de  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$  y  $R^{a5}$ , junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, un arilo, o anillo heteroaromático;

45 en los que  $R^b$  y  $R^c$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo seleccionado de entre halógeno,  $CF_3$ ,  $C(O)CH_3$ , un alquilo de  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, un alquenilo de  $C_2-C_6$  lineal o ramificado, un alquinilo de  $C_2-C_6$  lineal o ramificado, un cicloalquilo de  $C_3-C_8$ , un cicloalquenilo de  $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo, un arilo y un heteroarilo;

50 en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más  $R^d$ , en el que  $R^d$  se selecciona independientemente en cada aparición de entre el grupo que consiste en un alquilo de  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, un alquenilo de  $C_2-C_6$  lineal o ramificado, un alquinilo de  $C_2-C_6$  lineal o ramificado, un cicloalquilo de  $C_3-C_8$ , un cicloalquenilo de  $C_3-C_8$ , heterocicloalquilo, un arilo, una dialquilamina, una monoalquilamina, y un heteroarilo; dos  $R^b$ , con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquílico de cinco o seis miembros.

55 3. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 1 o 2, en el que  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan, cada uno independientemente, de entre un alquilo de  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, hidrógeno, y cicloalquilo de  $C_3-C_8$ , o  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de cinco, seis o siete miembros.

60 4. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 3, en el que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidina o piperidina.

5. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 4, en el que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidina.

65 6. Compuesto para uso como agente farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^{a4}$ , y  $R^{a5}$  se seleccionan, cada uno independientemente, de entre hidrógeno,  $NHCOR^b$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ ,

halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, CF<sub>3</sub>, y NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>.

7. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 6, en el que uno de R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, y R<sup>a5</sup> es NHCOR<sup>b</sup> y los restantes R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>a4</sup>, y R<sup>a5</sup> son hidrógeno.

8. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 7, en el que R<sup>a4</sup> no es hidrógeno.

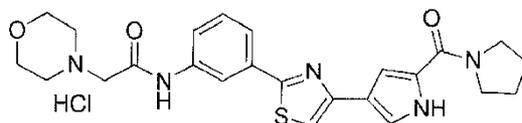
9. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 8, en el que R<sup>a4</sup> se selecciona de entre hidrógeno, NHCOR<sup>b</sup>, metoxi, metilo, y cloro.

10. Compuesto para uso como agente farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sup>b</sup> se selecciona de entre un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> no sustituido, arilo no sustituido y heterocicloalquilo no sustituido, en el que dicho alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está no sustituido o sustituido con uno o más R<sup>d</sup>.

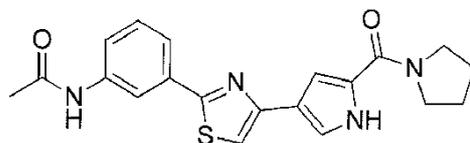
11. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 10, en el que R<sup>b</sup> es -CH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>.

12. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 11, en el que R<sup>d</sup> es morfolina.

13. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 1, que es 2-morfolino-N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida de fórmula:



14. Compuesto para uso como agente farmacéutico según la reivindicación 1, que es N-(3-(4-(5-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-pirrol-3-il)tiazol-2-il)fenil)acetamida de fórmula:



15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso como inhibidor de las rutas de tirosina cinasas para prevenir o tratar un cáncer y/o un trastorno proliferativo celular.

16. Compuesto según la reivindicación 15, para uso para prevenir o tratar leucemia tal como mielofibrosis o leucemia mielogenosa aguda (AML), linfoma, policitemia vera (eritremia), trombocitemia, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer ovárico, cáncer de mama, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis lateral amiotrófica, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante y enfermedad de ojo seco.

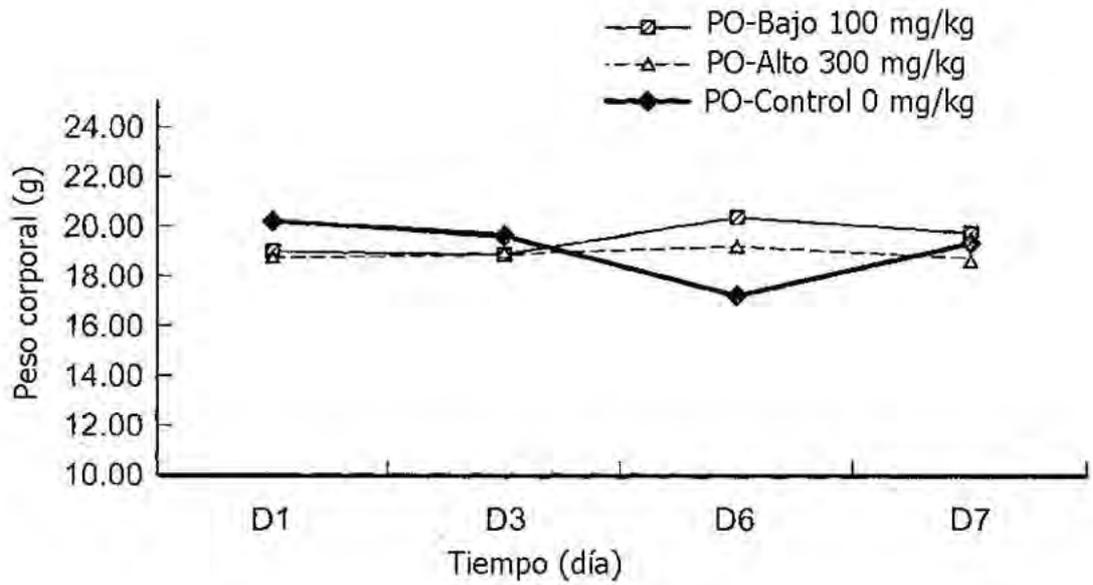


FIG. 1

n = 8 todos

TGI en el día 28	
100 mg/kg IP QD	89%
300 mg/kg PO QD	87%

Tratamiento frente a Control (ANOVA de una vía)
* - P < 0,05
** - P < 0,01
*** - P < 0,001

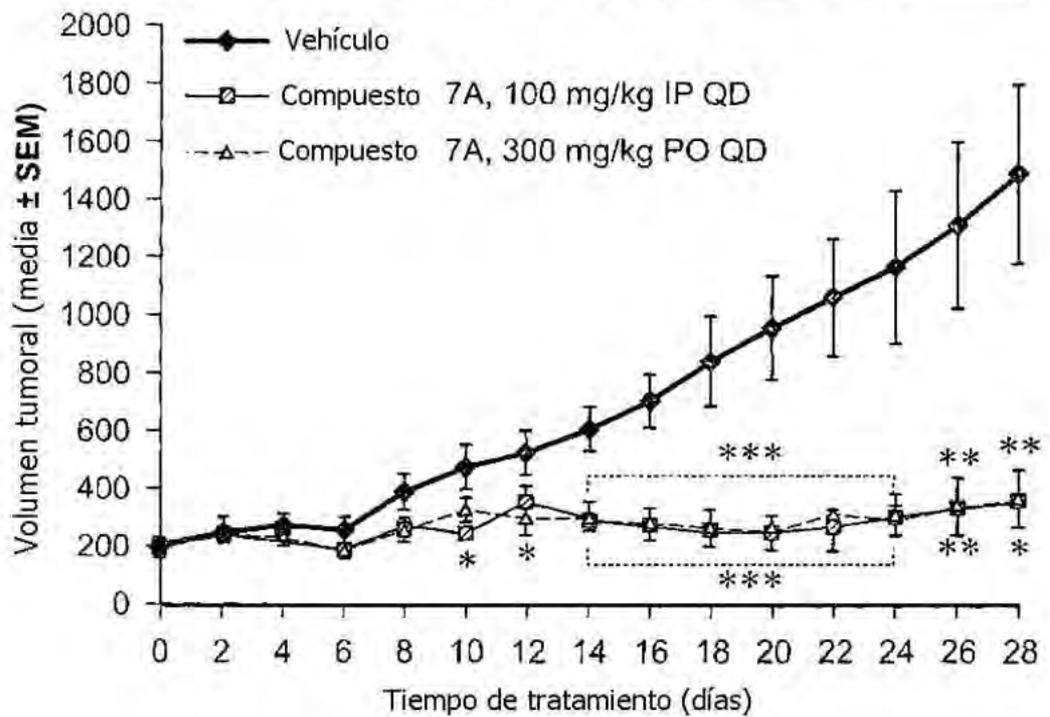


FIG. 2

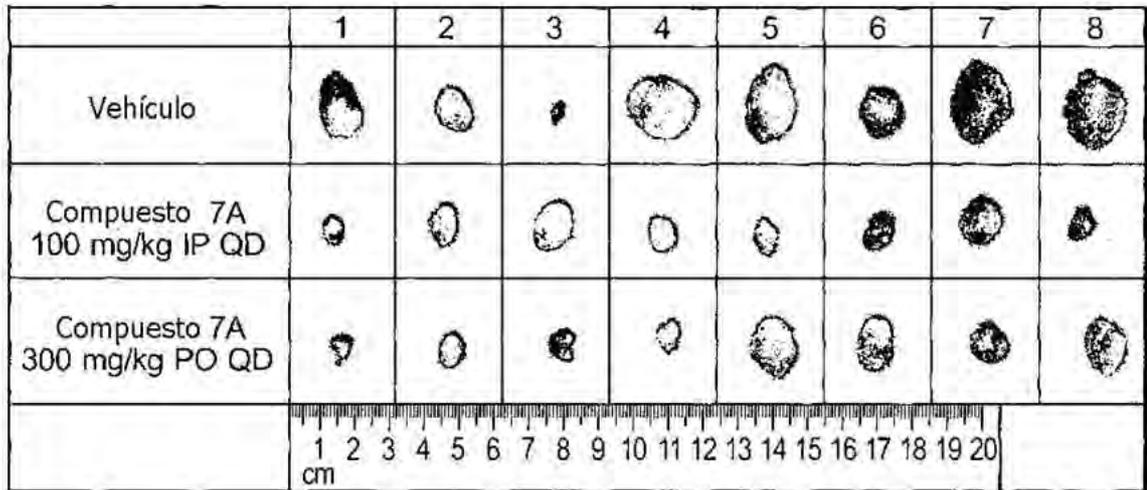


FIG. 3A

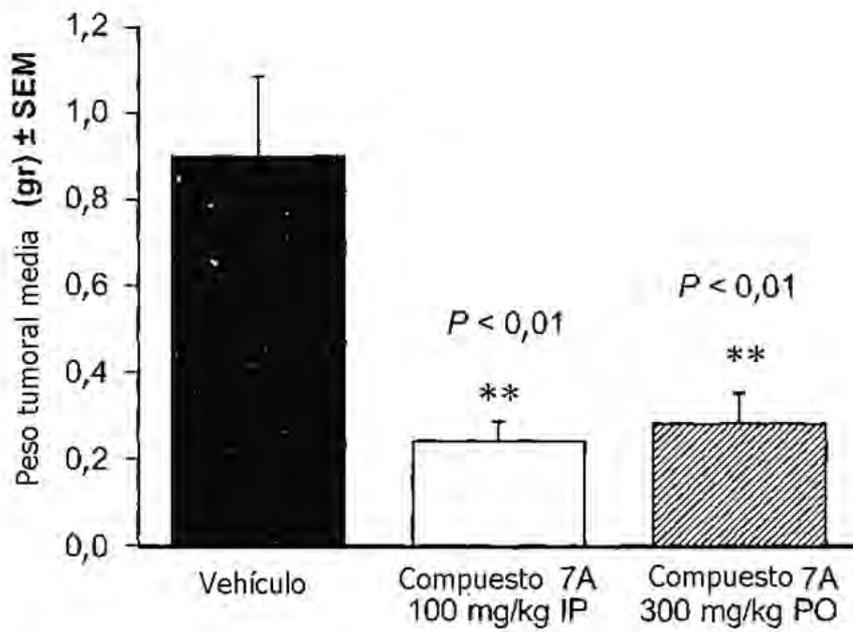


FIG. 3B

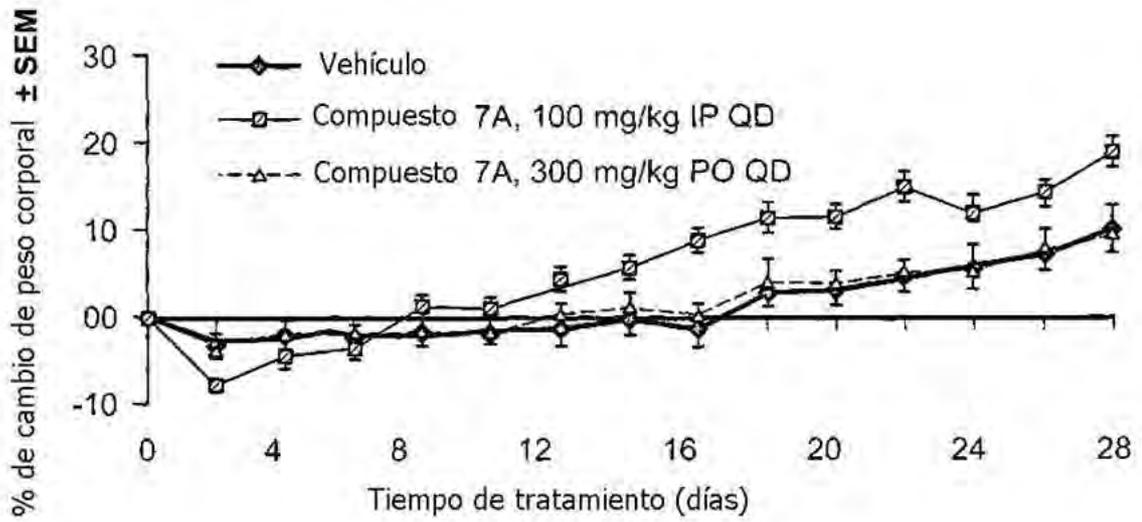


FIG. 3C

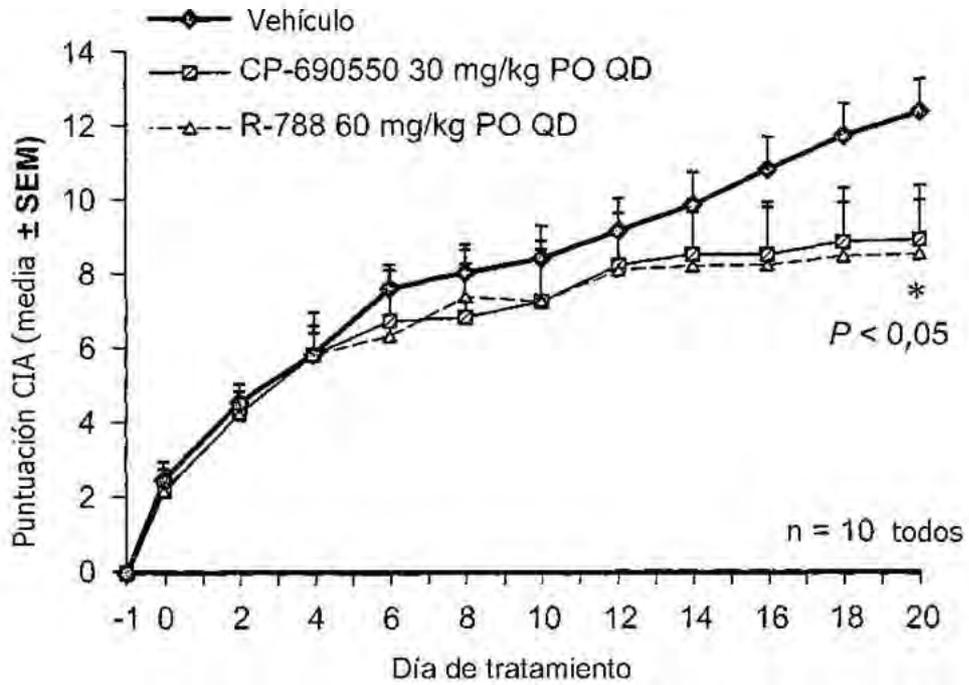


FIG. 4A

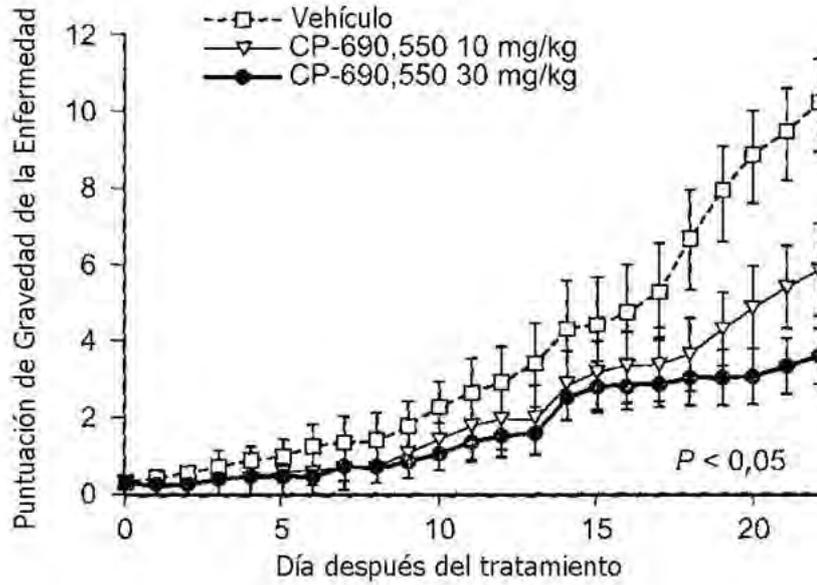


FIG. 4B

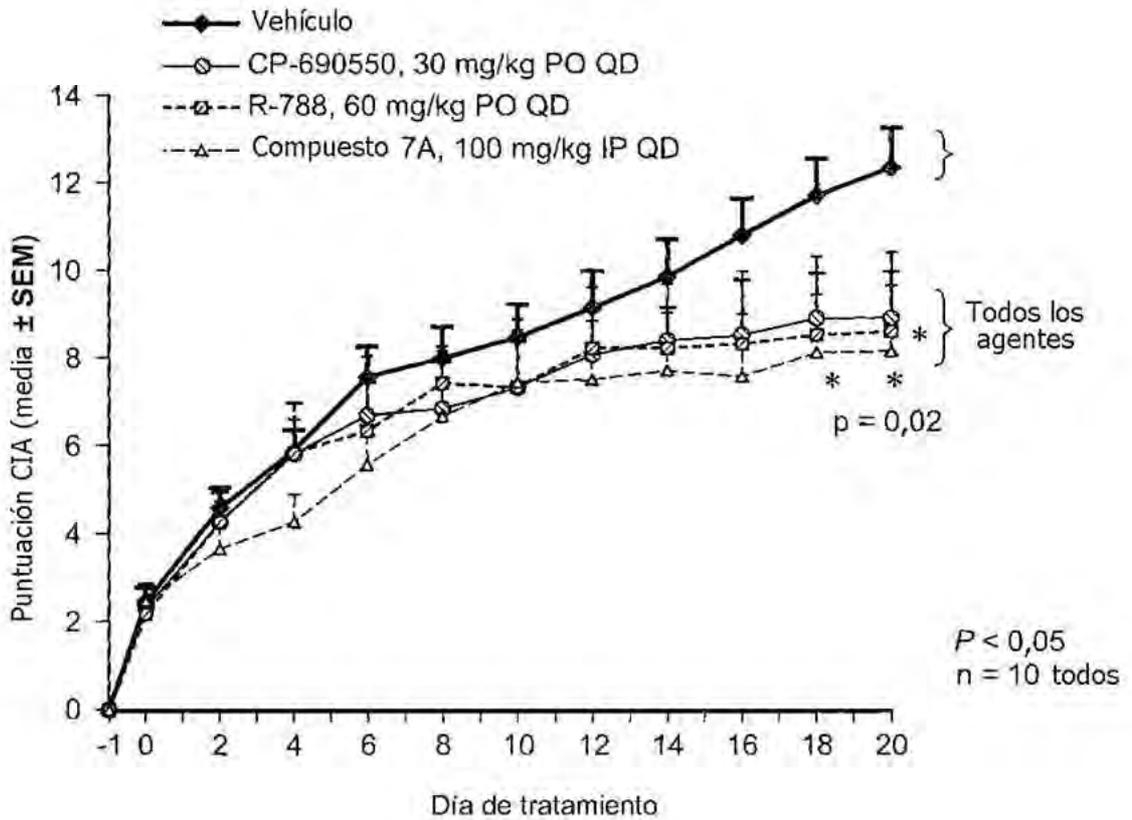


FIG. 4C

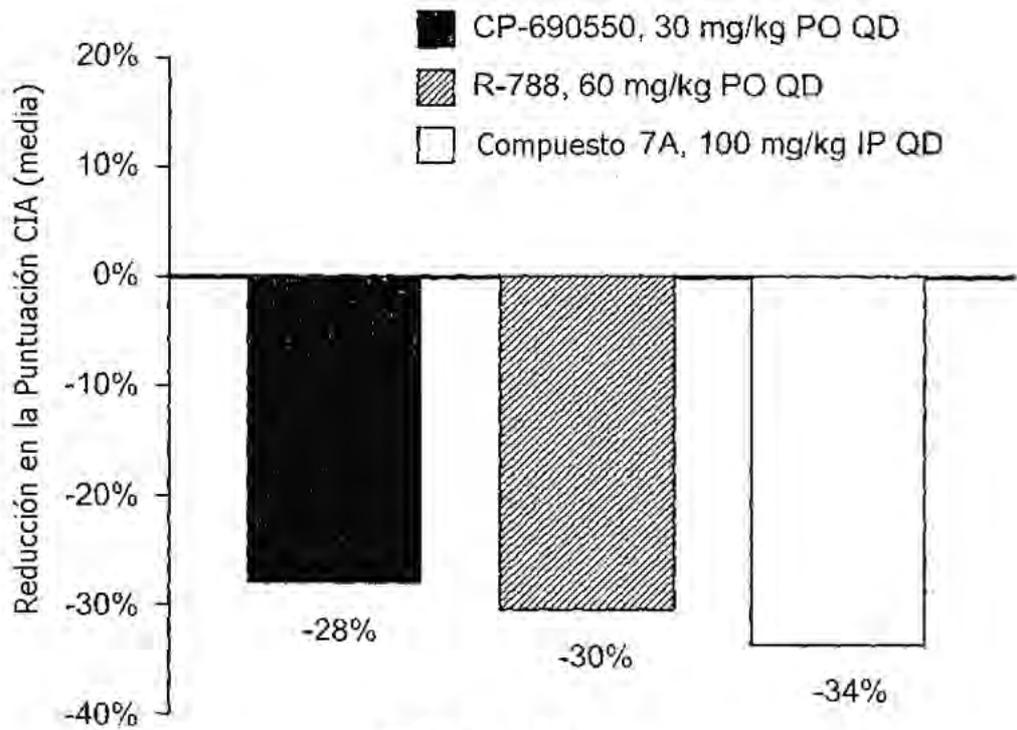


FIG. 4D

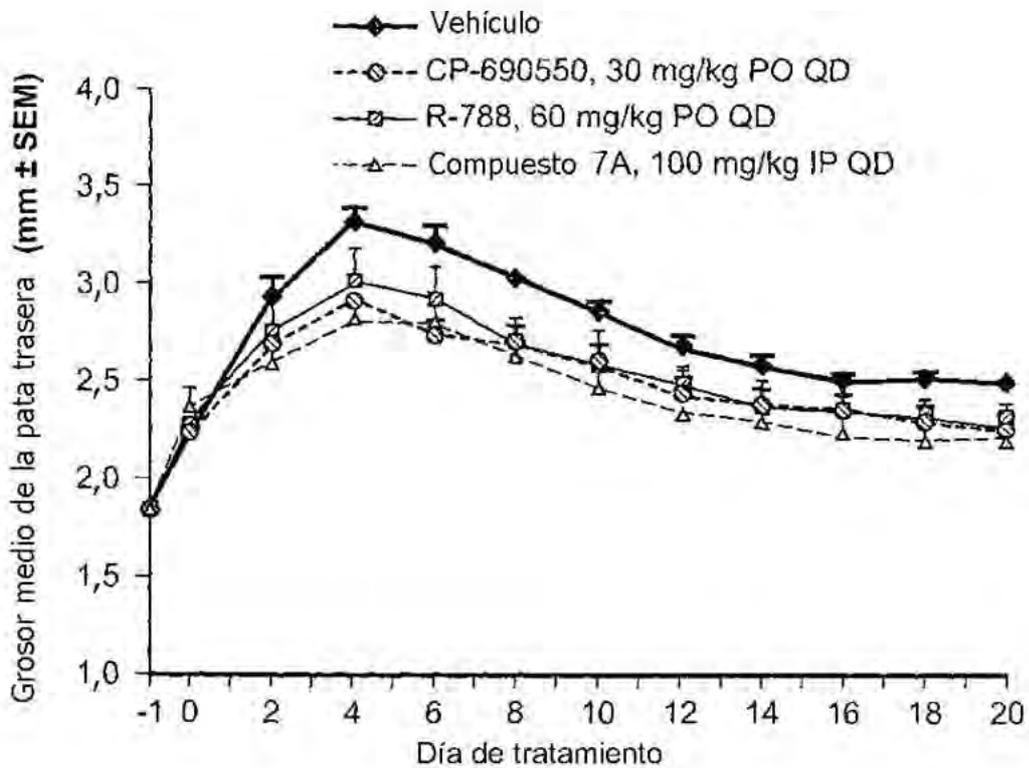


FIG. 4E

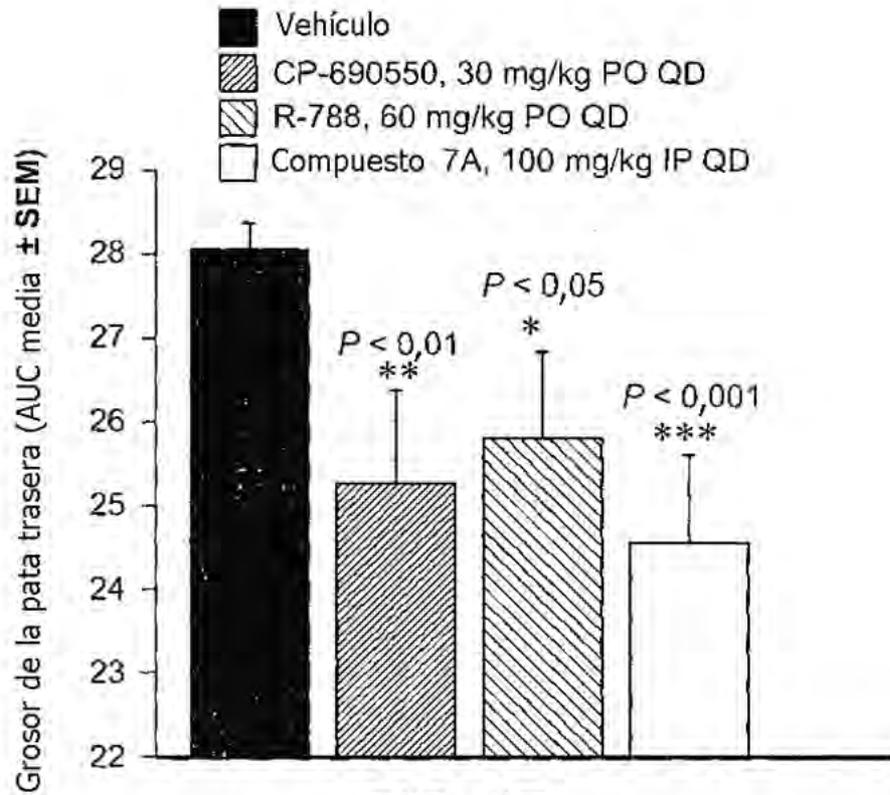


FIG. 4F

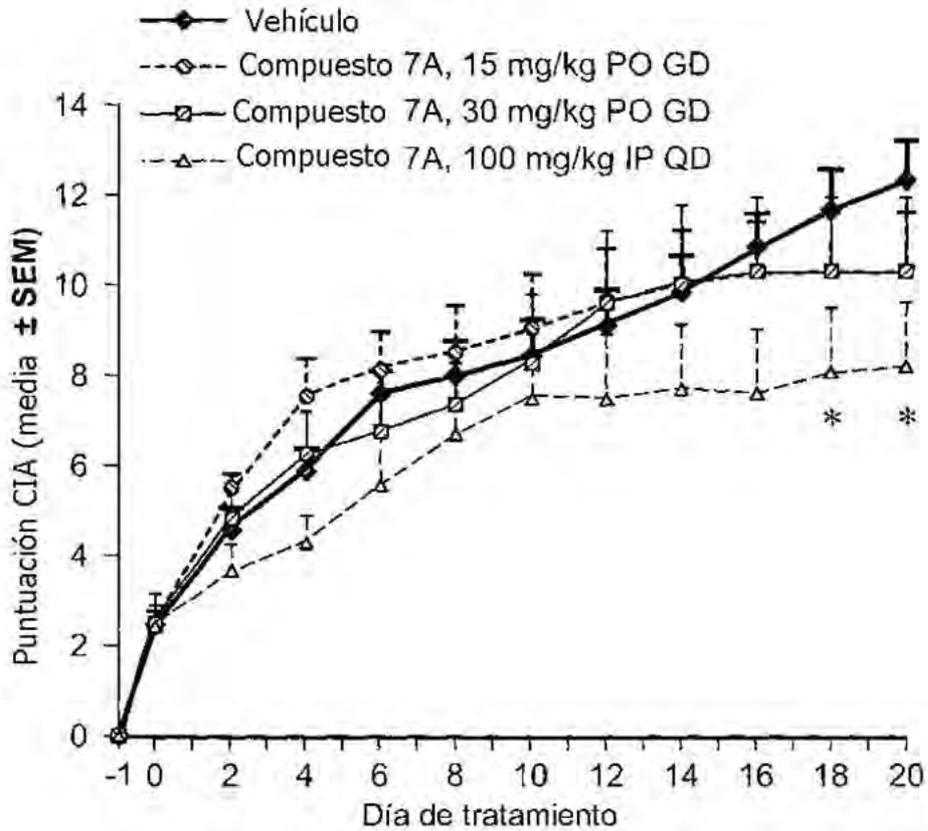


FIG. 4G

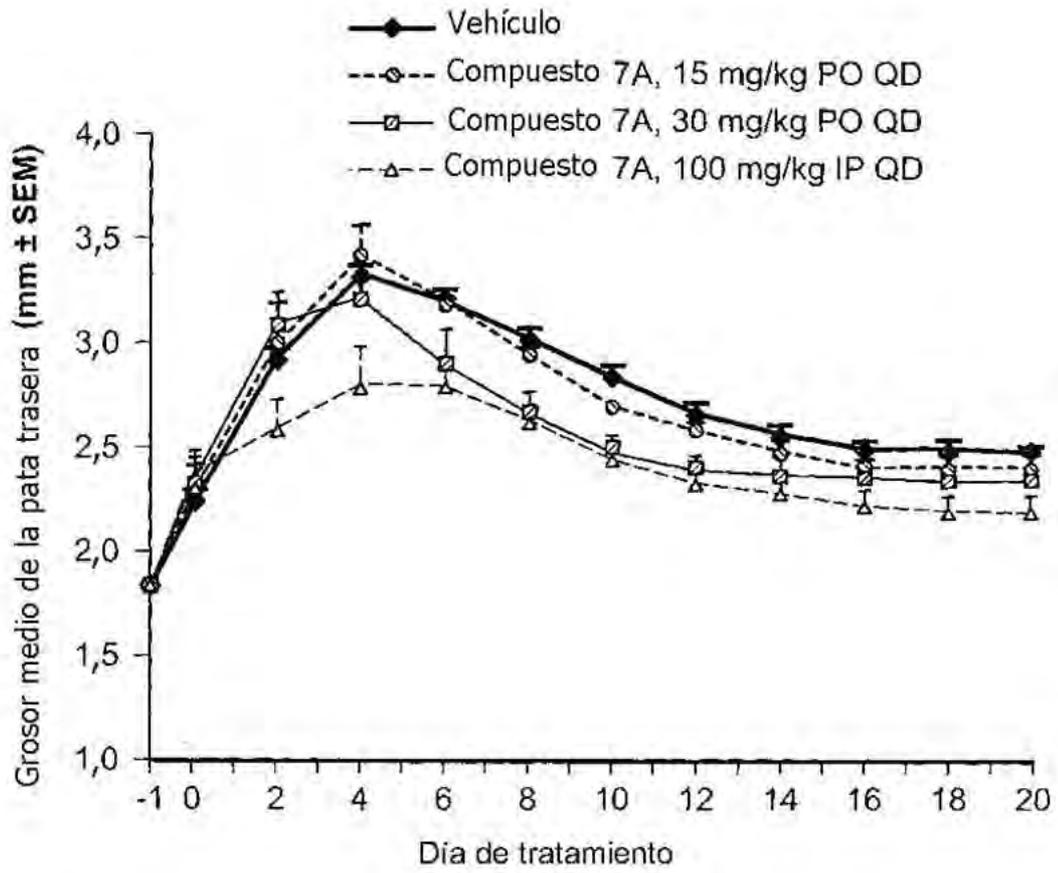


FIG. 4H

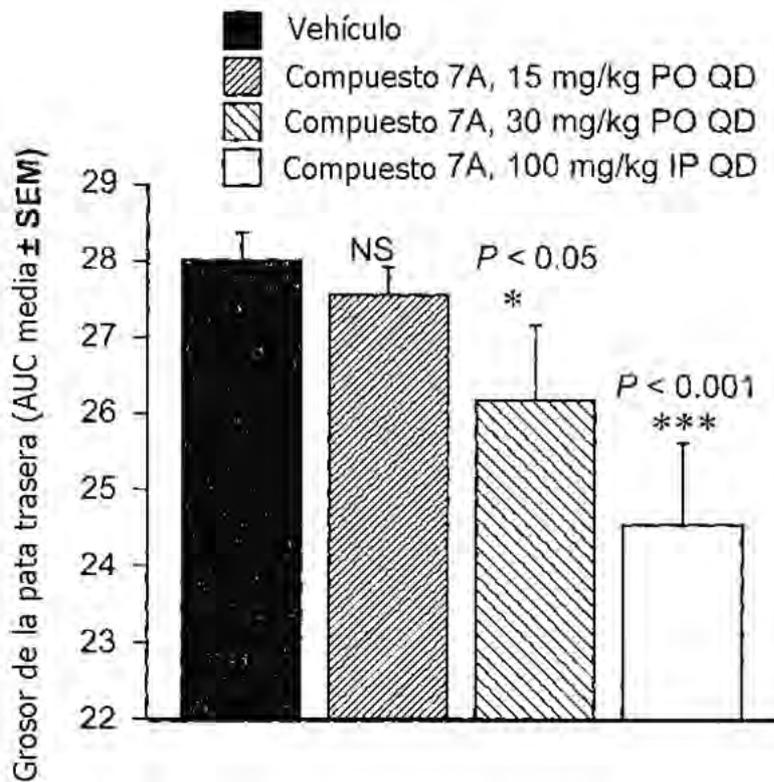


FIG. 4I

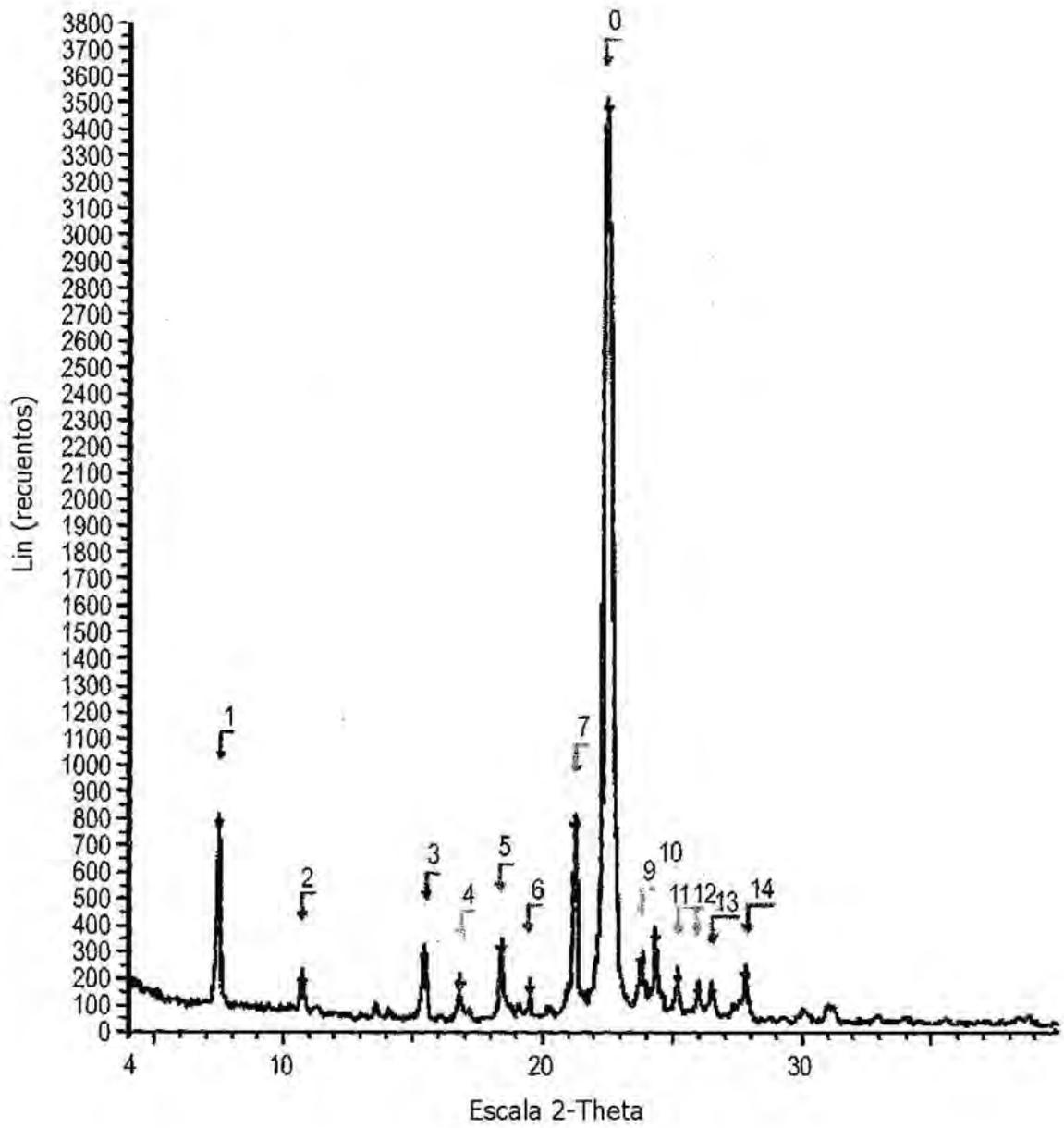


FIG. 5

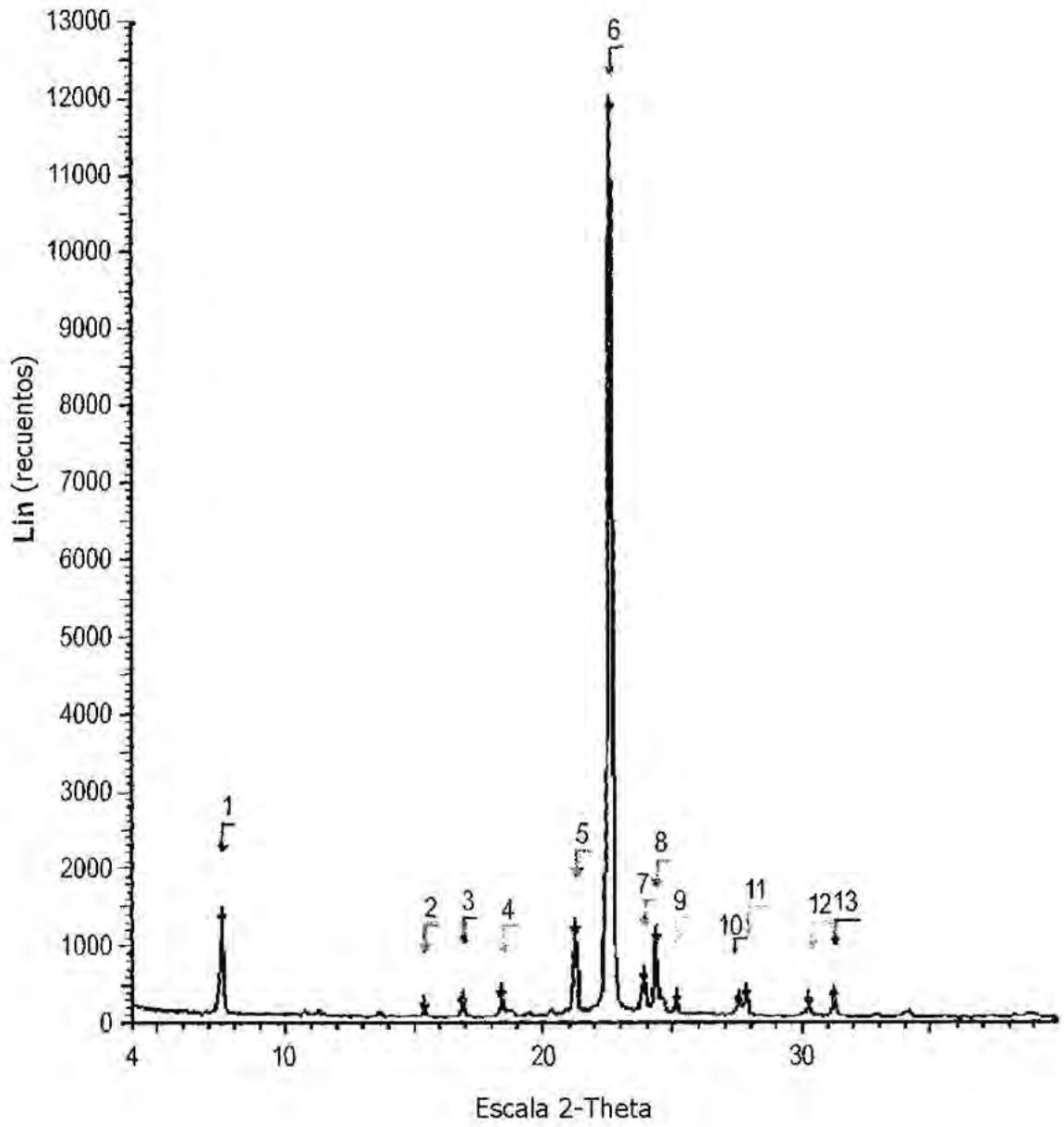


FIG. 6

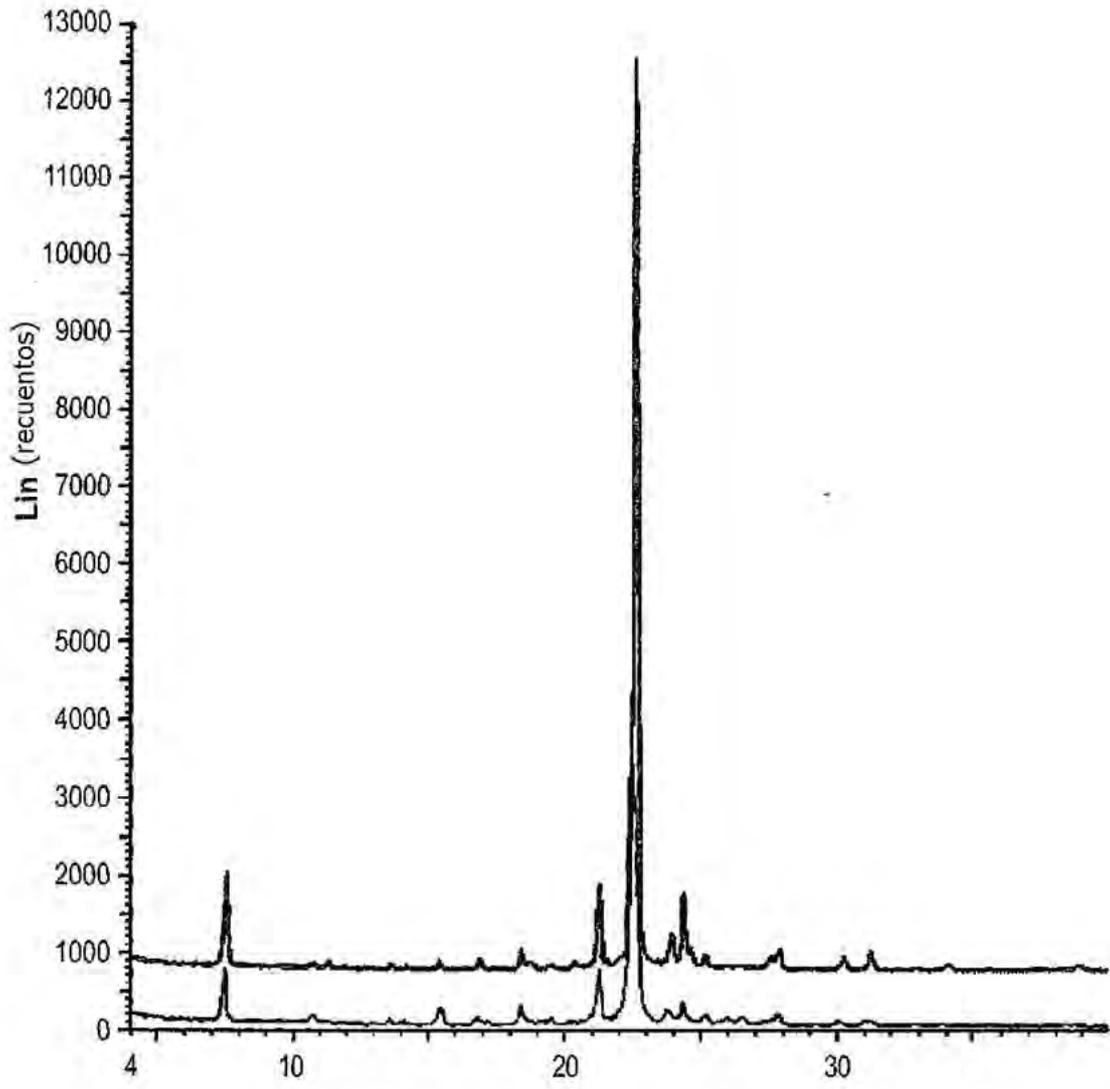


FIG. 7

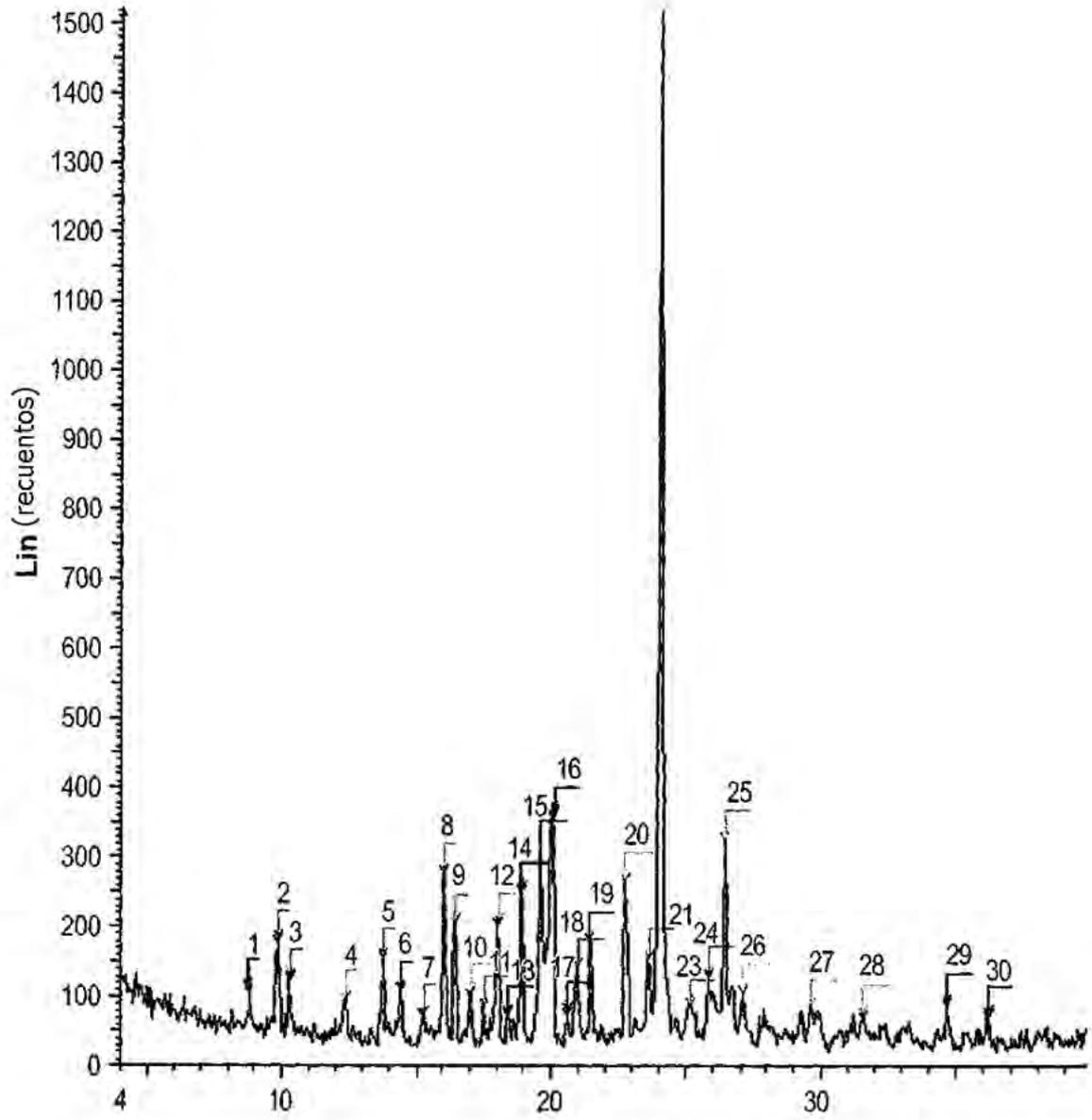


FIG. 8

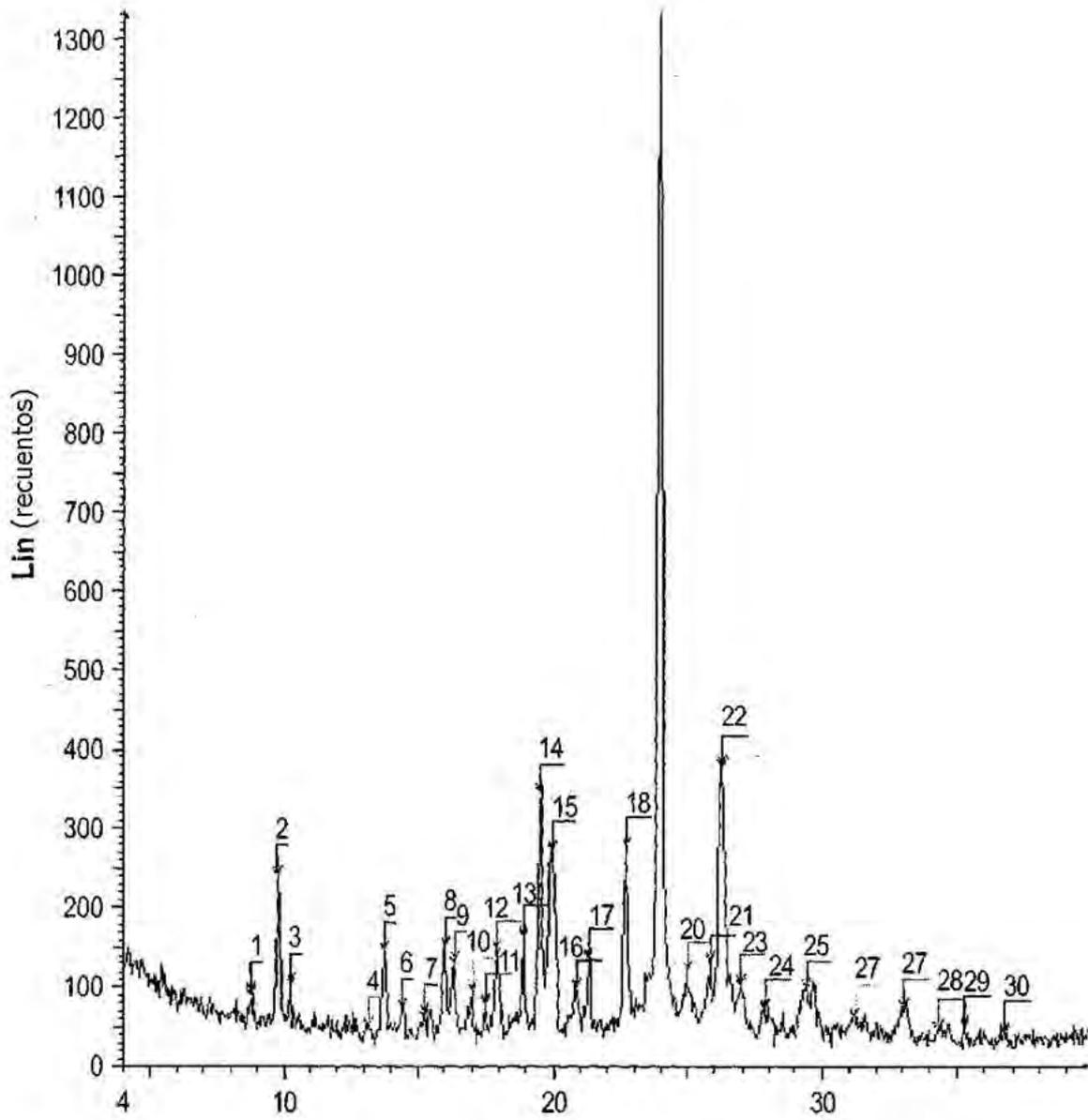


FIG. 9

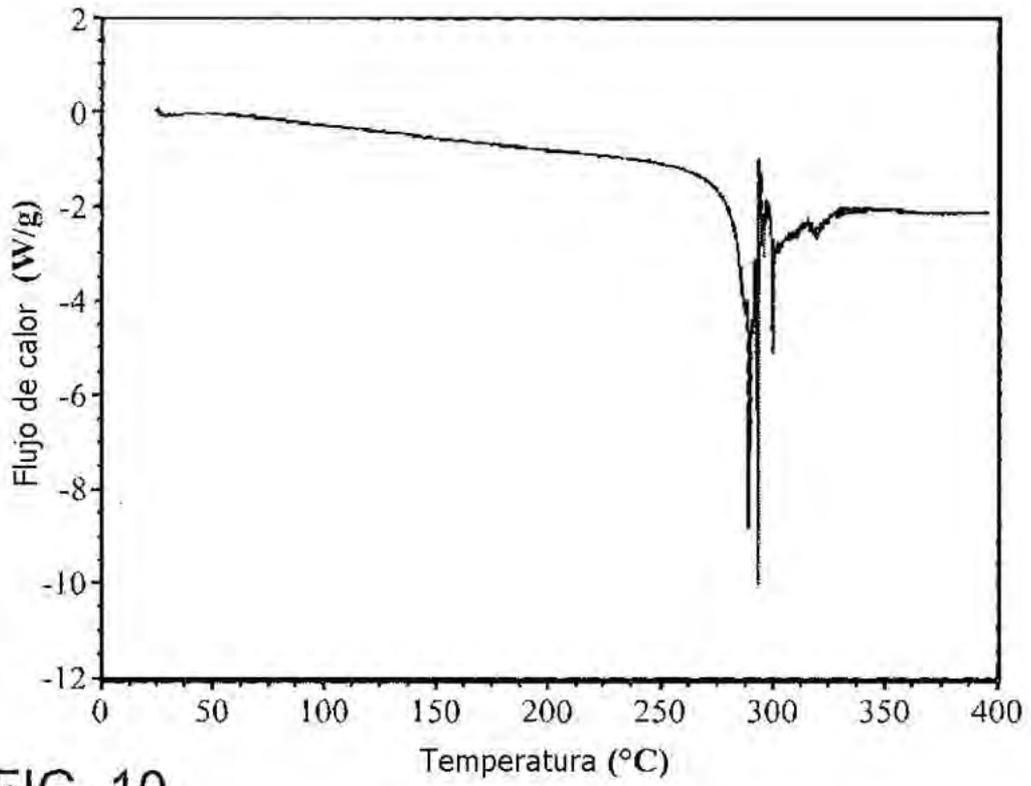


FIG. 10

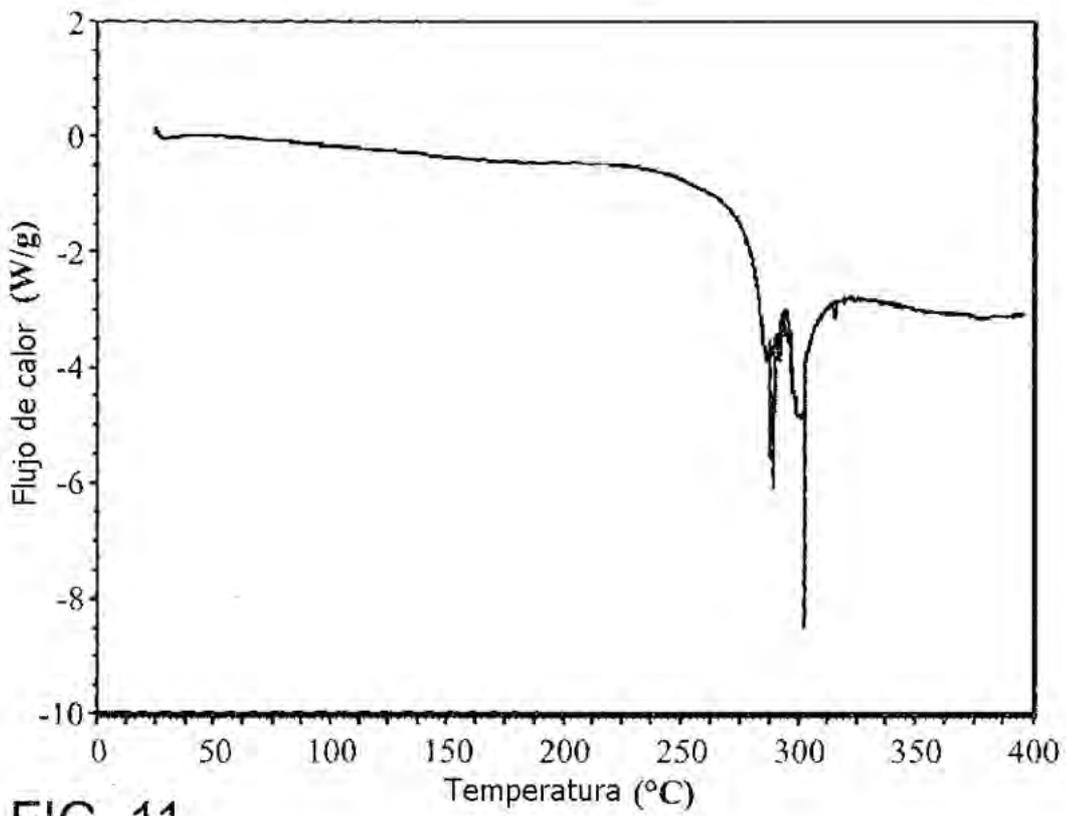


FIG. 11

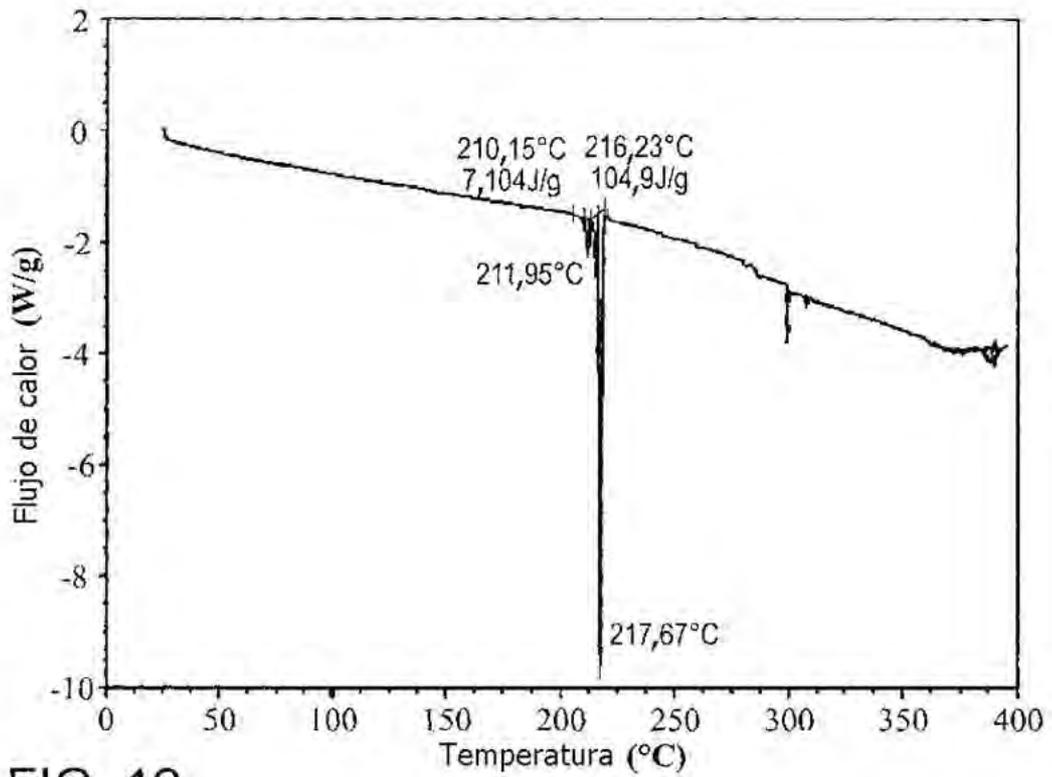


FIG. 12

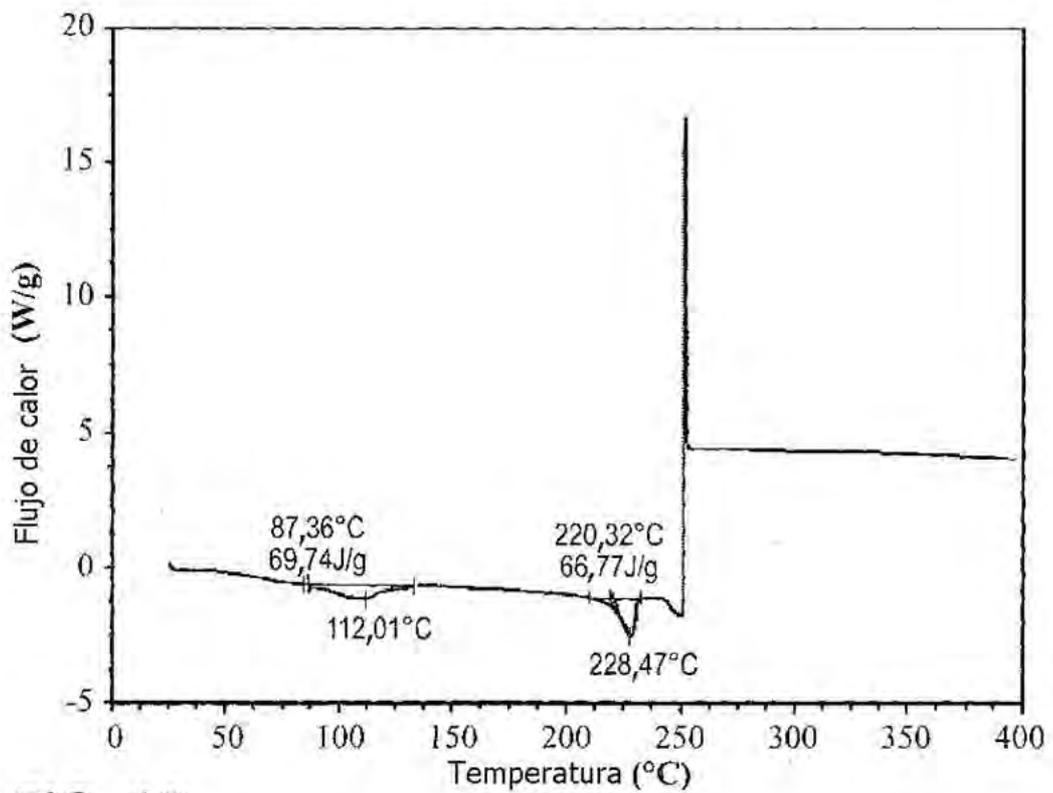


FIG. 13

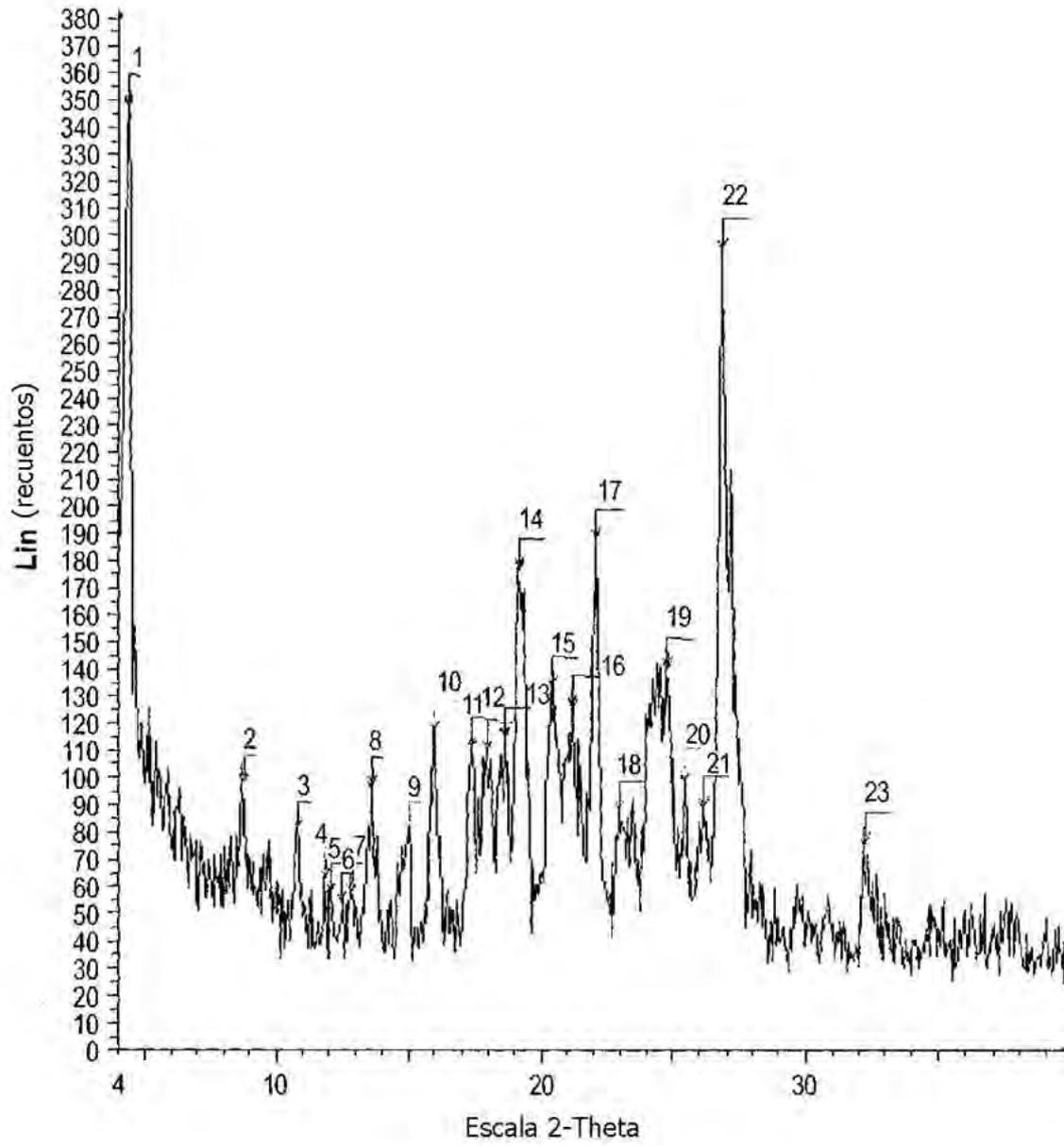


FIG. 14

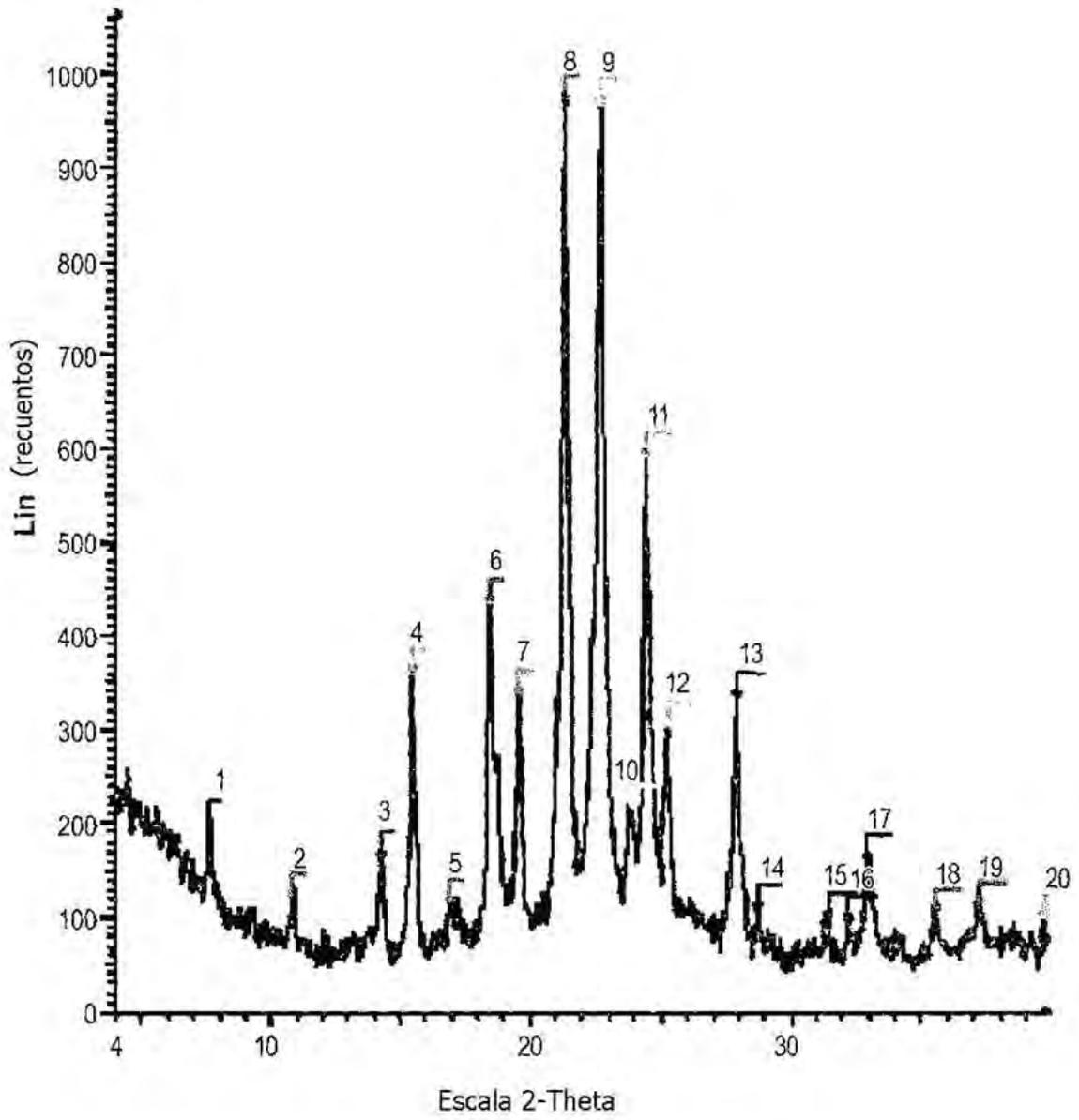


FIG. 15

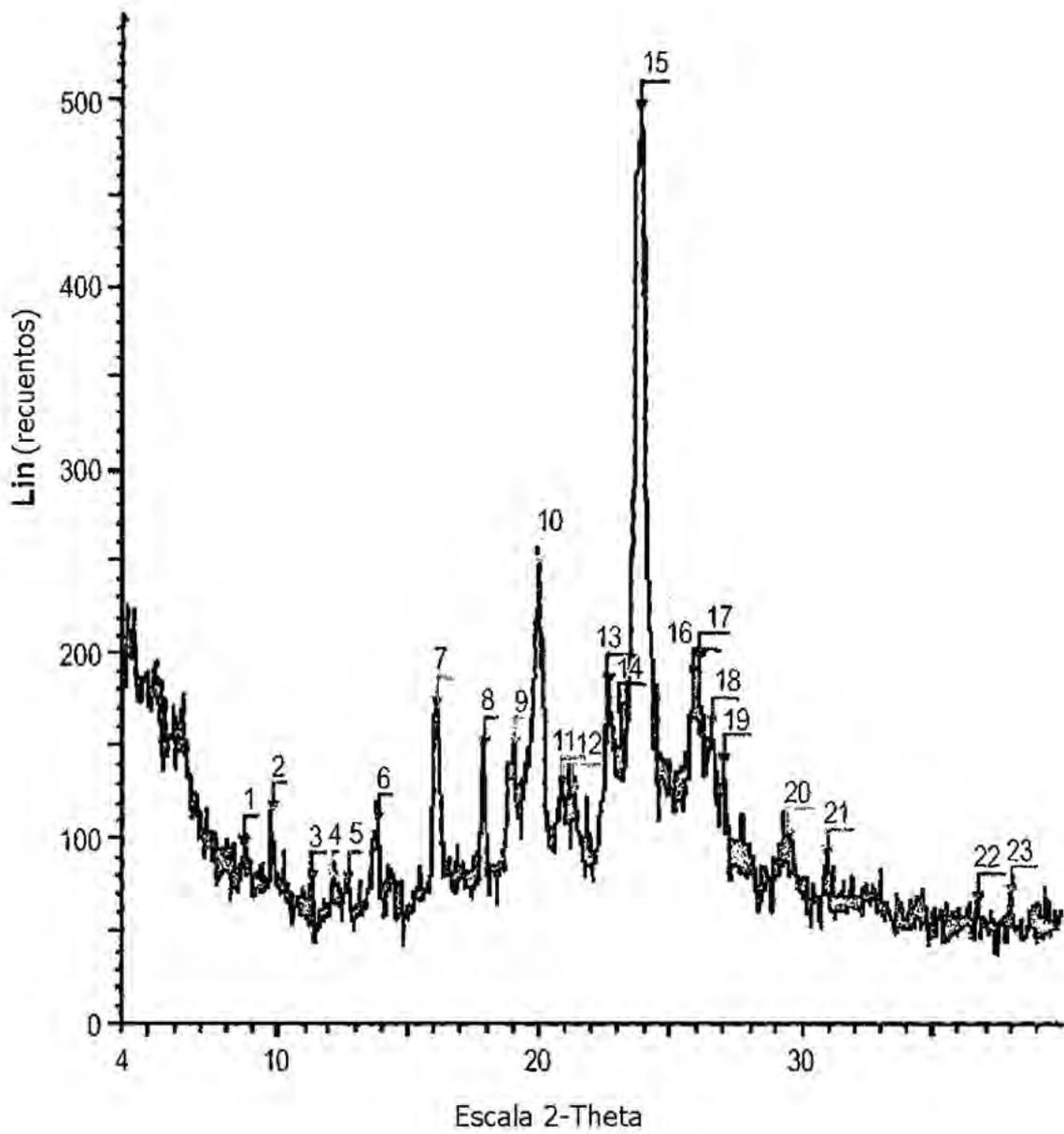


FIG. 16

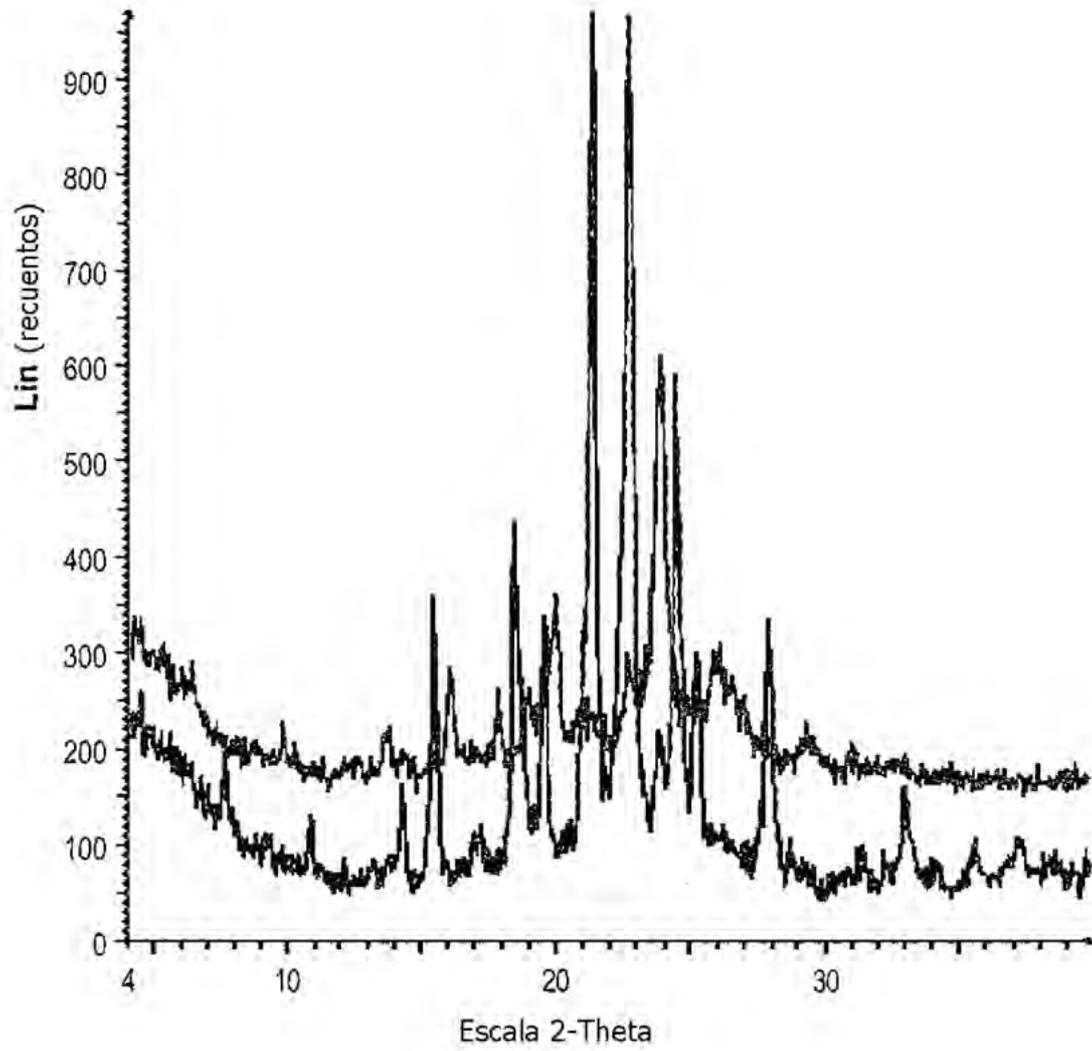


FIG. 17

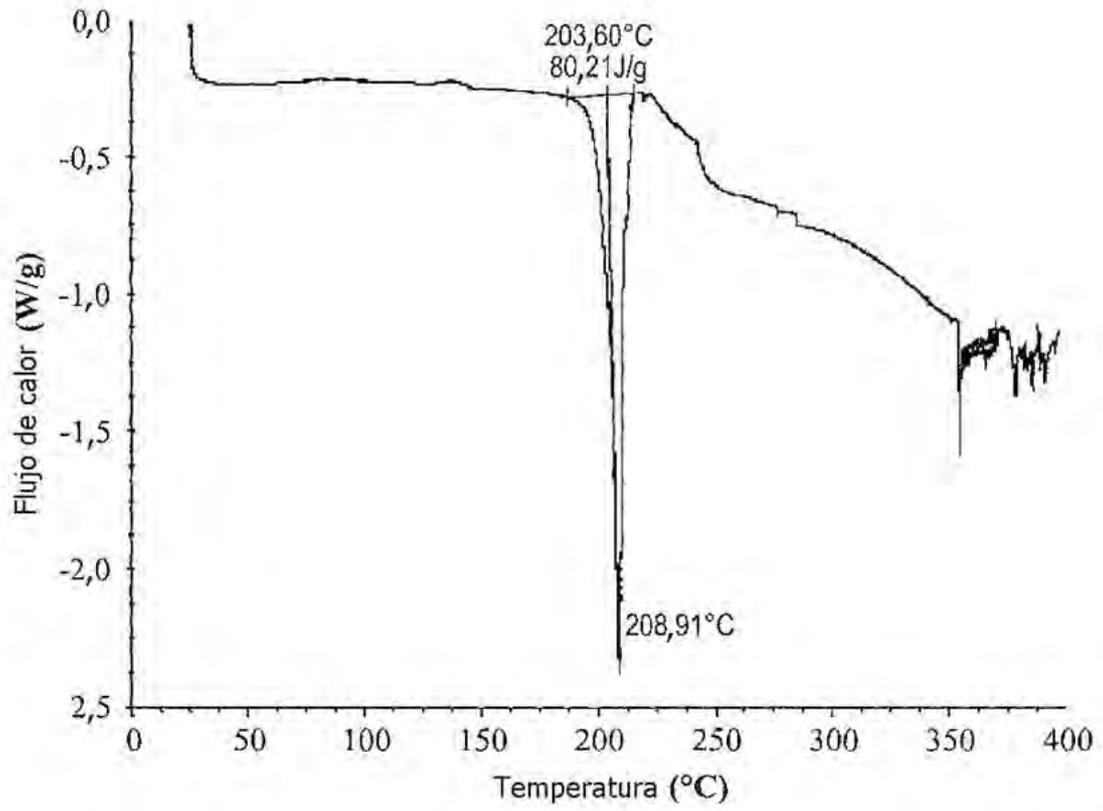


FIG. 18