

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 431**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2010 PCT/EP2010/005459**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO11035855**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2010 E 10768174 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2483268**

54 Título: **Derivados de piridinil-imidazolona como inhibidores de PI3-cinasas**

30 Prioridad:

**28.09.2009 DE 102009043260**

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

**09.12.2016**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**EMDE, ULRICH;  
BUCHSTALLER, HANS-PETER;  
KLEIN, MARKUS;  
ESDAR, CHRISTINA y  
BOMKE, JOERG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 593 431 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinil-imidazolona como inhibidores de PI3-quinasas

Antecedentes de la invención

El objeto fundamental de la invención era encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pudieran usarse para preparación de medicamentos.

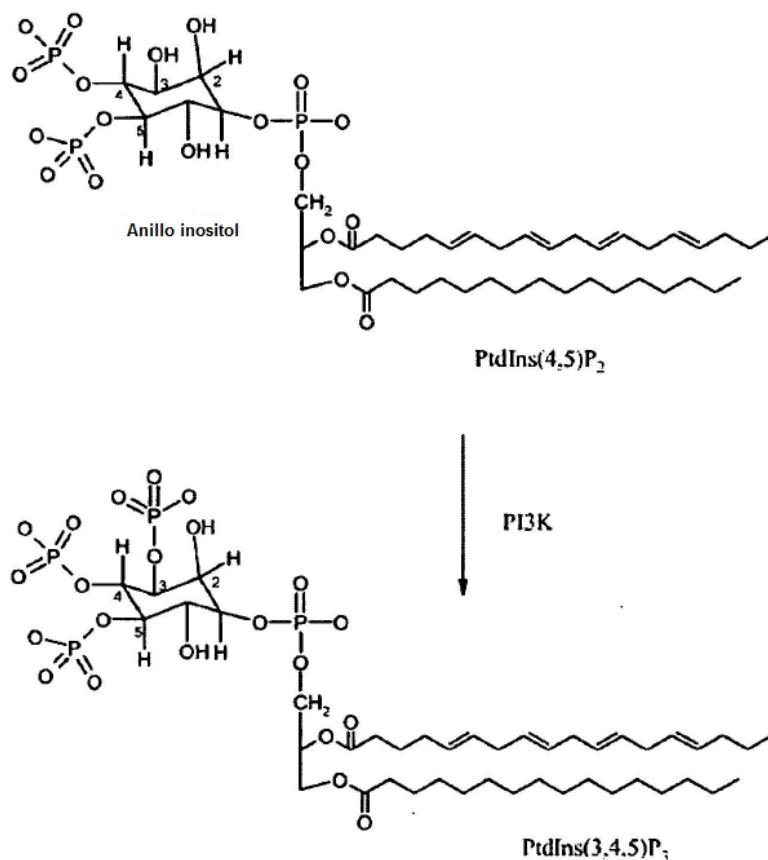
La presente invención se refiere a compuestos y a su utilización para la modulación, principalmente para la inhibición de la actividad o de la función de la familia de fosfoinositido-3'-OH-cinasa (de aquí en adelante PI3-quinasas), de manera conveniente PI3K $\alpha$ , PI3K $\delta$ , PI3K $\beta$  y/o PI3K $\gamma$ . La presente invención se refiere de manera conveniente al uso de derivados de piridinil-imidazolona en el tratamiento de uno o varios estados patológicos seleccionados de: desórdenes autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergias, asma, pancreatitis, fallo de órganos múltiples, enfermedades renales, agregación de plaquetas sanguíneas, cáncer, movilidad de esperma, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

Las membranas celulares proporcionan un gran almacenamiento de mensajeros secundarios que pueden usarse en una serie de rutas de transducción de señales de fosfolípido. Respecto de la función y regulación de enzimas efectoras en las rutas de señal de fosfolípido, estas enzimas generan mensajeros secundarios a partir de la combinación de fosfolípidos de membrana. Las PI3-quinasas de clase I (por ejemplo PI3K $\alpha$ ) son enzimas de cinasa con especificidad doble, es decir muestran tanto actividad de cinasa de lípido (fosforilación de fosfoinosítidos) como también actividad de cinasa de proteína, de la cual se ha mostrado que puede fosforilar proteína como sustrato, incluyendo autofosforilación como mecanismo regulatorio intramolecular. Estas enzimas del efecto de señalización de fosfolípido reactivan mediante diversas señales extracelulares tales como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones célula-célula), hormonas, citocinas, virus y neurotransmisores, tal como se describen en el esquema I más adelante, y también mediante regulación intracelular por otras moléculas de efecto de señalización (cross-talk, en cuyo caso la señal original puede activar algunas rutas paralelas las cuales, en un segundo paso, transmiten señales a PI3Ks mediante eventos de señalización intracelular), tales como, por ejemplo, pequeñas GTPasas, cinasas, o fosfatasa. La regulación intracelular también puede ocurrir como resultado de expresión aberrante, o falta de expresión, de oncogenes celulares o supresores tumorales. Las rutas intracelulares de señalización de inositol-fosfolípido (fosfoinositido) comienzan con la activación de moléculas de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimerización de receptor, transactivación mediante un receptor heterólogo (por ejemplo tirosina-cinasa receptora) y con el reclutamiento y la activación de PI3K, incluyendo la participación de un receptor de trans-membrana enlazado a proteína G, el cual está integrado a la membrana de plasma.

PI3K convierte el fosfolípido de membrana PI(4,5)P<sub>2</sub> en PI(3,4,5)P<sub>3</sub>, el cual funciona como un mensajero secundario. PI y PI(4)P también son sustratos de PI3K y pueden fosforilarse o convertirse en PI3P y PI(3,4)P<sub>2</sub>, respectivamente. Además, estos fosfoinosítidos pueden convertirse en otros fosfoinosítidos por medio de fosfatasa 5'-específicas y 3'-específicas, de modo que la actividad de la enzima PI3K conduce, directa o indirectamente, a la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinositido que funcionan como mensajeros secundarios en rutas intracelulares de transducción de señal (Trends Biochem. Sci. 22(7) pp. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck et al; Chem. Rev. 101(8) pp. 2365-80 (2001) por Leslie et al (2001); Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17p, 615-75 (2001) por Katso et al. y Cell. Mol. Life Sci. 59(5) pp. 761-79 (2002) por Toker et al.). Múltiples isoformas de PI3K que se categorizan mediante sus sub-unidades catalíticas, su regulación por sub-unidades regulatorias correspondientes, patrones de expresión y funciones específicas de señal (p110 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\gamma$ ), realizan esta reacción enzimática (Exp. Cell. Res. 25 (1) pp. 239-54 (1999) por Vanhaesebroeck y Katso et al., 2001, véase arriba).

Las isoformas relacionadas cercanamente p110 $\alpha$  y  $\beta$  se expresan de manera ubicua, mientras que  $\delta$  y  $\gamma$  se expresan más específicamente en el sistema celular hematopoyético, en las células de músculo liso, miocitos, y células endoteliales (Trends Biochem. Sci. 22(7) pp. 267-72 (1997) por Vanhaesebroeck et al.). Su expresión también puede regularse de una manera inducible dependiendo del tipo de tejido celular y estímulos, así como también de acuerdo con la enfermedad particular. La inducibilidad de la expresión de proteína incluye síntesis de proteína así como también estabilización de proteína, que se regula parcialmente por asociación con subunidades regulatorias.

Hasta ahora han sido identificadas ocho PI3Ks de mamífero, divididas en 3 clases principales (I, II y III) con base en la homología de secuencia, estructura, pareja de enlace, modo de activación y preferencia de sustrato. In vitro las PI3Ks de clase I son capaces de fosforilar fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PI(4,5)P<sub>2</sub>), de modo que se obtengan fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PI(3,4)P<sub>2</sub>), y fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PI(3,4,5)P<sub>3</sub>). PI3Ks de la clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato. PI3Ks de la clase III pueden fosforilar sólo PI (Vanhaesebroeck et al., 1997, véase arriba; Vanhaesebroeck et al., 1999, véase arriba y Leslie et al, 2001, véase arriba).

Esquema I: Conversión de PI(4,5)P<sub>2</sub> en PIP<sub>3</sub>

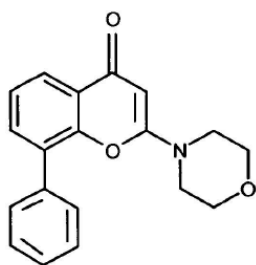
- 5 Tal como se ilustra en el anterior esquema I, las fosfoinositido-3-cinasas (PI3Ks) fosforilan el hidroxilo del tercer átomo de carbono en el anillo de inositol. La fosforilación de los fosfoinositidos, la cual convierte PtdIns en 3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>), PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> y PtdIns(3)P producen mensajeros secundarios para diversas rutas de transducción de señal, tal como son esenciales, entre otras cosas, para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño de la célula, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, movilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reacomodamiento citoesquelético, cambios de forma celular, tráfico de vesículas y ruta metabólica (Katso et al, 2001, véase arriba y Mol. Med. Today 6(9) pp. 347-57 (2000) de Stein). Los receptores acoplados a proteínas G son mediadores de la activación de fosfoinositido-3'-OH-cinasa a través de pequeñas GTPasas, tales como Gβ3γ y Ras, y por consiguiente el efecto de señalización de PI3K desempeña un papel central en el desarrollo y coordinación de la polaridad celular y la organización dinámica del citoesqueleto, lo cual proporciona conjuntamente la fuerza de accionamiento del movimiento celular.
- 10
- 15 La quimiotaxis, es decir el movimiento dirigido de las células en la dirección de un gradiente de concentración de atrayentes químicos que también se llaman quimiocinas, también participa en muchas enfermedades importantes, tales como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y curación de heridas (Immunol. Today 21(6) pp. 260-4 (2000) por Wyman et al.; Science 287(5455) pp. 1049-53 (2000) por Hirsch et al.; FASEB J. 15(11) pp. 2019-21 (2001) por Hirsch et al. y Nat. Immunol. 2(2) pp. 108-15 (2001) por Gerard et al.).
- 20 Los avances con planteamientos genéticos y herramientas farmacológicas han proporcionado ideas sobre las rutas de la señal y de la molécula, las cuales son mediadoras de la quimiotaxis en respuesta a los sensores acoplados a la proteína G, activados por atrayentes químicos. PI3-cinasa, la cual es responsable de la generación de estos productos fosforilados de señalización, se identificó originalmente como una actividad que se asocia con oncoproteínas virales y tirosincinasas del factor de crecimiento que fosforilan fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou et al., Trends Cell Biol. 2 pp. 358-60 (1992)). Sin embargo, los más recientes estudios bioquímicos han mostrado que las PI3-cinasas de la clase I (por ejemplo la isoforma PI3Kγ de clase IB) son enzimas de cinasa doblemente específicas, lo cual significa que exhiben tanto actividad de cinasa de lípido como también actividad de cinasa de proteína, de la cual se ha mostrado que es capaz
- 25

de fosforilar otras proteínas como sustratos así como también autofosforilarse como mecanismo regulatorio intramolecular.

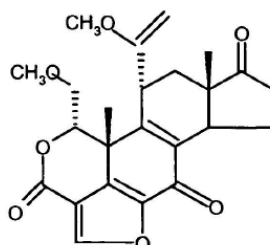
Por lo tanto, la activación de PI3-cinasa participa probablemente en diversas respuestas celulares que incluyen crecimiento celular, diferenciación y apoptosis (Parker et al., *Current Biology*, 5 pp. 577-99 (1995); Yao et al., *Science*, 267 pp. 2003-05 (1995)). Las PI3-cinasas parecen participar en una serie de aspectos de activación de leucocito. Se ha mostrado que una actividad de PI3-cinasa asociada con p85 está asociada físicamente con el dominio citoplasmático de CD28, que es una molécula co-estimuladora importante para la activación de células T mediante antígeno (Pages et al., *Nature*, 369 pp. 327-29 (1994); Rudd, *Immunity* 4 pp. 527-34 (1996)). La activación de células T por parte de CD28 disminuye umbral para activación por antígeno e incrementa la magnitud y la duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos van acompañados por incrementos en la transcripción de un número de genes tales como, entre otros, interleucina-2 (IL2), un factor importante de crecimiento de células T (Fraser et al., *Science* 251 pp. 313-16 (1991)). Si se muta CD28 de tal manera que ya no pueda interactuar con PI3-cinasa, falla la iniciación de la producción de IL-2, lo cual sugiere un papel decisivo para PI3-cinasa en la activación de células T. PI3K $\gamma$  ha sido identificada como un promotor de la regulación dependiente de G- $\beta$ - $\gamma$  de la actividad JNK, y G- $\beta$ - $\gamma$  son subunidades de proteínas G heterotriméricas (Lopez-Illasaca et al., *J. Biol. Chem.* 273(5) pp. 2505-8 (1998)). Los procesos celulares en los cuales PI3Ks desempeñan un papel esencial incluyen supresión de la apoptosis, reorganización del esqueleto de actina, crecimiento de miocito cardiaco, estimulación de sintasa de glicógeno por parte de la insulina, imprinación de neutrófilos mediada por TNF $\alpha$  y generación de súper-óxido y la migración de leucocitos y adhesión a células endoteliales.

Laffargue et al., *Immunity* 16(3) pp. 441-51 (2002) han descrito que PI3K $\gamma$  transmite señales inflamatorias a través de diversos receptores acoplados con G(i) y que es decisivo para la función del mastocito, los estímulos en conexión con leucocitos, e inmunología, incluyendo citocinas, quimiocinas, adenosinas, anticuerpos, integrina, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas (J. Cell. Sci. 114(Pt 16) pp. 2903-10 (2001) por Lawlor et al.; Laffargue et al., 2002, véase arriba y *Curr. Opin. Cell Biol.* 14(2) pp. 203-13 (2002) por Stephens et al.).

Inhibidores específicos contra miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas invaluable para descifrar las funciones de cada enzima. Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (véanse más adelante), se utilizaron ampliamente como inhibidores de PI3-cinasa. Estos compuestos son inhibidores de PI3K no específicos, puesto que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-cinasas de clase I. Por ejemplo, los valores de IC<sub>50</sub> de wortmanina contra cada una de las PI3-cinasas de clase I se encuentran en el intervalo de 1 a 10 nM. De manera correspondiente, los valores de IC<sub>50</sub> para LY294002 contra cada una de estas PI3-cinasas son de aproximadamente 15 a 20  $\mu$ M (Fruman et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 67, pp. 481-507 (1998)), además tiene valores de 5-10  $\mu$ M en cinasa de proteína CK2 y una actividad ligeramente inhibitoria en fosfolipasas. Wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe irreversiblemente la actividad de PI3K mediante enlace covalente a los dominios catalíticos de esta enzima. La inhibición de la actividad de PI3K mediante wortmanina elimina la reacción celular siguiente al factor extracelular. Por ejemplo los neutrófilos responden a la quimiocina fMet-Leu-Phe (fMLP) mediante estimulación de PI3K y síntesis de PtdIns (3, 4, 5)P<sub>3</sub>. Esta síntesis se correlaciona con la activación de la ruptura respiratoria que está involucrada en la destrucción de los neutrófilos de microorganismos invasores. El tratamiento de neutrófilos con wortmanina impide la respuesta ruptura respiratoria inducida por fMLP (Thelen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, pp. 4960-64 (1994). Efectivamente, estos experimentos con wortmanina, así como también otra evidencia experimental, muestran que la actividad de PI3K en células de la línea hematopoyética, principalmente neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos se involucran en muchas de las reacciones inmunes que no son de memoria, que se acompañan de inflamación aguda y crónica.



LY294002



Wortmanina

Con base en estudios con wortmanina hay evidencia de que la función de PI3-cinasa también es necesaria para algunos aspectos del efecto de señalización de leucocitos por parte de receptores acoplados a proteínas G (Thelen et al., 1994, véase arriba). Además, se ha mostrado que wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de súper-óxido. Los derivados de benzofurano que inhiben carboxigenasa son divulgados por John M. Janusz et al., in *J. Med. Chem.* 1998; Vol. 41, No. 18.



Con el tiempo se ha entendido bien que la desregulación de oncogenes y genes supresores de tumor contribuye a la formación de tumores malignos, incrementando por ejemplo el crecimiento celular y la proliferación o una supervivencia incrementada de las células. Ahora también se conoce que las rutas de señalización promovidas por la familia de PI3K desempeñan un papel central en una serie de procesos celulares tales como, entre otros, en la proliferación y en la supervivencia, y la desregulación de estas rutas es un factor causante en un amplio espectro de enfermedades cancerosas y otras enfermedades humanas (Katso et al., *Annual Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001, 17: 615-617 y Foster et al, *J. Cell Science.* 2003, U6: 3037-3040).

PI3K de la clase I es un heterodímero que está compuesto de una subunidad catalítica p110 y una subunidad reguladora, y la familia se divide aún más en enzimas de clase Ia y clase Ib con base en las contrapartes regulatorias y los mecanismos de regulación. Las enzimas de la clase Ia se componen de tres subunidades catalíticas diferentes (p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , y p110 $\delta$ ), las cuales se dimerizan con cinco subunidades regulatorias diferentes (p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , p50 $\alpha$ , p85 $\beta$  y p55 $\gamma$ ), en cuyo caso todas las subunidades catalíticas son capaces de interactuar con todas las subunidades regulatorias de modo que se obtienen diferentes heterodímeros. Las PI3Ks de la clase Ia se activan en términos generales en reacción a la estimulación del factor de crecimiento de las tirosina-cinasas receptoras mediante la interacción de la subunidad reguladora de dominios de SH2 con residuos específicos de fosfotirosina del receptor activado o las proteínas adaptadoras, tales como IRS-1. Las pequeñas GTPasas (por ejemplo ras) participan igualmente en la activación de PI3K conjuntamente con la activación de tirosina-cinasa receptora. Tanto p110 $\alpha$  como también p110 $\beta$  toman parte de manera constitutiva en todos los tipos de célula, mientras que la expresión de p110 $\beta$  está más restringida a poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por lo contrario, la única enzima de clase Ib consiste en una subunidad catalítica p110 $\gamma$  que interactúan con una subunidad reguladora p101. La enzima de la clase Ib se activa además mediante sistemas de receptor acoplado a proteína G (GPCR) y su expresión parece estar restringida a leucocitos.

Entretanto, hay una clara evidencia que muestra que las enzimas PI3K de clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en una gran cantidad de enfermedades cancerosas humanas, ya sea directa o indirectamente (Vivanco and Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). La subunidad p110 $\alpha$  se amplifica, por ejemplo, en algunos tumores tales como, por ejemplo, en tumores de ovario (Shayesteh, et al., *Nature Genetics*, 1999,21: 99-102) y de cérvix (Ma et al, *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744). Recientemente, mutaciones de activación en p110 $\alpha$  (gen PIK3CA) han sido enlazados con otros tumores diferentes tales como, por ejemplo, tumores de colon y mama y de pulmón (Samuels, et al., *Science*, 2004, 304, 554). Asimismo fueron identificadas las mutaciones relacionadas con tumor en p85a, tales como cáncer de ovario y de colon (Philp et al., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429). Además de los efectos directos, la activación de las PI3Ks de la clase I probablemente toman parte en sucesos tumorigénicos que ocurren en dirección ascendente de la ruta de señalización, por ejemplo por medio de activación dependiente de ligando o independiente de ligando de las tirosina-cinasas receptoras, sistemas GPCR o integrinas (Vara et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). Ejemplos de tales rutas de señalización en dirección ascendente incluyen sobreexpresión de la tirosina-cinasa receptora Erb2 en una serie de tumores que conducen a la activación de rutas promovidas por PI3K (Harari et al, *Oncogene*, 2000, Jj), 6102-6114) y sobreexpresión del oncogén Ras (Kauffmann-Zeh et al, *Nature*, 1997, 385, 544-548). Además, las PI3Ks de clase Ia pueden contribuir indirectamente a la tumorigénesis causada por diversos eventos de señalización en dirección ascendente. La pérdida de función de la fosfatasa supresora de tumor de PTEN, la cual cataliza la conversión de PI(3,4,5) $P_3$  de vuelta a PI(4,5) $P_2$ , está asociada, por ejemplo, con un intervalo muy amplio de tumores mediante la desregulación de la producción de PI(3,4,5) $P_3$  promovida por la PI3K (Simpson y Parsons, *Exp. Cell Res.*, 2001, 264, 29-41). Además, el incremento en los efectos de otros eventos de señalización promovidos por PI3K contribuyen probablemente a una serie de enfermedades cancerosas, por ejemplo por activación de AKT (Nicholson y Andeson, *Cellular Signaling*, 2002, 14, 381-395).

Además de un rol en la mediación del efecto de señalización de proliferación y de supervivencia en las células tumorales, hay una buena evidencia de que las enzimas PI3K de clase I también contribuyen a la tumorigénesis por medio de su función en células de estroma asociados con el tumor. El efecto de señalización de PI3K desempeña de manera conocida un papel importante en la mediación de eventos angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores pro-angiogénicos tales como VEGF (abid et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300). Puesto que en las enzimas PI3K de la clase I también están involucradas en la movilidad y la migración (Sawyer, *Expert Opinion investing. Drugs*, 2004, 13, 1-19), se supone que los inhibidores de PI3K proporcionan un beneficio terapéutico mediante la inhibición de la invasión y metástasis de células tumorales.

Por lo tanto, la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señal de cinasa PI3 es deseable y es un propósito de la presente invención.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que una buena tolerancia.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención son inhibidores de las fosfoinositido-3-cinasas (PI3Ks).

Los compuestos de la invención inhiben la cinasas de proteína, principalmente PI3K, mTOR y ADN-PK. Además, activan la translocación de Foxo3A.

De acuerdo con la literatura, ADN-PK y mTOR, así como las PI3Ks, desempeñan un papel importante en los mecanismos bioquímicos de regulación y por lo tanto, por ejemplo, en el desarrollo y difusión de enfermedades cancerosas.

De esta manera, se describen otros inhibidores de ADN-PK heterocíclicos en el documento WO 2009/130469. Los inhibidores de cinasa mTOR para combatir cáncer se describen en el documento WO 2010/062571 A1.

Si la enzima de fosfoinositido-3-cinasa (PI3K) es inhibida por un compuesto de la invención, PI3K es incapaz de ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Los compuestos según la invención son adecuados, por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergias, asma, pancreatitis, fallo múltiple de órganos, enfermedades renales, agregación de plaquetas sanguíneas, cáncer, movilidad de esperma, rechazo del trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

Los compuestos de la fórmula I son adecuados principalmente como medicamentos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergias, asma, pancreatitis, fallo múltiple de órganos, enfermedades renales, agregación de plaquetas sanguíneas, cáncer, movilidad de esperma, rechazo del trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

Los compuestos de la fórmula I también son adecuados principalmente para el tratamiento de cáncer conjuntamente con radioterapia.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de una o más fosfatoinositido-3-cinasas (PI3Ks), convenientemente de fosfatoinositido-3-cinasa  $\gamma$  (PI3K $\gamma$ ), fosfatoinositido-3-cinasa  $\alpha$  (PI3K $\alpha$ ), fosfatoinositido-3-cinasa  $\beta$  (PI3K $\beta$ ), y/o fosfatoinositido-3-cinasa  $\delta$  (PI3K $\delta$ ).

Los compuestos de la fórmula (I) son adecuados para la modulación, principalmente para la inhibición de la actividad de fosfatoinositido-3-cinasas (PI3K), convenientemente de la fosfatoinositido-3-cinasa (PI3K $\alpha$ ). Por lo tanto, los compuestos de la invención también son adecuados para el tratamiento de desórdenes que son mediados por PI3Ks. El tratamiento incluye la modulación, principalmente la inhibición o la disminución por regulación, de fosfatoinositido-3-cinasas.

Los compuestos de la invención se usan preferiblemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un desorden seleccionado entre esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonares, trombosis, infección o inflamación del cerebro, tal como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, trauma del SNC, apoplejía o estados isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocito cardíaco, hipertensión o vasoconstricción.

Los compuestos de la fórmula I son preferiblemente adecuados para el tratamiento de enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias, tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección o inflamación del cerebro, tal como meningitis o encefalitis.

Los compuestos de la fórmula I son preferiblemente adecuados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como, entre otras, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumas del SNC, apoplejía o estados isquémicos.

Los compuestos de la fórmula I son preferiblemente adecuados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como la aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocito cardíaco, hipertensión o vasoconstricción.

Los compuestos de la fórmula I son preferiblemente adecuados para utilizarse para el tratamiento de enfermedad pulmonar crónica obstructiva, fibrosis después de choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, apoplejía, estados isquémicos, perfusión isquémica, agregación o activación de plaquetas sanguíneas, atrofia o hipertrofia de músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis por invasión, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y virales, agudas y crónicas, sepsis, rechazo del trasplante, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en los pulmones e inflamación de las vías aéreas en los pulmones.

Puesto que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de PI3-cinasa, principalmente los compuestos que inhiben  $PI3K\alpha$  ya sea selectivamente o conjuntamente con una o más de  $PI3K\delta$ ,  $PI3K\beta$  y/o  $PI3K\gamma$ , estos tienen utilidad terapéutica en el tratamiento de cáncer.

5 La invención se refiere preferiblemente a compuestos de la fórmula I para utilizarse en el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluidos los humanos, en cuyo caso el cáncer se selecciona de: cerebro (de gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer inflamatorio de mama, tumor de Wilm, sarcoma de Ewings, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñones, pulmones, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de hueso de célula gigante y tiroides.

10 La invención se refiere preferiblemente a compuestos de la fórmula I para utilizarse en el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, en cuyo caso el cáncer se selecciona de leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de célula pilosa, leucemia aguda linfoblástica, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células de manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritro-leucemia.

15 La invención se refiere preferiblemente a compuestos de la fórmula I para usarse en el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, en cuyo caso el cáncer se selecciona de linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma que no es de Hodgkin, linfoma linfoblástico de célula T, linfoma de Burkitt y linfoma folicular.

20 La invención se refiere preferiblemente a procedimiento para tratar cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, en cuyo caso el cáncer se selecciona de: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer de cérvix, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer de intestino, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor de estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.

25 Además, los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse para proporcionar efectos adictivos o sinérgicos en determinadas quimioterapias de cáncer existentes, y/o pueden utilizarse con el fin de restaurar la efectividad de ciertas quimioterapias y radioterapias de cáncer existentes.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse para aislar y estudiar la actividad o expresión de PI3-cinasa. Además, son adecuados principalmente para usarse en métodos diagnósticos de enfermedades en conexión con la actividad no regulada o perturbada de PI3-cinasa.

30 Puede mostrarse que los compuestos de la invención presentan un efecto antiproliferativo in vivo en un modelo de tumor de xenotrasplante. Los compuestos de la invención se administran a un paciente que tiene una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo del trasplante o el daño neurológico debido a reparación de tejido, etc. los presentes compuestos son adecuados para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usen la presente, el término "tratamiento" se usa para referirse tanto a prevención de enfermedades como a tratamiento de condiciones preexistentes. La prevención de la proliferación se logra mediante administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad manifiesta, por ejemplo para evitar el crecimiento de tumores, para evitar el crecimiento metastásico, la disminución de re-estenosis asociada con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa se utilizan los compuestos para tratar enfermedades permanentes por medio de la estabilización o mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente.

El hospedero o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente humanos; roedores que incluyen ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, reses, perros, gatos, etc. los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales en cuyo caso éstos proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

45 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante pruebas in vitro. De manera típica se combina un cultivo de las células con un compuesto de la invención a diversas concentraciones por un período de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban migración, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Las células viables que permanecen después del tratamiento son contadas luego.

50 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etcétera. Una dosis terapéutica normalmente es suficiente para reducir considerablemente la población celular deseada en el tejido diana mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa en términos generales hasta que ha ocurrido una reducción considerable, por ejemplo de al menos aproximadamente 50% de reducción de la carga celular y puede continuar hasta que no se detecten esencialmente más células indeseadas en el cuerpo.

Para identificar una ruta de transducción de señal y para detectar interacciones entre diversas rutas de transducción de señal, diversos científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transducción de señal, pueden utilizarse compuestos que interactúan con el fin de modular la señal (por ejemplo, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como reactivos para ensayar rutas de transducción de señal dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad de cinasa es una técnica que es bien conocida por el experto en la materia. Los sistemas de prueba genéricos para determinar la actividad de cinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína mielina básica se encuentran descritos en la literatura (por ejemplo Campos-Gonzalez, R. y Glenney, Jr., J. R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de cinasa se encuentran disponibles diversos sistemas de prueba. En el ensayo de proximidad por destello (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo FlashPlate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor es detectable una señal radiactiva reducida o no es detectable en lo absoluto. Además, las tecnologías de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) son útiles como métodos de ensayo (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-anticuerpo enlaza solamente el sustrato fosforilado. Éste enlazamiento puede detectarse mediante quimioluminiscencia usando un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

#### Estado del arte

En el documento WO 2009/130469 se describen otros inhibidores heterocíclicos de ADN-PK.

Los inhibidores de mTOR para combatir cáncer se describen en el documento WO 2010/062571 A1.

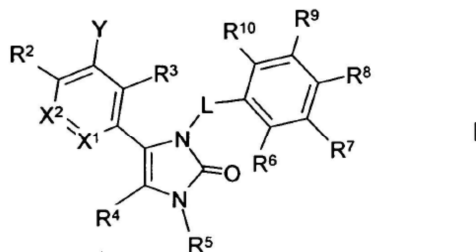
Los derivados de piridopirimidina como inhibidores de PI3K para combatir las más diversas enfermedades se describen en el documento WO 2009/039140.

Otros derivados de imidazol(ona) se divulgan en los documentos: WO 2008/094556, WO 2005/105790, WO 2004/026859, WO 2003/035638 y WO 9638421.

Otros compuestos de imidazolio para combatir cáncer se describen en los documentos WO 2007/021877 A1 y WO 2009/114552. Compuestos de pirazol para combatir cáncer se encuentran descritos en el documento WO 2005/044130.

#### Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la cual

X<sup>1</sup> significa CR<sup>1</sup> o N,

X<sup>2</sup> significa CR<sup>1</sup> o N,

en cuyo caso X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup> significan N

y el otro significa respectivamente CR<sup>1</sup>,

Y significa Het o Ar,

L significa [C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,

5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan H,

R<sup>5</sup> significa H o A',

R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>,

R<sup>10</sup> significan H,

R<sup>7</sup> significa H o A'',

10 R<sup>8</sup> significa H, A'', Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> o NA'Het<sup>1</sup>,

A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, y 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

15 A' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C y 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

A'' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, y 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, CN, NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOH, COOA, NHCOA, -C≡H, F, Cl y/o Br, y/o uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, NA', S, SO, SO<sub>2</sub> y/o grupos CH=CH,

20 A''' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, y 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl, y/o uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH y/o NA',

R<sup>a</sup> significa H o A',

25 Het significa piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzodioxinilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidroindolilo, imidazo-piridinilo, pirrolo-piridinilo, pirazolo-piridinilo, 2,3-dihidro-pirrolo-piridinilo o tetrahidro-naftiridinilo, en cuyo caso estos residuos también pueden estar di- o tri-sustituídos por A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH y/o COOA,

Ar significa fenilo mono-, di- o tri-sustituído por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH y/o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA,

30 Het<sup>1</sup> significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo o tiomorfolinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o di-sustituídos por =O, NH<sub>2</sub>, piridilmetilo y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0 o 1,

n significa 0,1,2,3 o 4,

35 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

Por compuestos de la fórmula I también se entienden los hidratos y solvatos de estos compuestos.

40 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden acumulaciones de moléculas de solvente sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcoholatos.

Por derivados que pueden usarse en farmacia se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos de la invención, como también los llamados compuestos pro-fármacos.

5 Por derivados pro-fármacos se entienden compuestos de la fórmula I que han sido modificados por medio de, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se disocian rápidamente en el organismo para formar los compuestos efectivos según la invención.

Éstos también incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se ha descrito, por ejemplo, en Int. J. Farm. 115,61-67 (1995).

10 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un ingrediente farmacéuticamente activo que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o se desea, por ejemplo, por parte de un investigador o un médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

15 tratamiento mejorado de curación, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, un cuadro patológico, una condición patológica, un mal, un desorden o efectos colaterales o también la disminución en el avance de una enfermedad, un mal o un desorden.

La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diaestereoisómeros, un ejemplo en proporciones de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

20 Éstas son mezclas particularmente preferibles de compuestos estereoisoméricos.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos que pueden utilizarse en farmacia, caracterizado porque, en una reacción de Suzuki, un compuesto de la fórmula I,

en la cual Y significa Hal,

25 se convierte en un compuesto de la fórmula I,

en la cual Y significa Het o Ar,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

30 Previamente y a continuación, los residuos  $X^1$ ,  $X^2$ , L, Y,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique algo diferente de manera expresa.

35 A significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1, 1-trifluoroetilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

40 A' significa preferentemente alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C.

A" significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, en cuyo caso 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, CN,  $NH_2$ ,  $CONH_2$ , COOH, COOA,  $NHCOA$ ,  $-C\equiv H$ , F, Cl y/o Br, y/o en cuyo caso uno o dos grupos  $CH-$  y/o  $CH_2$  no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH,  $NA'$ , S, SO,  $SO_2$  y/o  $CH=CH$ .

A<sup>'''</sup> significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C, en cuyo caso 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl, y/o en cuyo caso uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH y/o NA<sup>'</sup>.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan preferentemente H.

5 R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan preferentemente H.

R<sup>7</sup> significa preferentemente H o A<sup>'''</sup>.

R<sup>8</sup> significa preferentemente H, A<sup>''</sup>, Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> o NA<sup>'</sup>Het<sup>1</sup>.

Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxi-fenilo, o-, m- o p-etoxifenilo.

10 Ar significa de manera particularmente preferida fenilo no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH y/o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA.

Het significa de manera particularmente preferida piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzodioxinilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidroindolilo, imidazo-piridinilo, pirrolo-piridinilo, pirazolo-piridinilo, 2,3-dihidro-pirrolo-piridinilo o tetrahidronaftiridinilo,

15 en cuyo caso los residuos también pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos por A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH y/o COOA.

20 Het<sup>1</sup> significa preferentemente piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo o tiomorfolinilo,

en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o di-sustituidos por =O, NH<sub>2</sub>, piridilmetilo y/o A<sup>'</sup>.

Hal significa preferentemente F, Cl o Br, pero también I, particularmente preferible F o Cl.

Para toda la invención es válido que todos los residuos que aparecen varias veces pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí.

25 Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

Por consiguiente, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I en los cuales al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados preferidos indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes fórmulas parciales la a li, que corresponden a la fórmula I y en cuyo caso los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, aunque en cuyo caso

30 en la R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan H;

en la R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan H;

en Ib R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan H;

en Ic R<sup>7</sup> significa H o A<sup>'''</sup>,

35 en Id R<sup>8</sup> significa H, A<sup>''</sup>, Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> o NA<sup>'</sup>Het<sup>1</sup>;

en le Het significa un heterociclo insaturado o aromático, mono- o binuclear, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH y/o COOA;

en lf Ar significa fenilo no sustituidos o mono-, di- o tri-sustituidos por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH y/o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA;

40 en Ig Het significa piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzodioxinilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidroindolilo, imidazo-piridinilo, pirrolo-piridinilo, pirazolo-piridinilo, 2,3-dihidro-pirrolpiridinilo o tetrahidro-naftiridinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar sustituidos una, dos o tres veces por A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH y/o COOA,

45 en Ih Het significa piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzodioxinilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidroindolilo, imidazo-piridinilo, pirrolo-piridinilo, pirazolo-piridinilo, 2,3-dihidro-pirrolpiridinilo o tetrahidro-naftiridinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar sustituidos una, dos o tres veces por A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH y/o COOA,

en lh Het<sup>1</sup> significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo o tiomorfolinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o di-sustituidos por =O, NH<sub>2</sub>, piridilmetilo y/o A,

en li X<sup>1</sup> significa CR<sup>1</sup> o N,

X<sup>2</sup> significa CR<sup>1</sup> o N,

5 en cuyo caso X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup> significan N y el otro significa respectivamente CR<sup>1</sup>,

Y significa Het o Ar,

L significa [C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>]<sub>m</sub>,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> significan H

10 R<sup>5</sup> significa H o A',

R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>,

R<sup>10</sup> significan H

R<sup>7</sup> significa H o A'',

R<sup>8</sup> significa H, A'', Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> o NA'Het<sup>1</sup>,

15 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, y 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C

A' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, y 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

20 A'' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, y 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, CN, NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOH, COOA, NHCOA, -C≡H, F, Cl y/o Br, y/o en cuyo caso uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, NA', S, SO, SO<sub>2</sub> y/o grupos CH=CH,

A''' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C y 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl, y/o en cuyo caso uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH y/o NA',

25

R<sup>a</sup> significa H o A',

Het significa piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzodioxinilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidroindolilo, imidazo-piridinilo, pirrolo-piridinilo, pirazolopiridinilo, 2,3-dihidro-pirrolo-piridinilo o tetrahidronaftiridinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar sustituidos una, dos o tres veces por A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH y/o COOA,

30

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH y/o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA,

35 Het<sup>1</sup> significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo o tiomorfolinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o di-sustituidos por =O, NH<sub>2</sub>, piridilmetilo y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 0 o 1,

n significa 0, 1, 2, 3 o 4;

40 así como sus sales, tautómeros estereoisómeros que pueden usarse en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.



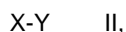
Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para su preparación se producen por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, tales como se encuentran descritos en la literatura (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, editorial Georg-tieme-Verlag, Stuttgart), y más precisamente en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las dichas reacciones. En tal caso también pueden usarse variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferiblemente convirtiendo en una reacción de Suzuki un compuesto de la fórmula I en la cual

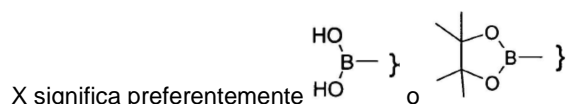
Y significa Hal,

en un compuesto de la fórmula I en la cual Y significa Het o Ar.

- 10 Para este propósito preferentemente se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, donde Y significa Hal con un compuesto de la fórmula II



en la cual



- 15 e Y tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

La reacción se efectúa en condiciones estándar de un acoplamiento Suzuki. Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción se encuentra entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, principalmente entre aproximadamente 60° y aproximadamente 90°. Como solventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético, nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenzono; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados. Particularmente se prefiere dimetoxietano o dioxano.

Sales farmacéuticas y otras formas

- 30 Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en su forma final que no es una sal. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden derivarse de diversos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, mediante procedimientos convencionales. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I son preparadas en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar lugar a la correspondiente sal por adición de bases. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y sulfonatos de alquilo y monoarilo, tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos tales como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares.

- 50 Por consiguiente, las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente de los compuestos de la fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforado, sulfonato de alcanfor, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, sulfato de dodecilo, sulfonato de etano, fumarato, galacturato (de ácido mícico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, sulfonato de 2-hidroxietano, iodid, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato,

metansulfonato, metilbenzoato, monohidrofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, acetato de fenilo, propionato de 3-fenilo, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representa, sin embargo, una restricción.

Además, las sales de base de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, de amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y sin, lo cual, no obstante, no debe representar una restricción. Entre las sales mencionadas antes se prefieren las sales de amonio; las sales de metales alcalinos como sodio y potasio así como las sales de metales alcalino-térreos como calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases orgánicas no tóxicas, aceptables farmacéuticamente incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas, aminas cíclicas de procedencia natural, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, glicerina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como también tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual, no obstante, no debe representar una restricción.

Compuestos de la presente invención, que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; sulfatos de dialquilo de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (de C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluro de aril-alquilo (de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden producirse compuestos según la invención, tanto hidrosolubles como también solubles en aceite.

Las sales farmacéuticas mencionadas antes, que se prefieren, incluyen acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hippurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe representar una restricción.

Particularmente se prefieren clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se obtiene la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de una manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto sentido de sus formas correspondientes de sal con respecto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidades solventes polares; en el contexto de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a sus respectivas formas de base libre.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalino-térreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se presenta la sal de una manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas ácidas libres difieren en cierto sentido de sus formas correspondientes de sal con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares; en el contexto de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a sus formas respectivas de ácido libre.

Si un compuesto de la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables farmacéuticamente, entonces la invención abarca también sales múltiples. Formas típicas de sal múltiple incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual, sin embargo, no debe representar una restricción.

Con respecto a lo enunciado antes, puede verse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptables" en el presente contexto debe entenderse como un ingrediente activo que contiene un compuesto de la fórmula I en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte al ingrediente activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, comparadas con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma salina del ingrediente activo utilizada antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar a este ingrediente activo primero una propiedad farmacocinética que no tuviera antes y puede incluso tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

También son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente materiales de soporte y/o adyuvantes.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades posológicas que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Una unidad así puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferible 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, dependiendo del estado patológico tratado, de la vía de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades posológicas que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Las formulaciones preferidas de unidad de  
10 dosificación son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, tal como se indica antes, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse utilizando un procedimiento que se conoce en términos generales en la técnica farmacéutica.

15 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración por medio de una vía adecuada cualquiera, por ejemplo por vía oral (incluida bucal o sublingual) rectal, nasal, tópica (incluida bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida cutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo combinando el ingrediente activo con la o las sustancias de soporte o adyuvante(s).

20 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones de líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

25 De esta manera, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de ingrediente activo puede combinarse con un excipiente oral, no tóxico, inerte farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de una manera similar tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo pueden estar presentes un saborizante, un preservante, un dispersante y un colorante.

30 Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo tal como se ha descrito arriba y llenando conchas de gelatina moldeadas con dicha mezcla. A la mezcla en polvo pueden adicionarse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o Polietilenglicol en forma sólida, antes de la operación de llenado. Asimismo puede adicionarse un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después que se ha ingerido la cápsula.

35 Además, en caso de desearse o de ser necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos a partir de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como, por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otras. Los lubricantes usados en estas formas posológicas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. Los  
40 desintegrantes incluyen, sin restringirse a estos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulándola o prensando en seco la mezcla, adicionando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo en seco la mezcla entera para dar lugar a tabletas. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se ha descrito antes, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de resorción tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granular se mojando la con un aglutinante tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales  
45 poliméricos y prensándola a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede correrse a través de una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso aparecen grumos de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse adicionando ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral a fin de prevenir el pegado de los moldes de las tabletas. La mezcla lubricada se prensa luego para producir tabletas. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte que fluye libremente y luego se presan directamente para producir tabletas sin llevar a cabo los pasos de granulación o  
50 prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca compuesta de una capa sellante de goma laca, una capa de azúcar o de material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes con el fin de poder distinguir entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo una solución, jarabes y elixires en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes

- pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo pueden adicionarse solubilizantes y emulsionantes tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, agentes conservantes, aditivos saborizantes tales como, por ejemplo, aceite de pimienta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, entre otros.
- 5 Opcionalmente, las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral pueden envolverse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación sea extendida o retardada, por ejemplo recubriendo o incrustando material en forma de partículas en polímeros, cera, entre otros.
- 10 Los compuestos de la fórmula I y las sales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de introducción de liposomas tales como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 15 Los compuestos de la fórmula I así como las sales de los mismos también pueden introducirse utilizando anticuerpos monoclonales como soportes individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como soportes de medicamento dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil-metacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles, reticulados o anfipáticos.
- 20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como parches para un contacto más largo y estrecho con la epidermis del receptor. De esta manera, por ejemplo, el ingrediente activo puede entregarse desde el parche mediante iontoforesis, tal como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 25 Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.
- 30 Para tratamientos del ojo o de otro tejido externo, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópicos. Al formular un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. De manera alternativa, el ingrediente activo puede formularse para una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica al ojo incluyen gotas para los ojos en las cuales el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un soporte adecuado, en particular un solvente acuoso.
- 35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan píldoras para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las cuales la sustancia soporte es un sólido contienen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, el cual se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir mediante inhalación rápida por medio de las vías nasales desde un contenedor que contiene el polvo sostenido cerca a la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.
- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación abarcan polvos o nieblas en forma de partículas finas que pueden generarse mediante diversos tipos de dosificadores con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal deben administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en espráis.
- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección, estériles, acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y las suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las

formulaciones pueden administrarse en contenedores de dosis individuales o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenados en estado seco por congelamiento (lío filizado), de modo que solamente es necesaria la adición del líquido soporte estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección, preparada de acuerdo con la receta, pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

Se entiende que las formulaciones también pueden contener, además de los componentes mencionados particularmente antes, otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de esta manera, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para administración oral pueden contener sustancias saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y en últimas se determina por el doctor o el veterinario tratantes. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de intestino grueso o de mama, generalmente se encuentra en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera particularmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg se encuentra habitualmente entre 70 y 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como una dosis única al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse per se, como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto según la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados patológicos mencionados antes.

También son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sales y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro ingrediente activo medicamentoso.

También es objeto de la invención un conjunto (kit), que se compone de paquetes separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

El conjunto contiene contenedores adecuados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener, por ejemplo, ampollas separadas y cada una contiene una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus sales y estereoisómeros que pueden usarse farmacéuticamente, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso que está presente disuelto o en forma liofilizada.

## Uso

Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades.

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula I para usarse en el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergias, asma, pancreatitis, falla múltiple de órganos, enfermedades renales, agregación de plaquetas sanguíneas, cáncer, movilidad de esperma, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

Los compuestos de acuerdo con la invención se usan preferentemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un desorden que se selecciona de esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección o inflamación del cerebro, tal como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, trauma del sistema nervioso central, apoplejía o estados isquémicos, enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocito cardíaco, hipertensión o vasoconstricción.

La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias, tales como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar, trombosis o infección o inflamación del cerebro, como meningitis o encefalitis.

La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como, entre otras, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, trauma del sistema nervioso central, apoplejía o estados isquémicos.

- 5 La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, la disfunción de miocito cardíaco, hipertensión o vasoconstricción.

- 10 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis por choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, apoplejía, estados isquémicos, perfusión de isquemia, agregación o activación de plaquetas sanguíneas, atrofia o hipertrofia de músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis invasión, principalmente melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y virales, agudas y crónicas, sepsis, rechazo del trasplante, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón, e inflamación de las vías aéreas del pulmón.

- 20 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, en cuyo caso el cáncer se seleccionan de: cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewings, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, cabeza y cuello, riñones, pulmones, hígado, melanoma, o varios, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes en los huesos y tiroides.

- 25 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, en cuyo caso el cáncer se selecciona de: leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células de manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástico, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia.

- 30 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, en cuyo caso el cáncer se seleccionan de linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma que no es de Hodgkins, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt y linfoma folicular.

- 35 La invención se refiere preferiblemente a un procedimiento para tratar cáncer en un mamífero, incluido el ser humano, en el cual el cáncer se selecciona de: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer de cérvix, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer de intestino, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor de estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.

- 40 Los compuestos de la fórmula I pueden usarse además para proporcionar efectos aditivos sinérgicos en determinadas quimioterapias de cáncer y/o pueden usarse para restaurar la eficacia de determinadas quimioterapias y radioterapias existentes de cáncer.

- 45 Asimismo está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento en el caso de un mamífero, en cuyo caso se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por parte del experto en la materia sin mayor esfuerzo.

Los compuestos de la fórmula I divulgados pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos que incluyen agentes anticancerosos. Tal como se usen la presente, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administra a pacientes con cáncer para los propósitos de tratar el cáncer.

- 50 El tratamiento anticanceroso definido en la presente puede aplicarse como una terapia única o puede incluir, en adición al compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- 55 (i) agentes antiproliferativos / agentes antineoplásicos / agentes que dañan el ADN y sus combinaciones, tal como se usan en oncología médica, como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos, como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y

- gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano y camptotecina) y agentes para la diferenciación celular (por ejemplo, ácido all-transretinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
- (ii) agentes citostáticos, como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan hacia abajo el receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteroas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, como finasterida;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinas, como marimastato e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento; por ejemplo, tales inhibidores comprenden anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la serina / treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmicos (por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento provenientes de las plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) agentes antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab [Avastin™], compuestos como los divulgados en las solicitudes internacionales de patentes publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan a través de otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina  $\alpha v \beta 3$  y angiostatina);
- (vi) agentes que dañan los vasos como combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas contra las dianas listadas arriba, como ISIS 2503, un anti-ras-antisentido;
- (viii) preparaciones de terapia genética, incluidas por ejemplo preparaciones para reemplazar genes modificados, como p53 modificado o BRCA1 o BRCA2, preparaciones de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a gen) que utilizan la citosindesaminasa, timidincinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, así como preparaciones para elevar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, como la terapia génica de resistencia a multifármacos; y
- (ix) preparaciones para inmunoterapia, incluidas por ejemplo preparaciones ex vivo e in vivo para elevar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias granulocitos macrófagos, preparaciones para reducir la anergia de células T, preparaciones con el uso de células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, preparaciones que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y preparaciones que usan anticuerpos anti-idiotípicos.
- Con preferencia, pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida	Lomustin
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Estramustinfosfato Hexametilmelamina
	Mecloretamina	
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	

Tabla 1.		
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Satraplatino (Johnson Matthey La Roche) Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Carboxifalato platino Tetraplatino SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access) BBR-3464 (Hoffmann-)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina Metotrexato Etinilcitidina (Taiho)	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Idatrexato
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantron (CPT-11) 7-Etil-10- hidroxicamptotecina Elsamitrucina (Spectrum) Dexrazoxanet (TopoTarget) (Novuspharna) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharna)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) TAS-103 (Taiho) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko) Irinotecano Topotecano Pixantrona
Antitumorales-Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Ácido bleomicínico Idarubicina Rubidazona Plicamicinp Porfiomicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Terarubicina Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena)



Tabla 1.	
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)      AVL B (Prescient NeuroPharma) Vinflunina (Fabre)      Azaepotilona B (BMS) Auristatina PE (Teikoku Hormone)      BNP- 7787 (BioNumerik) BMS 247550 (BMS)      CA-4-Prodrug (OXiGENE) BMS 184476 (BMS)      Dolastatina-10 (NrH) BMS 188797 (BMS)      CA-4 (OXiGENE) Taxoprexina (Protarga)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida      Exemestano Letrozol      Atamestano (BioMedicines)      Anastrozol      YM-511 (Yamanouchi) Formestano
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly)      Nolatrexed (Eximias) ZD-9331 (BTG)      CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar)      Mafosfamid (Baxter Glufosfamida (Baxter International) International)      Apaziquon (Spectrum Albúmina + 32P (Isotope Pharmaceuticals) Solutions)      06-Benzilguanina Timectacina (NewBiotics)      (Paligent) Edotreotid (Novartis)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs)      Tipifarnib (Johnson & Johnson)      Ionafarnib (Schering-Plough)      Alcohol perilífico (DOR BioPharma)      BAY-43-9006 (Bayer)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma)      Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Tariquidar (Xenova)      Lilly) MS-209 (Schering AG)      Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer)      Pivaloiloximetilbutirato (Titan) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)      Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa- Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna      CMT -3 (CollaGenex) Laboratories)      BMS-275291 (Celltech) Marimastat (British      Tezacitabin (Aventis) Biotech)      Didox (Molecules for Maltolato de galio (Titan)      Health) Triapin (Vion)
Agonistas/antagonistas de TNF- alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics)      Revimid (Celgene) CDC-394 (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot)      YM-598 (Yamanouchi) ZD-4054 (AstraZeneca)
Agonistas de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson)      Alitretinoína (Ligand) LGD-1550 (Ligand)

Tabla 1.	
Inmunomoduladores	<p>Interferón      Terapia Dexosoma (Anosys) Oncófago (Antigenics)  GMK (Progenics)      Pentrix (Australian Cancer  Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) Technology)  JSF-154 (Tragen)  CTP-37 (AVI BioPharma)      Vacuna de cáncer (Intercell)  JRX-2 (Immuno-Rx)      Norelin (Biostar)  PEP-005 (Peplin Biotech)      BLP-25 (Biomira)  Vacunas Synchronvax (CTL Immuno) MGV (Progenics)  !3-Alethin (Dovetail)  Vacuna de melanoma (CTL Immuno) CLL-Thera (Vasogen)  Vacuna p21-RAS (GemVax)</p>
Agentes hormonales y antihormonales	<p>Estrógenos      Prednisona  Estrógenos conjugados      Metilprednisolona  Etinilostradiol      Prednisolona  Clortrianiseno      Aminoglutetimida  Idenestrol      Leuprolida  Caproato de hidroxiprogesterona      Goserelina  Leuporelin  Medroxiprogesterona      Bicalutamida  Testosterona      Flutamida  Propionato de testosterona      Octreotid  Fluoximesterona      Nilutamida  Metiltestosterona      Mitotano  Dietilstilbestrol      P-04 (Novogen)  Megestrol      2-Metoxiostradiol (EntreMed) Tamoxifeno  Toremofina      Arzoxifeno (Eli Lilly)  Dexametasona</p>
Agentes fotodinámicos	<p>Talaporfina (Light Sciences)      Bacteriofeoforbida de Pd  Teralux      (Yeda)  (Theratechnologies)      Texafirina de luteo  Motexafina-gadolinio      (Pharmacyclics)  (Pharmacyclics)      Hipericina</p>
Inhibidores de tirosincinasa	<p>Imatinib (Novartis)      Kahalid F (PharmaMar)  Leflunomida (Sugen/Pharmacia)      CEP- 701 (Cephalon)  CEP-751 (Cephalon)  ZDI839 (AstraZeneca)      MLN518 (Millenium)  Erlotinib (Oncogene Science)      PKC412 (Novartis)  Phenoxodiol O  Canertjnib (Pfizer)      Trastuzumab (Genentech) Squalamina (Genaera)  C225 (ImClone)  SU5416 (Pharmacia)      rhu-Mab (Genentech)  SU6668 (Pharmacia)      MDX-H210 (Medarex)  ZD4190 (AstraZeneca)      2C4 (Genentech)  ZD6474 (AstraZeneca)      MDX-447 (Medarex)  Vatalanib (Novartis)      ABX-EGF (Abgenix)  PKI166 (Novartis)      IMC-1C11 (ImClone)  GW2016 (GlaxoSmithKline)  EKB-509 (Wyeth)  EKB-569 (Wyeth)</p>

Tabla 1.	
Agentes diferentes	<p>SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnasa</p> <p>Tocladesina (Agonista de AMP cíclico, Ribapharm) (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell)</p> <p>Alvocidib (Inhibidor de CDK, Dong-A) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Aventis)</p> <p>CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical) Tirapazamina</p> <p>P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) (Agente reductor, SRI International)</p> <p>CapCell™ (estimulante de N-Acetilcisteina)</p> <p>CYP450, Bavarian (Agente reductor, Nordic) Zambon)</p> <p>CS-IOO (antagonista de gal3 GlycoGenesys) R-Flurbiprofeno (Inhibidor de NF-kappaB, Encore)</p> <p>3CPA (Inhibidor de NF-kappaB, G17DT-Immunogen Active Biotech)</p> <p>(inhibidor de gastrina, Aphton) Seocalcitol (Agonista de receptor)</p> <p>Efaproxiral (Oxygenator, de vitamina D, Leo)</p> <p>Allos Therapeutics) 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen)</p> <p>Tesmilifeno (Antagonista de histamina, YM BioSciences) Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology)</p> <p>Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)</p> <p>Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim)</p> <p>Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (Antagonista de IL-1, Rituximab (anticuerpos CD20, Sanofi-Synthelabo) Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (anticuerpos CD33-CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth Ayerst)</p> <p>Wyeth) PG2 (intensificador de Exisulind (Inhibidor de PDE-V, hematopoyesis, Cell Pathways) Pharmagenesis)</p> <p>CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Immunol™ (enjuague bucal Cell Pathways) de triclosan, Endo)</p> <p>AG-2037 (Inhibidor de GART,) Triacetiluridina (Uridin-Pfizer) Prodrug, Wellstat)</p> <p>WX-UK1 SN-4071 (agente de sarcoma, (inhibidor de activador de Signature BioScience)</p> <p>plasminogen, Wilex) TransMID-107™</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, (inmunotoxina, KS ProMetic LifeSciences) Biomedix)</p> <p>Bortezomib (inhibidor de proteasoma PCK-3145 (promotor de apoptosis Millennium) Procion)</p> <p>SRL-172 (estimulante de célula T, Doranidazol (promotor de SR Pharma) apoptosis, Pola)</p> <p>TLK-286 (Inhibidor de glutatona S-transferasa, Telik) CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH)</p> <p>PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics) MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA)</p> <p>Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis) Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>Briostatina-1 (PKC-estimulante, Urocidina (Promotor de apoptosis,</p>

Tabla 1.	
	GPC Biotech) Bioniche) CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife) Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche) SDX-101 (Promotor de apoptosis, Brostalicina (Promotor de Salmedix) apoptosis, Pharmacia) Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex)

Un tratamiento conjunto de este tipo puede lograrse con ayuda con una dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos combinados emplean los compuestos según la invención.

## 5 Ensayos

Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos se probaron en los ensayos descritos más abajo, y se halló que presentan un efecto inhibidor de cinasas. Se conocen otros ensayos de la bibliografía y pueden ser fácilmente realizados por el experto en la materia (véase, por ejemplo, Dhanabal et al., Cancer Res. 59: 189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549).

10

Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "tratamiento usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta, según la composición del producto final, a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R<sub>f</sub> sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

15

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M<sup>+</sup>

FAB (Bombardeo de átomos rápidos) (M+H)<sup>+</sup>

ESI (Ionización por electrospray) (M+H)<sup>+</sup>

APCI-MS (Espectrometría de masas – ionización química a presión atmosférica) (M+H)<sup>+</sup>.

## 20 Abreviaturas:

M- mol/L

min. - minuto/s

h - hora/s

THF - Tetrahidrofurano

## 25 Me - Metilo

MTBE - éter metil ter.-butílico

DMF - N,N-dimetilformamida

EtOAc – acetato de etilo

HOAc – ácido acético

## 30 PE – éter de petróleo

Et<sub>2</sub>O – éter dietílico

NBS - N-bromosuccinimida

MeOH - Metanol

EtOH - Etanol

TFA – ácido trifluoroacético

Tf - Triflato ( $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$ )

TMS - Trimetilsililo

5 HCl conc. – ácido clorhídrico concentrado

Cy - Ciclohexilo

Dppf - 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

10 Condiciones experimentales generales: todos los trabajos con sustancias susceptibles al aire o a la humedad se realizaron en una atmósfera de argón o de nitrógeno. Todo los reactivos y solventes disponibles comercialmente se emplearon sin purificación adicional, si no se indica algo diferente.

Cromatografía en capa delgada (DC): placas sólidas de gel de sílice 60 F-254 (vidrio o aluminio) de Merck para DC. La detección se efectuó en UV, con  $\text{I}_2$  y/o con solución etanólica de molibdato de fósforo al 5% con calentamiento subsiguiente por medio de ventilación de aire caliente.

15 Cromatografía de columna: fase estacionaria de gel de sílice 60 de Merck, 63-200  $\mu\text{m}$  o gel de sílice 60 de Merck, 40-63  $\mu\text{m}$ .

Microondas (MW): Emrys<sup>TM</sup> Optimizer EXP de la compañía Personal Chemistry

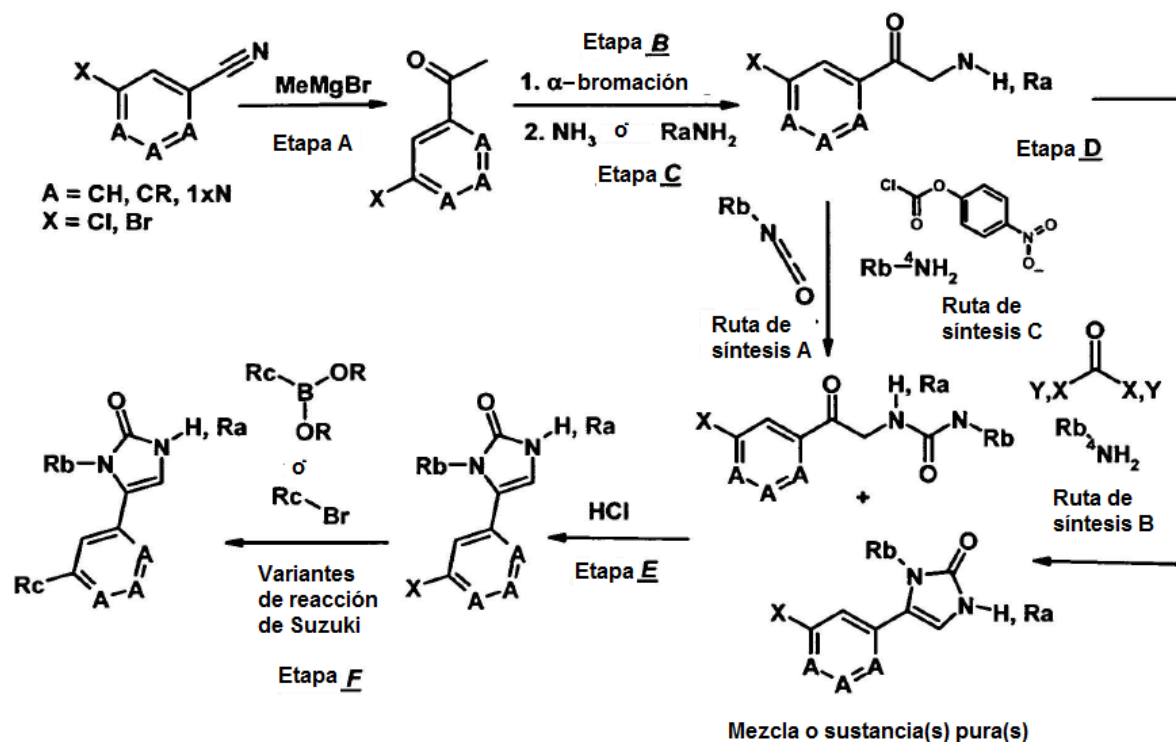
Puntos de fusión (p.f.): La determinación del punto de fusión se efectúa por medio de un aparato de la compañía Büchi, Melting Point B-5459. Todos los puntos de fusión indicados están sin corregir.

20 Espectroscopía de resonancia nuclear (RMN): espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se registran en instrumentos de RMN a 300, 400 y 500 MHz de la compañía Bruker. Los desplazamientos químicos  $\delta$  se indican en ppm, las constantes de acoplamiento en Hz.

RP-HPLC con detección UV y MS (LC-MS):

25  $t_R$  - tiempo de retención;; TIC - conteo total de iones,  $[\text{MH}]^+$  como valores m/e; instrumento – Aglient serie 1100 (detector DAD y MS) con detector ELS de Sedex 75 de la compañía ERC; fuente de iones-electrospray (modo positivo); barrido - 100-1000 m/e; voltaje de fragmentación - 60 V; temperatura de gas - 300°C; DAD - 220 nm; caudal - 2.4 ml/min, un separador reduce el caudal después del DAD para la detección por MS a 0,75ml/min.; Columna - Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6; solvente - LiChrosolv (Merck KGaA); fase móvil A -  $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0.01%); fase móvil B - acetonitrilo (TFA al 0.01%); gradiente - en 2,6 min desde 96% de A a 100% de B; luego para 0,7 min 100% de B.

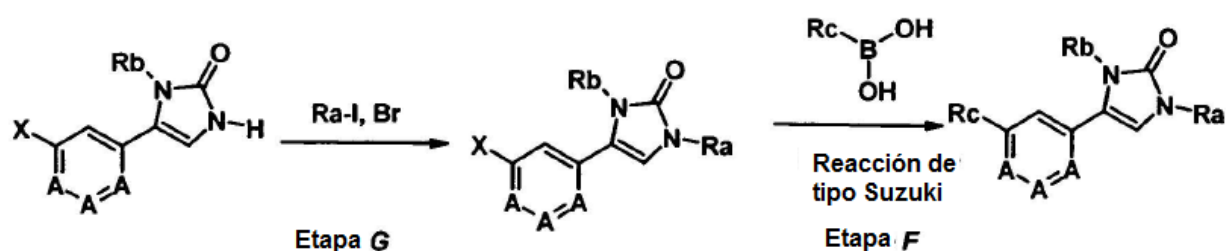
30 La ruta general para la preparación de los compuestos de la invención está representada en el siguiente esquema:



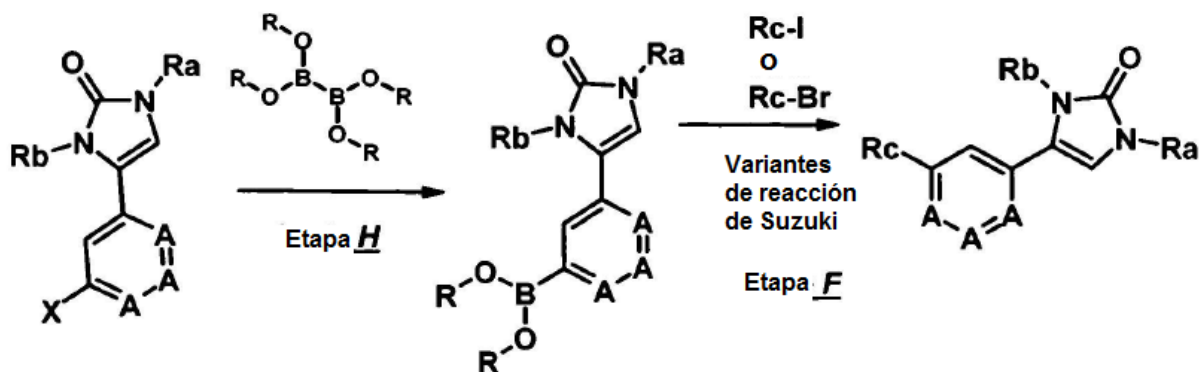
Los nitrilos heteroaromáticos usados como materiales de partida pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la literatura o pueden comprarse a los proveedores comerciales.

5 Las reacciones de las etapas D y F pueden llevarse a cabo mediante diversas rutas de síntesis o variantes de reacción que son conocidas por un experto en la materia

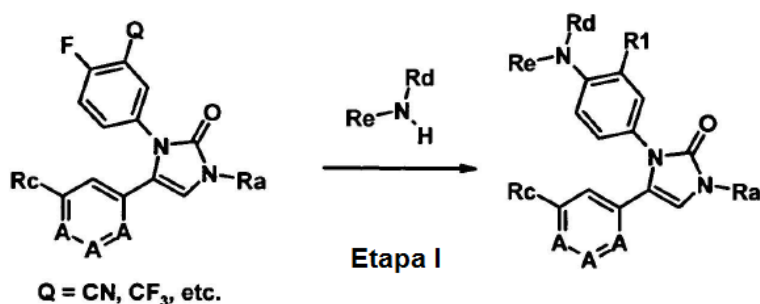
El sustituyente Ra también puede introducirse mediante una estrategia de síntesis alternativa:



El enlazamiento C-C en la etapa F también puede lograrse mediante una realización inversa de la reacción Suzuki:

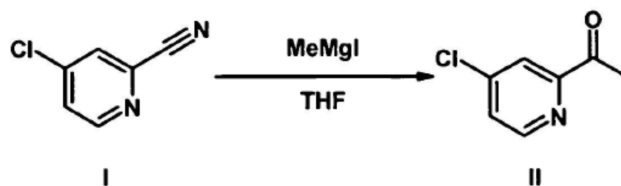


Con ayuda de las rutas descritas de la reacción es posible introducir todos los sustituyentes y/o combinaciones de sustituyentes posibles a la estructura básica. Sin embargo, también es posible llevar a cabo cambios estructurales o expansiones mediante operaciones de síntesis adicionales. Como un ejemplo no limitante puede describirse el siguiente ejemplo (etapa I):



## Ejemplos

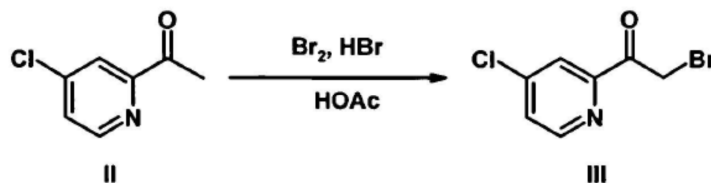
### Etapa A



- 10 En un matraz de tres cuellos, de 2 l, equipado con agitador y termómetro, en una atmósfera protectora de N<sub>2</sub>, se disuelve nitrilo I (60 g, 0,42 mol) en THF (1000 mL) y se enfría a 0 °C por medio de un baño de hielo. En el transcurso de 45 minutos aproximadamente lentamente se adiciona MeMgI (200 mL de una solución de 3 M en THF, 0,6 mmol) comercialmente disponible. Se reforma inicialmente una solución oscura, transparentes. La velocidad gota a gota de la adición de MeMgI se ajusta de tal manera que la temperatura de la solución en el recipiente de reacción se encuentra entre 0-10 °C. Cuando todo el reactivo de Grignard se ha adicionado completamente, se obtiene una suspensión verde que se agita a 0 °C por otras 2 horas. La mezcla de reacción se adiciona luego a agua con hielo (1500 ml). Se adiciona HCl de 2M hasta que la mezcla de reacción presenta aproximadamente pH 2. La mezcla se agita por otros 15 minutos y luego se extrae varias veces (adición de EtOAc y agua). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Todos los solventes se retiran mediante destilación a presión reducida en un evaporador giratorio, dando lugar a 66 g de un aceite amarillo-marrón como producto crudo. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía de columna (800 g de Si60, MTBE). Las fracciones adecuadas (caracterizadas por medio de análisis de DC) se purifican. Después de retirar los solventes, se obtiene cetona II (51 g, 0,32 mol, 76% de rendimiento) como un aceite oscuro transparente. Datos analíticos de cetona II: DC: R<sub>f</sub> = 0.57 (Si60, pE/EtOAc 8:1); LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.829 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.842 min. (TIC, con [M+H]<sup>+</sup> = 156); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, COCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, 1H), 8.03 (dd, J = 2.1, 0.4, 1H), 7.47 (dd, J = 5.2, 2.1, 1 H), 2.71 (d, J = 3.2, 3H).
- 25

Sintetizado de acuerdo con J. Y. Woo, I. W. Bina, R. J. Keol, S. M. Ja, K. W. Bae, C. E. Chil, Bioorg.Med.Chem. 2004, 12, 5909-5915.

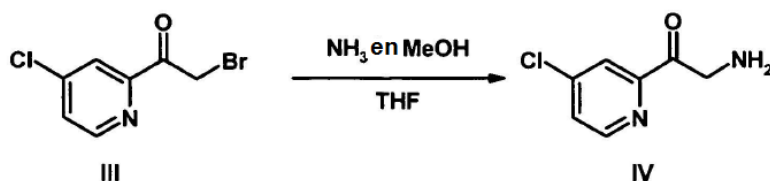
#### Etapas B



- 5 La piridina-cetona II (7,78 g, 50 mmol) se disuelve en HOAc concentrado (100 ml) y se adiciona HBr (11 ml de una solución al 32% de HBr en HOAc concentrado, 60 mmol). Durante la adición se forma un precipitado tipo niebla. Se adicionan gota a gota bromo (2,6 ml, 50 mmol). El precipitado se disuelve durante la adición de Br<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a 75°C. Después de enfriar a temperatura ambiente se forma un precipitado. La suspensión se adiciona a una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (300 ml) y la mezcla resultante de esto es extraída con EtOAc (3 x 150 ml).

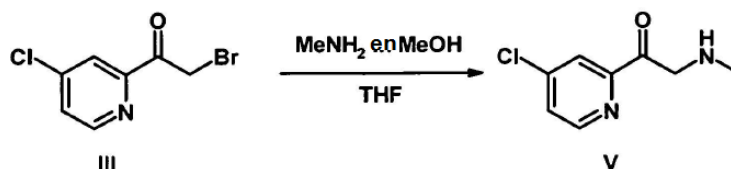
10 Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran a continuación a presión reducida en el evaporador de rotación. Se obtiene un aceite de color naranja (13,4 g) como producto crudo. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía de columna (200 g Si60, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE 1:3 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE 1:1) y se combinan las fracciones adecuadas (caracterizadas mediante análisis de DC). Después de retirar los solventes se obtiene cetobromuro III (8,3 g, 35,4 mol, 71 % de rendimiento) como aceite amarillo pálido, el cual cristaliza durante un almacenamiento largo. Datos analíticos de cetobromuro III: DC: R<sub>f</sub> = 0,66 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PE 1:1); p.f.: 72°C; LC-MS: máximo amplio - t<sub>R</sub> = 2,213 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2,194 min. (TIC, con [M]<sup>+</sup> = 234); RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (d, J = 5,2, 1 H), 8,09 (d, J = 2,0, 1 H), 7,52 (dd, J = 5,2, 2,1, 1H), 4,81 (s, 2H).

#### 20 Etapa C (Ejemplo 1)



- 25 El cetobromuro III (10,6 g, 45,0 mmol) se disuelve en THF (100 mL) y se enfría por medio de un baño de hielo. Una solución de amoníaco (25,7 mL de una solución de amoníaco de 7 M en MeOH, 180 mmol, comercialmente disponible) tan fresca como sea posible se adiciona rápidamente. La mezcla de reacción de color amarillo pálido se agita durante 1 h. Durante este tiempo se deja que la temperatura de la solución de reacción se incremente a la temperatura ambiente. El color de la solución de reacción se modificó durante la adición de solución de amoníaco, primero rápidamente a color rosa profundo y luego, después de aproximadamente 1 h, resultó una suspensión color rosa pálido. Se adiciona éter dietílico (50 ml) y el sólido precipitado se recoge mediante filtración, se lava con Et<sub>2</sub>O y finalmente se seca al aire. De esta manera se obtiene la amina primaria IV (5,75 g, 33,7 mmol, 75% de rendimiento) en forma de cristales de color rosa pálido, en calidad de producto crudo. La amina IV se descompone bastante rápido en condiciones de almacenamiento habitualmente normales (aire, temperatura ambiente). Por esto, el producto crudo de amina IV no se purifica más sino que se consume tan rápido como es posible en una reacción subsiguiente (véase también la etapa D). Los datos analíticos de la amina IV (producto crudo): p.f.: 184°C (medido inmediatamente después de la preparación); RP-HPLC: t<sub>R</sub> = 0,67 min (UV = 220 nm) + máximo relativamente más pequeño de impurezas; LC-MS: máximo amplio - t<sub>R</sub> = 0,514 min (220 nm), t<sub>R</sub> = 0,591 min (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 171).

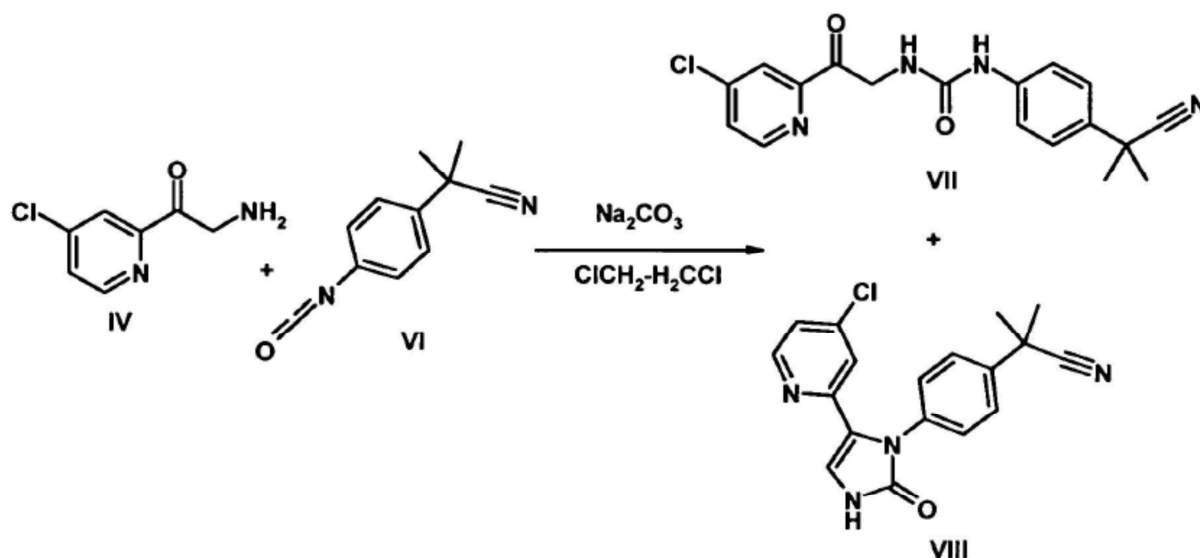
#### 35 Etapa C (Ejemplo 2)





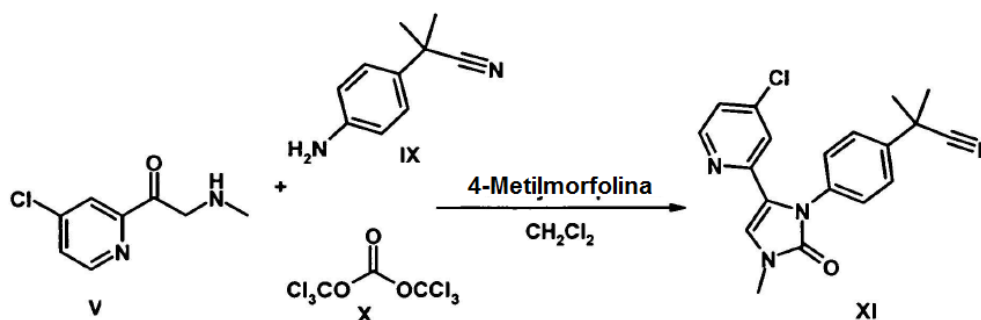
El cetobromuro III (600 mg, aproximadamente 75% de pureza mediante RP-HPLC, 1,92 mmol) se disuelve en THF (5 ml). La mezcla de reacción se adiciona a THF (8 ml) enfriado con hielo. Se adiciona gota a gota, rápidamente, una solución recién preparada de metilamina (1,0 mL de una solución de metilamina al 40% en MeOH, 9,8 mmol, comercialmente disponible). La mezcla de reacción de color naranja-amarillo se agita durante 40 minutos. Durante este tiempo se deja que la temperatura de la solución de reacción se incremente a temperatura ambiente. Se adiciona éter dietílico (4 ml). El sólido precipitado se respira mediante filtración, se lava con Et<sub>2</sub>O y se seca al aire. Se obtiene amina V (340 mg) como producto crudo. La amina V se descompone rápidamente en condiciones habituales de almacenamiento (aire, temperatura ambiente) y por esto se hace reaccionar tan rápido como es posible. Datos analíticos de la amina V (producto crudo): LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,646 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 0,647 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 185).

Etapa D (ruta de síntesis A)



Se suspenden carbonato de sodio (5,09 g, 106 mmol), amina IV (producto crudo; 3,03 g, aproximadamente 90% de pureza mediante RP-HPLC, aproximadamente 16,0 mmol), e isocianato VI (2,40 g, 12,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). La suspensión de color naranja se agita a 70 °C durante 1 h. Mediante análisis de RP-HPLC se determina una proporción de aproximadamente 20:80 de la mezcla de reacción de los productos urea VII e imidazolona VIII, recién formados. La mezcla de reacción se diluye con una solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1) y se filtra con el fin de retirar el exceso de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se recoge el material filtrado. El material sólido se enjuaga con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1: 1) adicional y se purifican los materiales filtrados. A presión reducida se retiran los solventes en el evaporador de rotación. Como producto crudo se obtiene una mezcla de urea VII e imidazolona VIII (6,62 g, como una mezcla cruda de aproximadamente 20:80 de VII/VIII - análisis mediante RP-HPLC) como un aceite amarillo viscoso (véase la etapa E para el tratamiento adicional de la mezcla cruda). Datos analíticos de urea VII e imidazolona VIII: RP-HPLC: a) urea VII - t<sub>R</sub> = 2,61 min (UV = 220 nm) y b) imidazolona VIII - t<sub>R</sub> = 2,37 min (UV = 220 nm); LC-MS: a) urea VII- t<sub>R</sub> = 2,149 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2,141 min (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 357) y b) imidazolona VIII - t<sub>R</sub> = 1,878 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1,870 min (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 340).

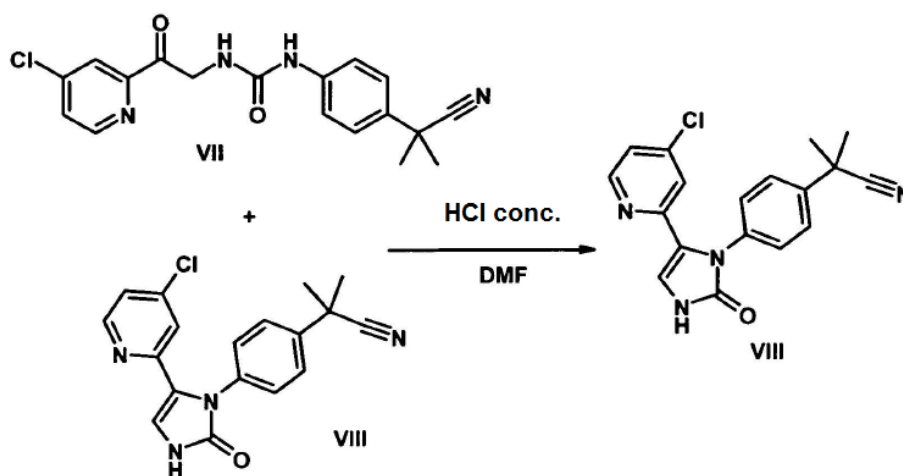
Etapa D (ruta de síntesis B)



Se suspenden amina V (producto crudo; 695 mg, 3,76 mmol) y nitrilo IX (414 mg, 2,58 mmol) en diclorometano (16 ml) en una atmósfera protectora de N<sub>2</sub>. Se adiciona 4-metilmorfolina (0,6 ml, 5,46 mmol). Se adiciona gota a gota

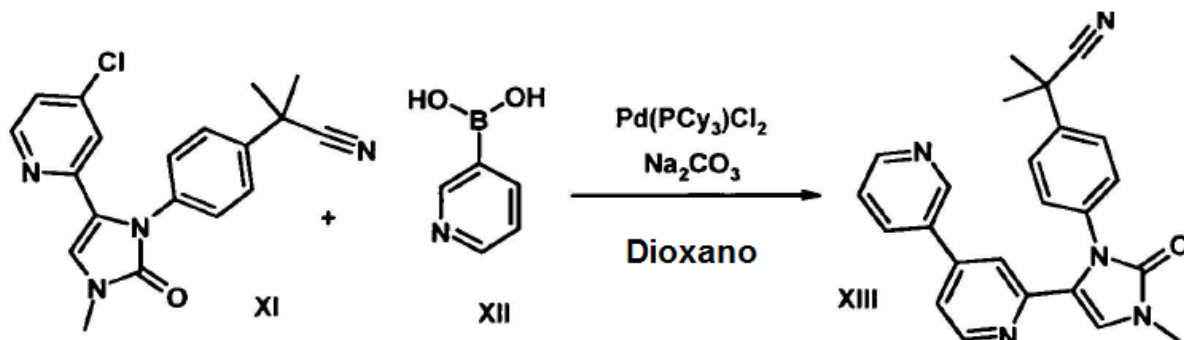
durante aproximadamente 15 minutos carbonato de bis(triclorometilo) X (460 mg, 1,55 mmol) disuelto a temperatura ambiente en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agita durante otras 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua (30 ml) y se agita vigorosamente durante 10 minutos. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con agua y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A presión reducida se retiran los solventes en el evaporador de rotación. Se obtienen 730 mg de producto crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna (80 g Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5% de MeOH) y se combinan las fracciones adecuadas. Después de retirar los solventes se obtiene imidazolona XI (279 mg, 0,79 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo (véase la etapa E para el tratamiento adicional de la mezcla cruda). Datos analíticos imidazolona XI: DC: R<sub>f</sub> = 0,31 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/4% de MeOH/1% de NH<sub>3</sub>); p.f.: 167 °C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 2,056 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2,063 min (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 353); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, J = 5.3, 1H), 7.63 -7.55 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 -7.29 (m, 3H), 7.15 (d, J = 1.8, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

## Etapa E



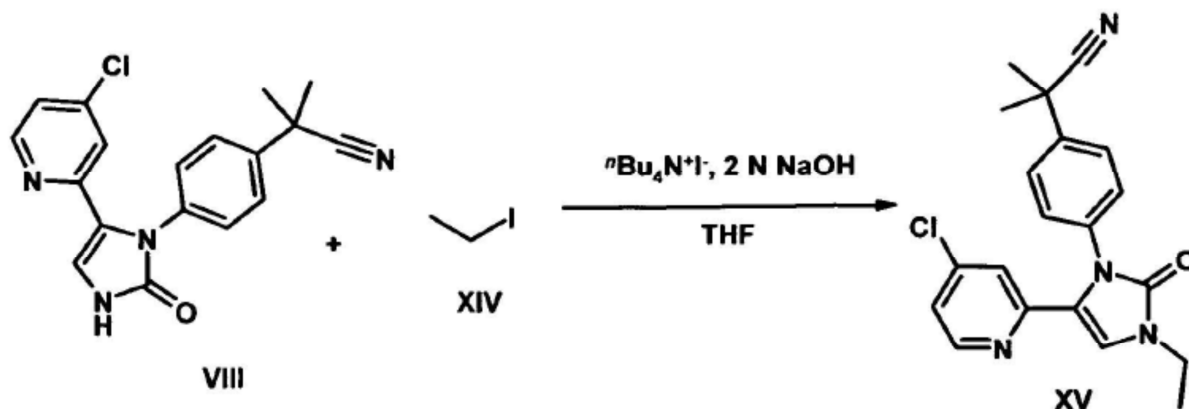
Una mezcla cruda de urea VII e imidazolona VIII (4.60 g, como una mezcla cruda de aproximadamente 20:80 VII/VIII - análisis mediante RP-HPLC) se disuelve en un poco de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se adiciona HCl concentrado (2.15 ml de ácido clorhídrico al 37%, 25.8 mmol) y DMF (15 ml). De inmediato se obtiene una solución humeante, transparente. La mezcla de reacción se calienta a 90 °C. El color de la mezcla de reacción cambia a rojo. La solución roja se agita a 100 °C durante aproximadamente 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se adiciona a una mezcla de 1:1 de solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y se adiciona agua (50 ml). La mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 80 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y a continuación se eliminan los solventes en el evaporador de rotación a presión reducida. Se obtienen 5.6 g de un residuo de color rojo-naranja, oleoso, como producto crudo. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía de columna (110 g Si60, gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/3% de MeOH/1 % de NH<sub>3</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/7% de MeOH/1% de NH<sub>3</sub>) y se recogen las fracciones adecuadas (caracterizadas mediante análisis de DC). Después de retirar los solventes se adiciona 2-propanol. El sólido precipitado se retira mediante filtración y se seca al aire. Imidazolona VIII (782 mg, 2.31 mmol, 18% de rendimiento después de tres etapas) como sólido color beige. Datos analíticos imidazolona VIII: DC: R<sub>f</sub> = 0.25 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5% de MeOH/1% de NH<sub>3</sub>); p.f.: 251°C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.878 min (220 nm), t<sub>R</sub> = 1.870 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 340); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.4, 1H), 7.55 -7.52 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.6, 1H), 7.26 (dd, J = 5.3, 2.0, 1H), 7.24-7.22(m, 1H), 7.21-7.19(m, 1H), 1.70(s,6H).

## Etapa F (variante A)



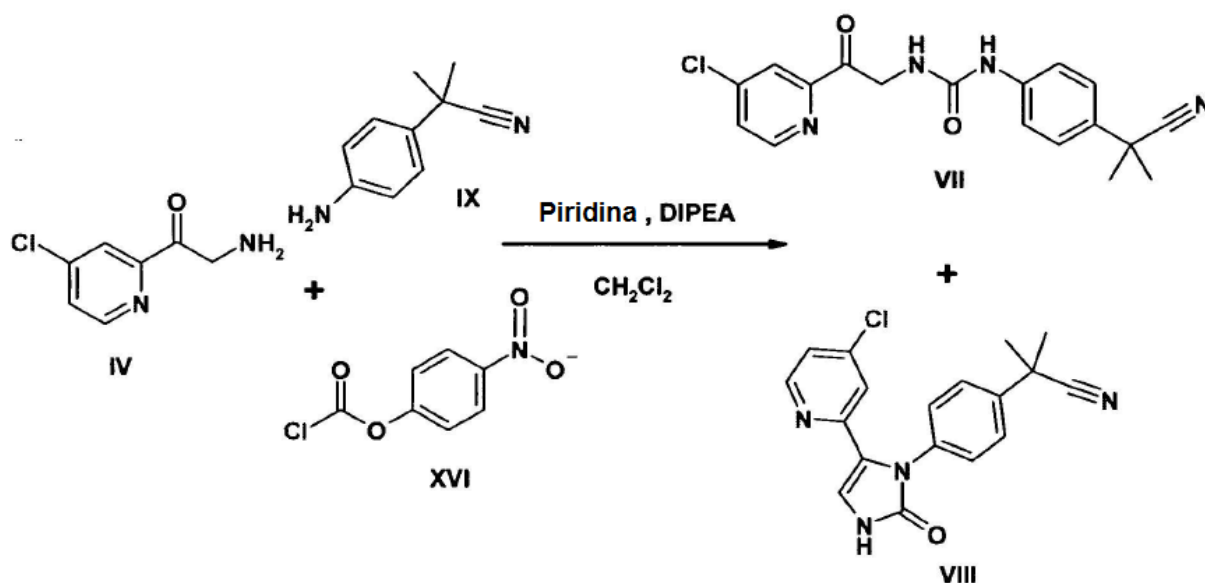
A un recipiente de síntesis de microondas se adiciona imidazolona XI (141.1 mg, 0.40 mmol), ácido borónico XII (90.2 mg, 0.44 mmol) y diclorobis(triciclohexilfosfina) paladio (II) (23.6 mg, 0.03 mmol). Se adiciona una solución acuosa de carbonato de sodio (0.6 ml de una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  de 2N, desgasificada, luego bajo  $\text{N}_2$ , 1.2 mmol) y dioxano (3 ml, desgasificado, luego bajo  $\text{N}_2$ ). La mezcla se calienta en un horno microondas de síntesis (Personal Chemistry 300W, 140°C, 45 min.). La mezcla de reacción se adiciona a una mezcla de agua/diclorometano (20 ml/20 ml). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano (20 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan utilizando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Los solventes se retiran a continuación a presión reducida en un evaporador de rotación, y se obtienen 200 mg de producto crudo. El producto crudo se purifica por medio de LC-MS preparativa (columna: Chromolith prep RP-18e, 100-25; volumen de inyección: 1300  $\mu\text{l}$ ; fase móvil A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, gradiente: 0.0 min 20% B [flujo 0.0 min a 1.0 min.: 25ml/min], 1,0 min 20% B [flujo desde 1.0 min.: 50ml/min], 2.2 min 20% B, 7.5 min 40% B, 7.6 min 100% B, 9.0 min 100%B). Las fracciones adecuadas (detectadas por medio de LC-MS analítica) se combinan y se lavan con solución acuosa, saturada de hidrocbonato de sodio (60 ml). La solución acuosa se extrae tres veces con diclorometano (80 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada, acuosa de cloruro de sodio (20 ml) y se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de retirar los solventes a presión reducida, se obtienen imidazolona XIII (119 mg, 0.30 mmol, 75% de rendimiento) en forma de cristales incoloros. Datos analíticos de imidazolona XIII ("A10"): DC:  $R_f = 0.17$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /3% de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 180°C; LC-MS:  $t_R = 1.693$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.716$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 396$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.64 (dd,  $J = 4.8, 1.5, 1\text{H}$ ), 8.62 - 8.61 (m, 1 H), 8.47 (dd,  $J = 5.2, 0.6, 1\text{H}$ ), 7.89 (ddd,  $J = 8.0, 2.3, 1.7, 1\text{H}$ ), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J = 5.2, 1.7, 1\text{H}$ ), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 0.9, 1\text{H}$ ), 3.32 (s, 3H), 1.74 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  152.27, 149.70, 149.49, 146.95, 143.78, 139.87, 135.32, 133.54, 132.09, 127.31, 125.19, 123.97, 123.42, 121.07, 118.38, 116.94, 115.46, 36.01, 29.78, 27.78.

#### Etapas G (Ejemplo 1)



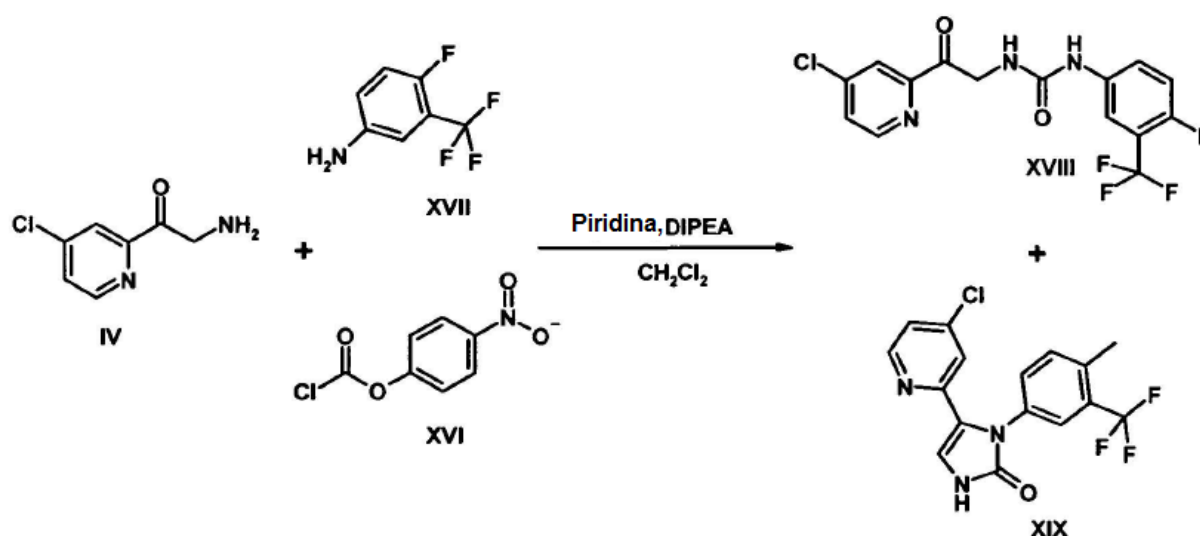
Se suspende imidazolona VIII (780 mg, 2.3 mmol) en THF (8 ml). Se adiciona yoduro de tetra-n-butilamonio (85.9 mg, 0.23 mmol) y NaOH (4.65 ml de una solución de NaOH de 2M, 0.009 mol). La suspensión a la solución. El yoduro de etilo XV (558  $\mu\text{l}$ , 6.91 mmol) se adiciona gota a gota, el matraz de reacción es sellado y la temperatura interna del matraz se incrementa a 45 °C. Después de agitar por 3 h, una LC-MS analítica como control de reacción muestra una buena conversión de la reacción. La solución de reacción se agita por una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adiciona a una mezcla de agua/diclorometano (30 ml/50 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano (40 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y los solventes se eliminan en el evaporador de rotación a presión reducida. Se obtienen 1.33 g de aceite de color naranja como producto crudo. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía de columna (60 g Si60, gradiente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /2% de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /3% de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ) y se recogen las fracciones adecuadas (caracterizadas por medio de análisis de DC). Después de retirar los solventes se obtiene imidazolona XV (838 mg, 2.28 mmol, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo. Datos analíticos de imidazolona XV: DC:  $R_f = 0.35$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /4% de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 2.125$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.132$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 367$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27 (d,  $J = 5.4, 1\text{H}$ ), 7.54 (d,  $J = 2.4, 2\text{H}$ ), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.0, 1\text{H}$ ), 7.25 (t,  $J = 2.1, 1\text{H}$ ), 7.23 (d,  $J = 2.0, 1\text{H}$ ), 7.22 (d,  $J = 1.5, 1\text{H}$ ), 3.70 (q,  $J = 7.2, 2\text{H}$ ), 1.70 (s, 6H), 1.29 (dd,  $J = 8.3, 6.2, 3\text{H}$ ).

#### Etapas D (ruta de síntesis C - Ejemplo 1)



Se suspende anilina IX (8.42 g, 49.4 mmol), y formiato XVI (9.95 g, 49.4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) seco. A la suspensión espesa, incapaz de revolverse, con enfriamiento de un baño de hielo (¡reacción exotérmica!) se adiciona lentamente, gota a gota, piridina (6.43 ml, 79.7 mmol). La solución de reacción de color naranja, transparente, se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Por medio del análisis de LC-MS se verifica si el producto de reacción se había formado. Luego, lentamente se añade amina IV (8.47 g, aproximadamente 95% de pureza mediante RP-HPLC, 50.2 mmol). Después, gota a gota, lentamente (durante aproximadamente 10 minutos) se adiciona DIPEA (13.3 ml, 129 mmol). Al adicionar gota a gota se observa una coloración amarilla (formación de nitrofenol). La solución de color naranja-marrón con sedimento se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se adiciona a una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) y se agita durante 20 minutos. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Los solventes se retiran en el evaporador de rotación a presión reducida. Como producto crudo húmedo se obtiene una mezcla de urea VII e imidazolona VIII (27.7 g), la cual se hace reaccionar directamente. Datos analíticos de la mezcla cruda de urea VII e imidazolona VIII: véase etapa D (ruta de síntesis A).

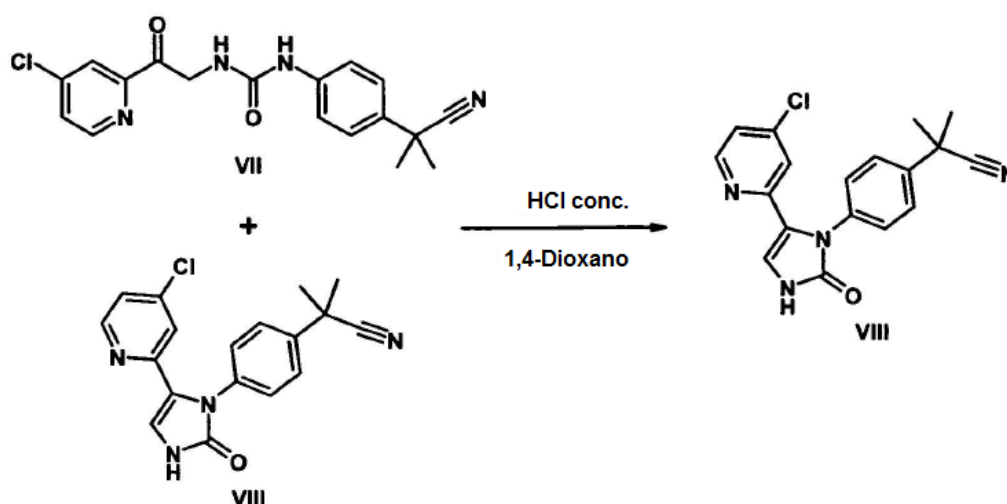
#### Etapa D (ruta de síntesis C - Ejemplo 2)



Se suspende anilina XVII (4.78 g, 26.7 mmol), y formiato XVI (5.40 g, 26.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) seco. Se adiciona gota a gota piridina (2.37 ml, 29.4 mmol) a la suspensión pálida con enfriamiento de baño de hielo. La solución de reacción de color amarillo-Page, transparente, se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se verifica

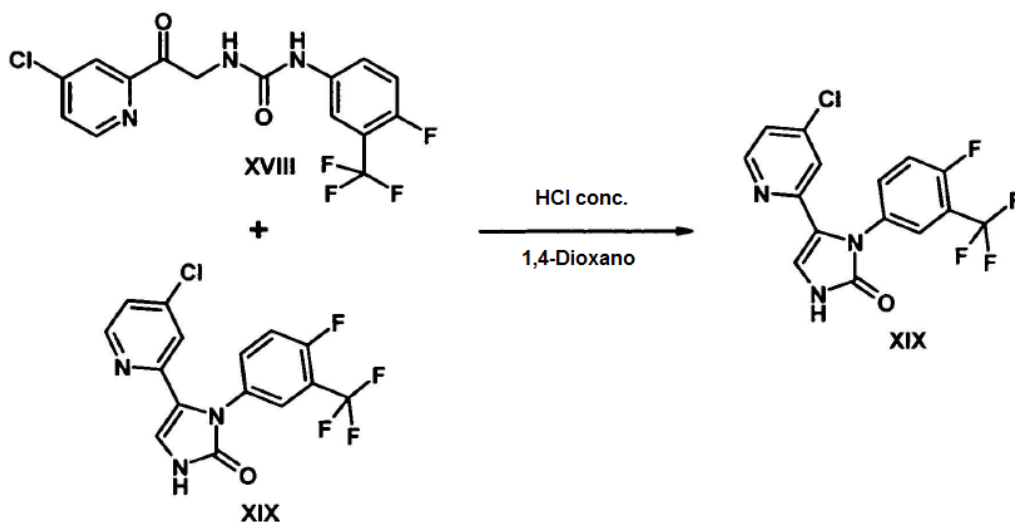
si se ha formado el producto de reacción por medio de análisis de LC-MS. Se adiciona amina IV (4.67 g, 27.4 mmol) y DIPEA (4.99 ml, 29.4 mmol). Se obtiene una suspensión de color naranja que cambia de color a beige claro agitando durante 1 h. La agitación continúa por una noche a temperatura ambiente. La suspensión de reacción se adiciona a una mezcla de agua (120 ml)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Las bases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran en el evaporador de rotación a presión reducida. Como producto crudo se obtiene una mezcla de urea XVIII e imidazolona XIX (15.9 g), que se hace reaccionar directamente. Datos analíticos de la mezcla cruda de urea XVIII e imidazolona XIX: LC-MS: a) urea XVIII - t<sub>R</sub> = 2.299 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.292 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 376) y b) imidazolona XIX - t<sub>R</sub> = 2.027 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.020 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 358).

#### 10 Etapa E (Variante B - Ejemplo 1)



Una mezcla cruda de urea VII e imidazolona VIII (27.4 g; véase también etapa D - ruta de síntesis C, ejemplo 1) se disuelve en 1,4-dioxano (100 ml) y se calienta a 80 °C. Se adiciona HCl concentrado (5 ml de un ácido clorhídrico a 37%, 60.4 mmol) a la solución de color naranja. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 1 h, y luego por una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se adiciona a una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml). La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 100 ml), las fases orgánicas se combinan y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran a continuación a presión reducida en un evaporador de rotación. El producto crudo obtenido se hierve brevemente en EtOAc (150 ml), se enfría y se retira mediante filtración. El precipitado obtenido se lava con Et<sub>2</sub>O y se seca al aire. Se obtiene imidazolona VIII (3.5 g, 10.3 mmol, 21% de rendimiento después de dos etapas) como un sólido color beige. Datos analíticos de imidazolona VIII: véase etapa D (ruta de síntesis A).

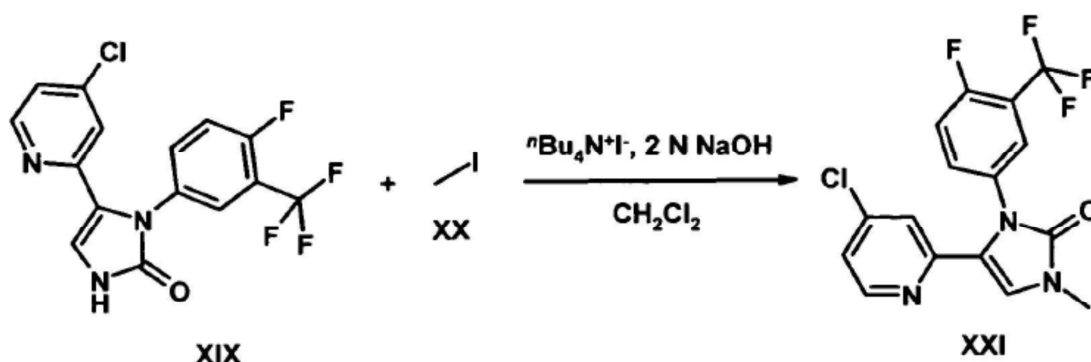
#### Etapa E (Variante B - Ejemplo 2)



Una mezcla cruda de urea XVIII e imidazolona XIX (15.9 g; véase también la etapa D - ruta de síntesis C Ejemplo 2) se disuelve en 1,4-dioxano (200 ml) y se calienta a 100°C. Para disolver se adiciona HCl concentrado (4.42 ml de un ácido clorhídrico al 37%, 53.4 mmol). La mezcla de reacción se vuelve turbia; después de revolver durante 5 minutos vuelve a ser transparente. La solución de reacción se agita durante otros 15 minutos a temperatura ambiente.

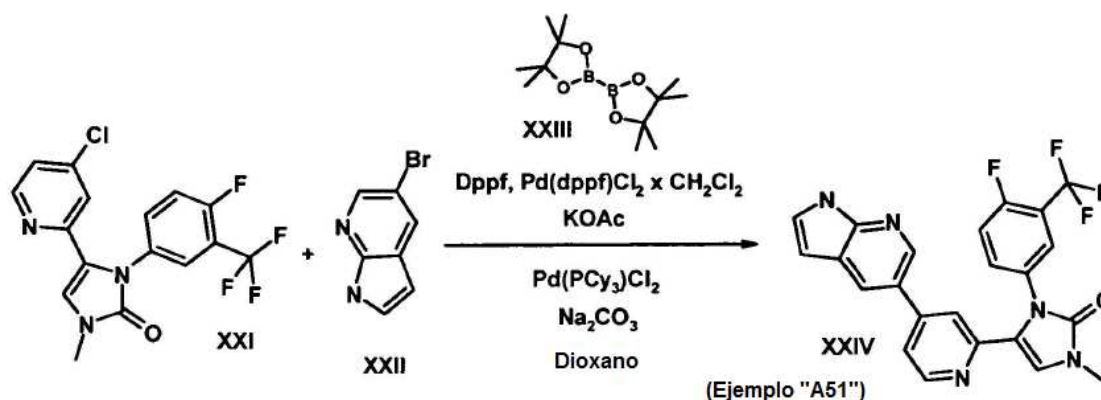
Después, en el evaporador de rotación se elimina una parte del 1,4-dioxano. La solución de reacción se adiciona a una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml). La fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 120 ml), las fases orgánicas se combinan y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A continuación se eliminan los solventes en un evaporador de rotación a presión reducida. El producto crudo (13,3 g) de color naranja se purifica por medio de cromatografía de columna (150 g Si60, gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2% de MeOH/1% de NH<sub>3</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/100/0MeOH/1% de NH<sub>3</sub>) y se recogen las fracciones adecuadas (caracterizadas por medio de análisis de DC). Después de retirar los solventes y secarse al vacío, se obtienen imidazolona XIX (2.06 g, 5.76 mmol, 21% de rendimiento después de dos etapas) como un sólido color beige. Datos analíticos de imidazolona XIX: DC: R<sub>f</sub> = 0.20 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5% de MeOH/1 % de NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.107 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.102 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 358); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.45 (m, 5H), 7.25 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1 H).

#### Etapa G (Ejemplo 2)



Se suspende imidazolona XIX (2.06 g, 5.76 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml). Se adiciona yoduro de tetra-n-butilamonio (214.9 mg, 0.576 mmol) y yoduro de metilo XX (466 µl, 7.49 mmol). A continuación se adiciona NaOH (8.64 ml de una solución de 2 M de NaOH, 0.017 mol), el matraz de reacción es sellado y la temperatura interna del matraz se incrementa a aproximadamente 50 °C. Después de agitar durante 2 horas, LC-MS analítica, como control de reacción, muestra conversión de reacción completa. La mezcla de reacción se adiciona a una mezcla de agua/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml/80 ml). Las fases se separan y la fase acuosa es extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mezclado con 4% de MeOH (4 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y los solventes se retiran a presión reducida en un evaporador de rotación y se obtienen 2.5 g de aceite color naranja como un producto crudo. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía en un aparato de cromatografía flash (CombiFlash R<sub>f</sub>, Teledyne Isco) (80 g Si60, eluyente A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, eluyente B: EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1, gradiente: eluyente B de 0→10% durante 20 min.) y se recogen las fracciones adecuadas. Después de retirar los solventes se obtiene metilimidazolona XXI (1.88 g, 5.09 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido de color beige-amarillo. Datos analíticos de metilimidazolona XXI: DC: R<sub>f</sub> = 0.34 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/6% de MeOH/1 % de NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.200 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.199 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 372); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (dd, J = 5.4, 0.5 Hz, 1 H), 7.62 - 7.49 (m, 5H), 7.26 (dd, J = 5.4, 2.0 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3H).

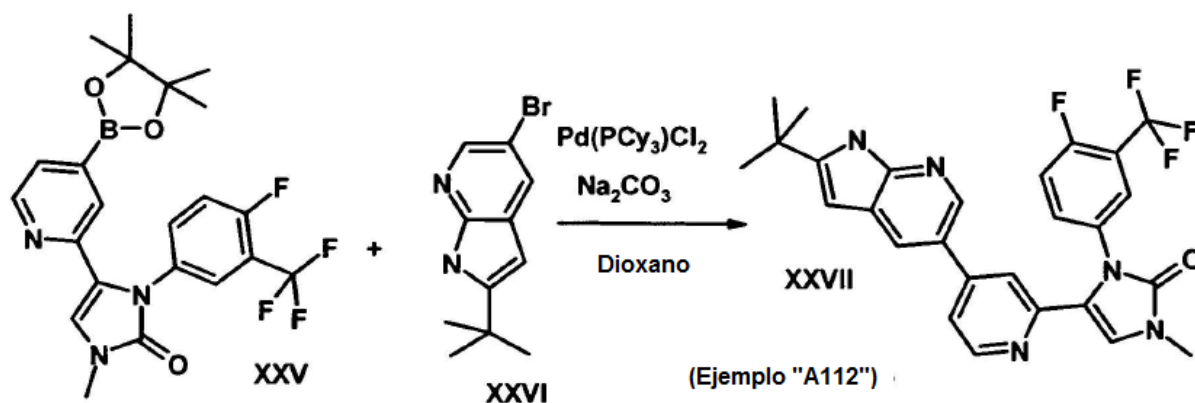
#### Etapa F (Variante B)





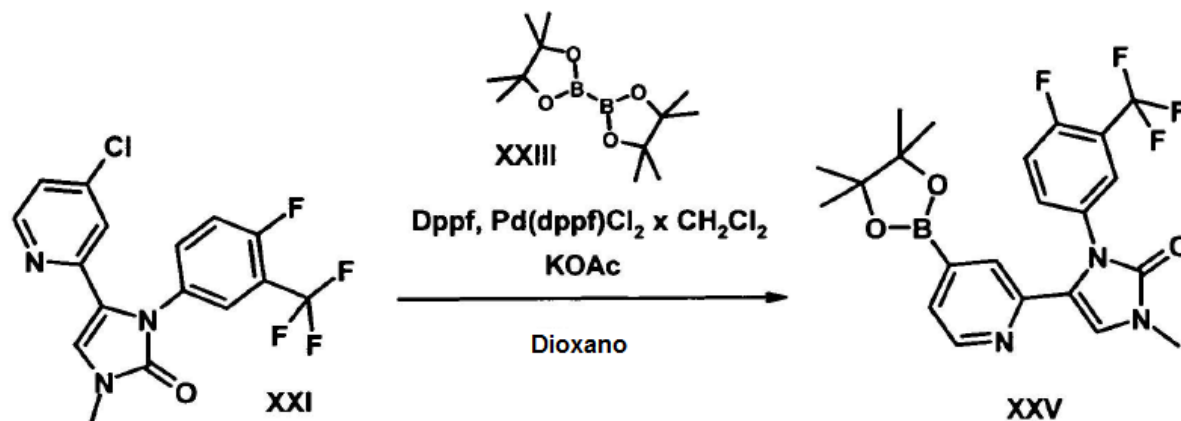
En un matraz de 100 ml se introdujeron inicialmente azaindol XXII (1.01 g, 5.14 mmol), éster de ácido diborónico XXIII (1.31 g, 5.14 mol), acetato de potasio (1.553 g, 15.82 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (65.77 mg, 0.119 mmol, denominación abreviada: Dppf) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (96.84 mg, 0.119 mmol, denominación abreviada: Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en 1,4-dioxano (20 ml, desgasificado). La suspensión color marrón se sometió a reflujo a una temperatura de 130 °C en baño de aceite. Después de agitar por 3 horas, una LC-MS analítica muestra como control de reacción una conversión completa de reacción. Imidazolona XXI (1.47 g, 3.96 mmol), diclorobis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (87.58 mg, 0.119 mmol, denominación abreviada: Pd(Cl<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>) y carbonato de sodio acuoso (5.93 ml de una solución de 2 N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, desgasificada, luego bajo N<sub>2</sub>, 11.86 mmol) se adicionan a la suspensión. La solución de reacción se somete a reflujo por una noche a 125° de temperatura de un baño de aceite. Una LC-MS analítica como control de reacción indica conversión completa de reacción. La mezcla de reacción se adiciona a una mezcla de agua/diclorometano (80 ml/90 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae cuatro veces con diclorometano, mezclado con MeOH al 10%, (cada vez con 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A continuación se retiran los solventes en el evaporador de rotación a presión reducida y se obtienen 6 g de producto crudo de color rojo-marrón. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía de columna (120 g Si60, gradiente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/6% de MeOH/1 % de NH<sub>3</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/7% de MeOH/1 % de NH<sub>3</sub>) y se recogen las fracciones adecuadas (caracterizadas por medio de análisis de DC). Después de retirar los solventes se hierve el producto obtenido en 2-propanol (aproximadamente 100 ml), se filtra y se seca al vacío. Se obtiene piridinimidazolona XXIV (1.24 g, 2.74 mmol, 69% de rendimiento) como un sólido de color beige. Datos analíticos de piridinimidazolona XXIV ("A51"): DC: R<sub>f</sub> = 0.24 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/3% de MeOH/1% de NH<sub>3</sub>); p.f.: 229°C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.948 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.936 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 454); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J = 9.3, 3.7 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 17.9, 3.8 Hz, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 5H), 6.54 - 6.47 (m, 1 H), 3.32 (s, 3H).

Etapas F (variante C)



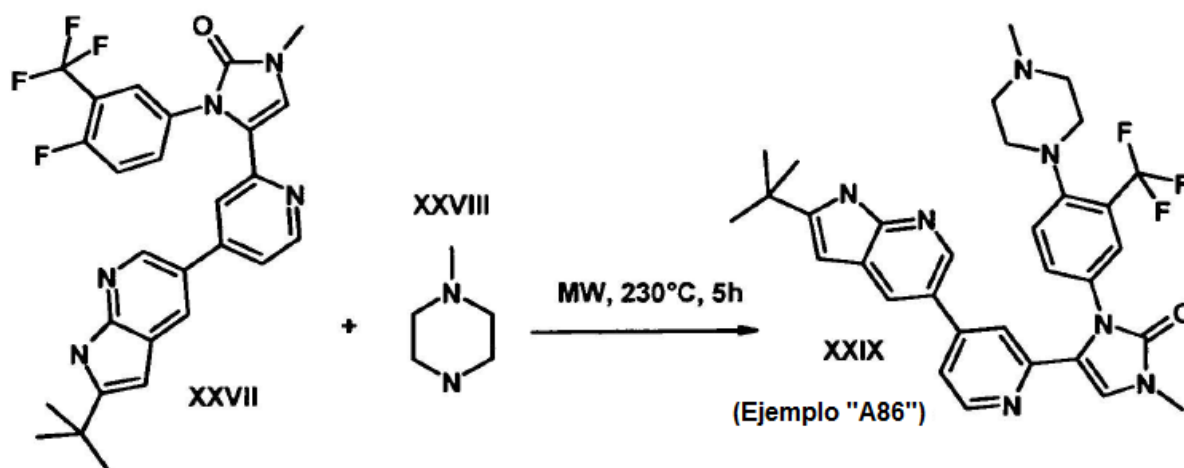
En un recipiente de síntesis de microondas se suspenden éster de ácido borónico XXV (694.9 mg, 1.50 mmol), azaindol bromuro XXVI (379.7 mg, 1.50 mol), Pd(Cl<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (33.2 mg, 0.045 mmol) y carbonato de sodio acuoso (2.25 ml de una solución de 2 N de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, desgasificada, luego bajo N<sub>2</sub>, 4.50 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml, desgasificado). La suspensión color marrón se calienta en una estufa de microondas de síntesis (Personal Chemistry 300W, 140°C, 36 min.). Una LC-MS sintética como control de reacción indica una conversión completa de reacción. La mezcla de reacción se adiciona a una mezcla de agua/diclorometano (50 ml/70 ml). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, los solventes se retiran en el evaporador de rotación a presión reducida y se obtienen 1.5 g de producto crudo de color rojo-marrón. El producto crudo se purifica por medio de cromatografía en un aparato de cromatografía flash (CombiFlash R<sub>f</sub>, Teledyne Isco) (40 g Si60, eluyente A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, eluyente B: EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1: 1, gradiente: eluyente B de 0→18.5% durante 20 min.) y se recogen las fracciones adecuadas. Después de retirar los solventes, se obtiene piridinimidazolona XXVII (573 mg, 1.13 mmol, 75% de rendimiento) como sólido de color beige. Datos analíticos de piridinimidazolona XXVII ("A112"): DC: R<sub>f</sub> = 0.35 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5% de EtOH); LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.378 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.363 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 510); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (ddd, J = 7.0, 5.9, 1.5 Hz, 4H), 6.20 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

## Etapa H



En un recipiente de síntesis de microondas inicialmente se introduce imidazolona **XXI** (1.835 g, 4.937 mmol), éster de ácido diborónico **XXIII** (1.25 g, 4.937 mol), acetato de potasio (1.454 g, 14.81 mmol), **dppf** (82.4 mg, 0.148 mmol) y complejo **Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>** (120.9 mg, 0.148 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml, desgasificado). La suspensión de color marrón se calienta en una estufa microondas de síntesis (Personal Chemistry 300W, 140°C, 36 min.). Una LC-MS analítica como control de reacción indica una conversión completa de reacción. La mezcla de reacción se adiciona a una mezcla de agua/diclorometano (60 ml/40 ml). Se separan las fases y la fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano al cual ácido adicionado 10% de MeOH (30 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A continuación se retiran los solventes en el evaporador de rotación a presión reducida y se obtiene éster de ácido borónico **XXV** (3.25 g) como producto crudo de color rojo-marrón. El producto crudo se hace reaccionar posteriormente sin purificar más (véase etapa F, variante C). Datos analíticos de éster de ácido borónico **XXV**: LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.615 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.613 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 382, máximo del ácido borónico [MH]<sup>+</sup>).

## Etapa I



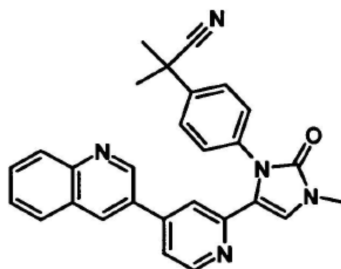
En un recipiente de síntesis de microondas se mezcla piridinimidazolona **XXVII** (150 mg, 0.294 mmol) con N-metilpiperazina **XXVIII** (0.688 ml, 6.183 mol). La solución de reacción se calienta en una estufa microondas de síntesis (Personal Chemistry 300W, 230°C, 5h). Una LC-MS analítica como control de reacción indica una conversión completa de reacción. El exceso de N-metilpiperazina y los solventes se retiran en el evaporador de rotación a presión reducida y se obtiene un aceite marrón (450 mg). El producto crudo se purifica por medio de LC-MS preparativa (columna: Chromolith prep RP-18e, 100-25; Volumen de inyección: 1300 µl; fase móvil A: agua + 0,1% ácido fórmico, fase móvil B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico, gradiente: 0.0 min 20% de B [flujo 0.0 min a 1.0 min.: 25ml/min), 1,0 min 20% de B [flujo desde 1.0 min.: 50ml/min), 2.2 min 20% de B, 7.5 min 40% de B, 7.6 min 100% de B, 9.0 min 100% de B). Se recogen las fracciones adecuadas (detectadas por medio de LC-MS analítica) y se lavan con solución acuosa, saturada de hidrogenocarbonato de sodio (60 ml). La solución acuosa se extrae con



diclorometano (3 x 40 ml). Las bases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio (20 ml) y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de retirar los solventes a presión reducida, se obtiene piridinimidazolona XXIX (21 mg, 0.036 mmol, 12% de rendimiento) como un sólido color amarillo claro. Datos analíticos de piridinimidazolona XXIX ("A86"): DC: R<sub>f</sub> = 0.34 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/10% de MeOH/1% de NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.762 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.755 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 590); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.90 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

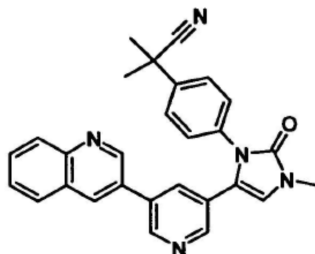
De manera análoga se preparan los siguientes compuestos:

2-Metil-2-{ 4-[3-metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A1")



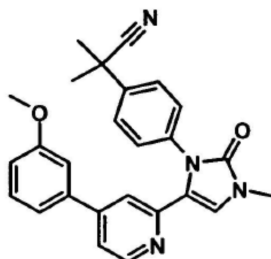
Datos analíticos "A1": DC: R<sub>f</sub> = 0.22 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2% de MeOH/10% de NH<sub>3</sub>); p.f.: 228°C; LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.059 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.056 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 446); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] 8.78 (d, J = 2.3, 1 H), 8.61 (dd, J = 5.1, 0.7, 1 H), 8.11 (d, J = 8.4, 1 H), 8.01 (d, J = 2.1, 1 H), 7.84 (d, J = 8.1, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 1.6, 0.7, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.75 (s, 6H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] 153.56, 150.54, 149.06, 148.47, 148.24, 145.44, 140.88, 135.72, 133.67, 130.47, 129.43, 128.20, 127.79, 127.57, 126.06, 124.24, 122.82, 119.56, 118.67, 115.04, 37.14, 30.83, 29.27.

2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(5-quinolin-3-il-piridin-3-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A2")



Datos analíticos "A2": LC-MS: t<sub>R</sub> = 1.950 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 1.952 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 446); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [ppm] 8.84 (d, J = 2.3, 1 H), 8.80 (d, J = 2.1, 1 H), 8.47 (d, J = 2.0, 1 H), 8.15 - 8.12 (m, 1 H), 8.09 (d, J = 2.1, 1H), 7.86 (d, J = 7.9, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3, 1H), 7.61 (dd, J = 11.5, 4.4, 2H), 7.53 (ddd, J = 14.2, 5.5, 2.0, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).

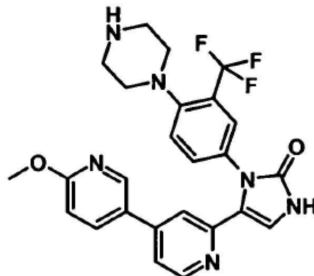
2-(4-{5-[4-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A3")



Datos analíticos "A3": DC: R<sub>f</sub> = 0.29 (Si60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/4% de MeOH/1 % de NH<sub>3</sub>); LC-MS: t<sub>R</sub> = 2.140 min (UV = 220 nm), t<sub>R</sub> = 2.164 min. (TIC, con [MH]<sup>+</sup> = 425); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] 8.51 - 8.47 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 5.2, 1.7, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.13 (d, J = 1.0, 1 H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.78 (s, 6H);

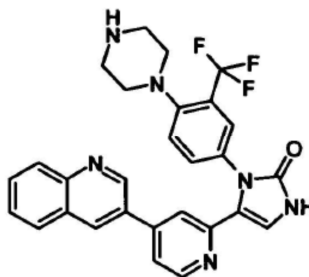
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  [ppm] 159.75, 152.81, 149.85, 148.59, 146.94, 140.36, 138.40, 135.85, 130.15, 127.78, 125.69, 124.44, 121.72, 118.91, 118.60, 117.42, 115.72, 114.46, 112.40, 66.31, 55.19, 36.47, 30.25, 28.21.

5-(6-Metoxi-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A4")



- 5 Datos analíticos "A4": DC:  $R_f$  = 0.25 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /10% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.495 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.490 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 497$ ); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.40 (d,  $J$  = 2.4, 1 H), 8.35 (d,  $J$  = 5.3, 1 H), 8.00 (dd,  $J$  = 8.7, 2.6, 1 H), 7.55 - 7.39 (m, 5H), 7.36 (s, 1 H), 6.92 (d,  $J$  = 8.6, 1 H), 3.90 (s, 3H), 2.82 (d,  $J$  = 4.2, 8H).

1-(4-Piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A5")

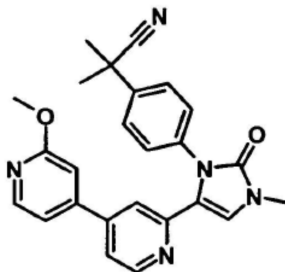


10

Datos analíticos "A5": DC:  $R_f$  = 0.23 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /10% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 155°C (espumado); LC-MS:  $t_R$  = 1.449 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.503 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 517$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 9.23 (d,  $J$  = 2.3, 1 H), 8.75 (d,  $J$  = 2.1, 1 H), 8.49 (dd,  $J$  = 5.2, 0.5, 1 H), 8.16 - 8.07 (m, 3H), 7.89 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.4, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.58 (dd,  $J$  = 9.8, 5.5, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 2.86 (d,  $J$  = 5.8, 8H);

- 15 RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  [ppm] 154.04, 151.46, 150.10, 149.71, 149.19, 148.04, 144.99, 134.31, 133.37, 132.45, 130.94, 130.26, 129.23, 129.00, 127.84, 127.72, 126.11, 125.52, 124.93, 123.38, 119.51, 118.52, 112.91, 54.82, 46.31.

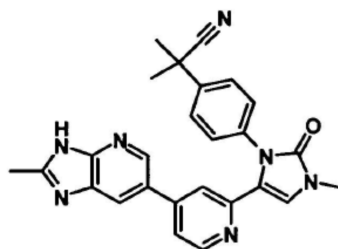
2-{4-[5-(2'-Metoxi-[4,4']bipiridinil-2-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A6")



- 20 Datos analíticos "A6": DC:  $R_f$  = 0.38 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /8% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 138°C; LC-MS:  $t_R$  = 2.029 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 2.035 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 426$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.48 (d,  $J$  = 5.3, 1 H), 8.22 (d,  $J$  = 5.4, 1 H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J$  = 5.2, 1.7, 1 H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 0.8, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 5.4, 1.5, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 0.8, 1 H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.73 (s, 6H);

- 25 RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  [ppm] 164.36, 152.79, 150.12, 148.89, 147.79, 144.30, 140.40, 135.80, 127.80, 125.69, 125.45, 124.43, 121.46, 119.72, 118.75, 116.92, 114.43, 107.66, 53.27, 36.47, 30.27, 28.18.

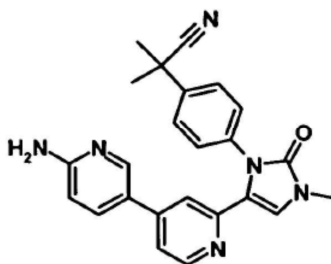
2-Metil-2-(4-{3-metil-5-[4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-piridin-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A7")



5 Datos analíticos "A7": DC:  $R_f$  = 0.41 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /8% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 288°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.502 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.496 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 450$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.42 (d,  $J$  = 5.2, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 1.7, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.6, 2H), 7.55 (dd,  $J$  = 5.2, 1.7, 1H), 7.47 (s, 1 H), 7.32 (d,  $J$  = 8.6, 2H), 7.26 (s, ancho, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.75 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.29, 149.29, 148.15, 145.18, 141.37, 140.73, 139.79, 135.39, 127.23, 125.12, 123.96, 121.25, 118.55, 117.13, 115.26, 112.94, 36.08, 29.77, 27.86, 14.64.

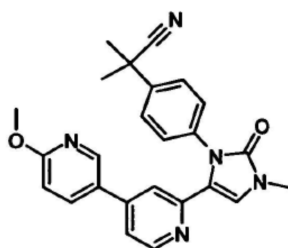
10 2-{4-[5-(6-Amino-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A8")



15 Datos analíticos "A8": DC:  $R_f$  = 0.21 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 252°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.306 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.325 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 411$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.33 (dd,  $J$  = 5.3, 0.6, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J$  = 5.3, 1.8, 1 H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 1.0, 1 H), 6.48 - 6.44 (m, 1 H), 6.35 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.74 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 159.88, 152.27, 149.18, 147.94, 145.89, 144.58, 139.82, 135.39, 134.23, 127.30, 125.15, 123.96, 121.38, 119.60, 116.58, 115.10, 114.93, 107.30, 36.04, 29.74, 27.83.

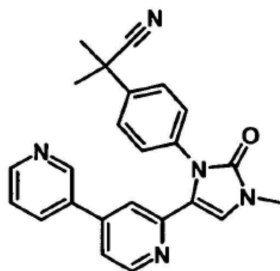
2-{4-[5-(6-Metoxi-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A9")



20 Datos analíticos "A9": DC:  $R_f$  = 0.27 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 187°C; LC-MS:  $t_R$  = 2.071 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 2.083 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 426$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.42 (d,  $J$  = 5.2, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 2.2, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 8.7, 2.6, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 0.9, 1 H), 6.89 (d,  $J$  = 8.9, 1 H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.74 (s, 6H);

25 RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 163.61, 152.27, 149.38, 148.13, 144.62, 143.55, 139.91, 136.61, 135.38, 127.37, 125.59, 125.22, 123.98, 121.16, 117.68, 116.22, 115.23, 110.28, 52.89, 36.01, 29.77, 27.75.

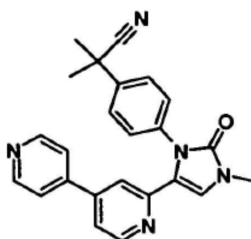
2-[4-(5-[3,4'] Bipiridinil-2'-il-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo ("A10")



Datos analíticos ("A10"): DC:  $R_f = 0.17$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $180^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.693$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.716$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 396$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.64 (dd,  $J = 4.8, 1.5$ , 1H), 8.62 - 8.61 (m, 1H), 8.47 (dd,  $J = 5.2, 0.6$ , 1 H), 7.89 (ddd,  $J = 8.0, 2.3, 1.7$ , 1 H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J = 5.2, 1.7$ , 1 H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 3.32 (s, 3H), 1.74 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.27, 149.70, 149.49, 146.95, 143.78, 139.87, 135.32, 133.54, 132.09, 127.31, 125.19, 123.97, 123.42, 121.07, 118.38, 116.94, 115.46, 36.01, 29.78, 27.78.

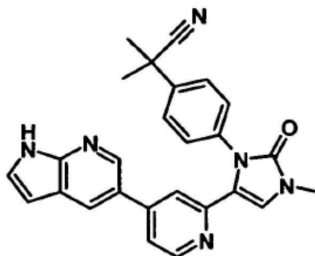
2-[4-(5-[4,4']Bipiridinil-2-il-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo ("A11")



Datos analíticos "A11": DC:  $R_f = 0.16$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $226^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.576$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.578$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 396$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.66 (dd,  $J = 4.5, 1.6$ , 2H), 8.52 - 8.48 (m, 1 H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (dd,  $J = 5.2, 1.7$ , 1 H), 7.50 - 7.47 (m, 3H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 0.8$ , 1 H), 3.32 (s, 3H), 1.72 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.29, 149.92, 149.66, 148.51, 144.00, 143.68, 139.78, 135.33, 127.26, 125.22, 124.05, 120.98, 120.42, 118.27, 116.88, 115.63, 35.90, 29.79, 27.68.

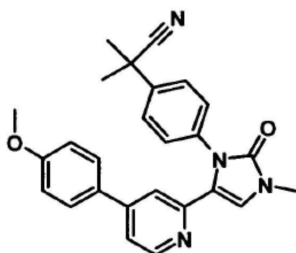
2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]-piridin-2-il}-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-fenil)-propionitrilo ("A12")



Datos analíticos "A12": DC:  $R_f = 0.13$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $248^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.799$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.805$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 435$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 11.87 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.24 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 8.04 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.16 (d,  $J = 0.9$ , 1 H), 6.49 (d,  $J = 2.5$ , 1 H), 3.32 (s, 3H), 1.75 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.30, 149.31, 148.26, 148.05, 145.71, 140.60, 139.88, 135.38, 127.34, 127.09, 125.55, 125.19, 124.29, 123.98, 121.32, 119.04, 118.34, 116.88, 115.17, 99.83, 36.09, 29.77, 27.86.

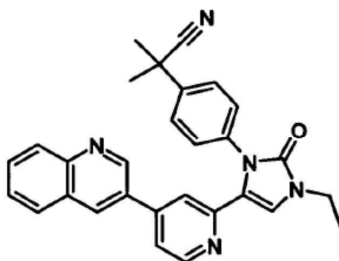
2-(4-{5-[4-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A13")



Datos analíticos "A13": DC:  $R_f = 0.18$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/3\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $219^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 2.118$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.150$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 425$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.39 (dd,  $J = 5.2, 0.5$ , 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 1.0$ , 1 H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.73 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 159.74, 152.29, 149.30, 148.02, 146.10, 139.85, 135.41, 128.52, 127.33, 127.22, 125.27, 124.07, 121.33, 117.70, 116.25, 115.04, 113.97, 54.74, 35.90, 29.75, 27.70.

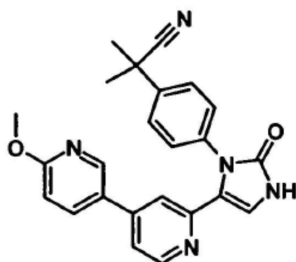
2-(4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A14")



Datos analíticos "A14": DC:  $R_f = 0.36$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/4\%$  de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $200^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 2.160$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.159$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 460$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 9.01 (d,  $J = 2.3$ , 1H), 8.65 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 8.49 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.84 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$ , 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 4H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 3.74 (q,  $J = 7.2$ , 2H), 1.72 (s, 6H), 1.33 (t,  $J = 7.2$ , 3H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 151.81, 149.38, 148.56, 148.07, 147.03, 143.92, 139.55, 135.39, 133.31, 129.98, 129.26, 128.23, 128.06, 127.10, 126.87, 126.70, 125.01, 124.00, 121.33, 118.58, 117.40, 114.04, 37.59, 36.00, 27.79, 13.94.

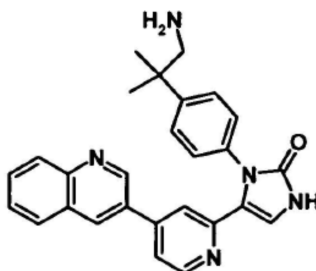
2-{4-[5-(6-Metoxi-[3, 4 'bipiridinil-2'-il]-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]fenil]-2-metil-propionitrilo ("A15")



Datos analíticos "A15": DC:  $R_f = 0.18$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $277^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.968$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.963$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 412$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 10.80 (s, ancho, 1H), 8.39 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.28 (d,  $J = 2.6$ , 1 H), 7.88 (dd,  $J = 8.7, 2.6$ , 1 H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J = 5.2, 1.7$ , 1 H), 7.31 - 7.26 (m, 3H), 7.22 (d,  $J = 0.8$ , 1 H), 6.90 (d,  $J = 8.7$ , 1 H), 3.89 (s, 3H), 1.73 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 163.61, 153.07, 149.24, 148.50, 144.69, 143.59, 139.50, 136.70, 135.40, 127.24, 125.65, 125.03, 124.03, 122.69, 117.64, 116.36, 111.41, 110.28, 52.89, 35.97, 27.76.

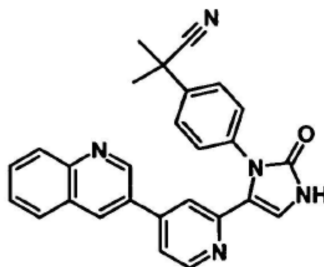
1-[4-(2-Amino-1, 1-dimetil-etil)-fenil]-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A16")



Datos analíticos "A16": DC:  $R_f = 0.11$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $244-247^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.494$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.489$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 436$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.91 (d,  $J = 2.3$ , 1 H), 8.60 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 8.50 (dd,  $J = 5.2$ , 0.6, 1 H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.82 (ddd,  $J = 8.4$ , 6.9, 1.5, 1 H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 2H), 3.34 (s, ancho, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.25 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 153.23, 149.42, 148.84, 148.02, 147.00, 146.52, 143.73, 133.32, 133.23, 129.93, 129.30, 128.23, 128.05, 126.84, 126.68, 126.47, 125.88, 122.90, 118.47, 117.22, 111.26, 53.40, 25.58.

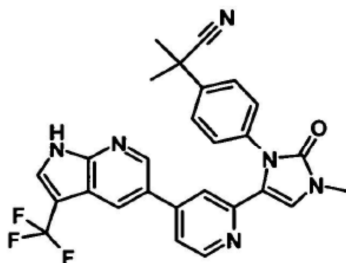
2-Metil-2-{4-[2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A17")



Datos analíticos "A17": DC:  $R_f = 0.26$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $271^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.949$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.952$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 432$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 10.85 (s, 1 H), 9.06 (d,  $J = 2.3$ , 1 H), 8.69 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 8.47 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.07 (t,  $J = 9.2$ , 2H), 7.84 (ddd,  $J = 8.4$ , 6.9, 1.5, 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (s, 1 H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (s, 1 H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 1.72 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 153.12, 149.30, 148.87, 148.16, 147.03, 143.92, 139.26, 135.43, 133.36, 129.97, 129.31, 128.24, 128.08, 127.03, 126.87, 126.73, 124.90, 124.05, 122.64, 118.53, 117.49, 111.75, 35.96, 27.80.

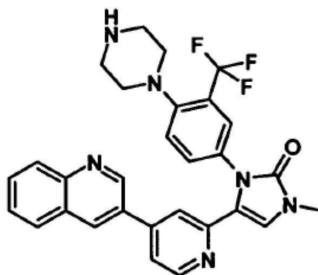
2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(3-trifluormetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A18")



Datos analíticos "A18": DC:  $R_f = 0.26$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $159^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 2.048$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.047$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 503$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 12.74 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.40 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 8.25 (s, 2H), 7.59 (dd,  $J = 5.1$ , 3.5, 3H), 7.48 (s, 1 H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.72 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.33, 149.30, 148.29, 147.85, 144.91, 142.66, 139.63, 135.42, 128.24, 127.09, 126.26, 125.01, 124.78, 124.39, 123.91, 122.14, 121.24, 118.76, 117.42, 115.37, 114.83, 103.19, 102.83, 36.01, 29.75, 27.80.

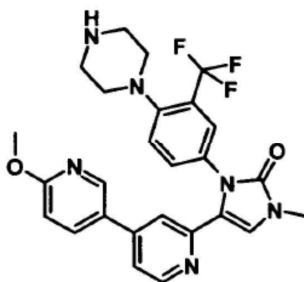
1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluormetil-fenil)-4-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A 19")



Datos analíticos "A19": DC:  $R_f$  = 0.12 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /6% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.526 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.534 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 531$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 9.12 (d,  $J$  = 2.3, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 2.1, 1H), 8.46 (d,  $J$  = 5.2, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.4, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 7.6, 1H), 7.84 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.0, 1.4, 1 H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1 H), 7.58 - 7.44 (m, 4H), 3.33 (s, ancho, 4H + agua), 2.80 (d,  $J$  = 3.7, 8H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.28, 150.82, 149.26, 148.37, 148.10, 147.06, 143.98, 133.26, 132.31, 131.62, 129.97, 128.25, 127.98, 126.86, 126.71, 125.28, 124.07, 120.93, 118.60, 117.41, 115.64, 53.89, 45.34, 29.82.

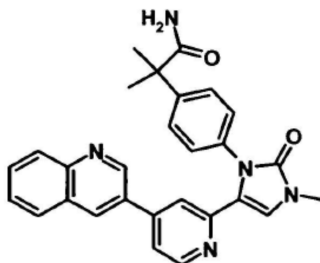
4-(6-Metoxi-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluormetil-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A20")



Datos analíticos "A20": DC:  $R_f$  = 0.12 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /6% de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.512 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.569 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 511$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.42 (dd,  $J$  = 5.2, 0.5, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 8.7, 2.6, 1 H), 7.59 (dd,  $J$  = 9.6, 5.5, 2H), 7.54 (s, 1 H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 0.9, 1 H), 6.95 (dd,  $J$  = 8.7, 0.4, 1 H), 3.94 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, ancho, 1 H + agua), 2.88 (s, 8H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 163.65, 152.25, 150.87, 149.17, 148.10, 144.65, 143.73, 136.72, 132.38, 131.72, 125.57, 125.36, 124.25, 120.98, 117.76, 116.39, 115.40, 110.26, 53.79, 52.86, 45.33, 29.79.

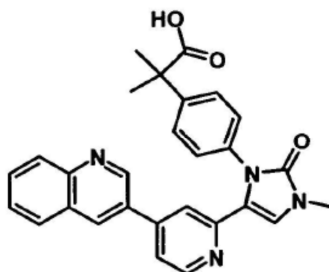
2-{4-[3-Metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazol-1-il]fenil}-isobutiramida ("A21")



Datos analíticos "A21": DC:  $R_f$  = 0.25 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /2% [MeOH + 10% de  $\text{NH}_3$ ]); p.f.: 259°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.729 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.724 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 464$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.89 (d,  $J$  = 2.3, 1H), 8.60 (d,  $J$  = 2.1, 1 H), 8.51 (d,  $J$  = 5.2, 1 H), 8.06 (d,  $J$  = 8.5, 2H), 7.83 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.9, 1.4, 1 H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (d,  $J$  = 0.9, 1 H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.32 (s, 3H), 1.47 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 177.05, 152.42, 149.51, 148.54, 148.00, 146.98, 144.84, 143.82, 133.93, 133.31, 129.98, 129.27, 128.18, 128.13, 126.87, 126.70, 126.53, 125.65, 121.32, 118.58, 117.25, 115.22, 54.36, 45.33, 29.77, 26.28.

Ácido 2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propiónico ("A22")

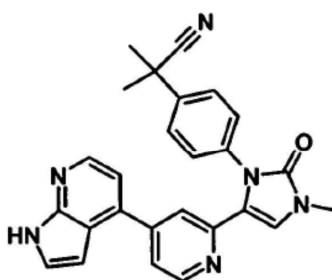


5

Datos analíticos "A22": DC:  $R_f$  = 0.31 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% de MeOH); LC-MS:  $t_R$  = 1.889 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.889 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 465$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 12.42 (s, 1 H), 8.99 (d,  $J$  = 2.3, 1 H), 8.60 (d,  $J$  = 2.1, 1 H), 8.50 (d,  $J$  = 5.1, 1 H), 8.05 (dd,  $J$  = 7.3, 5.3, 2H), 7.87 - 7.79 (m, 1 H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 4H), 7.23 (d,  $J$  = 8.6, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.50 (s, 6H);

10 RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 177.33, 152.92, 149.96, 149.08, 30 148.54, 147.52, 144.05, 134.64, 133.77, 130.44, 129.76, 128.70, 128.59, 127.32, 127.03, 126.02, 121.77, 119.09, 117.82, 115.83, 45.68, 30.26, 26.49.

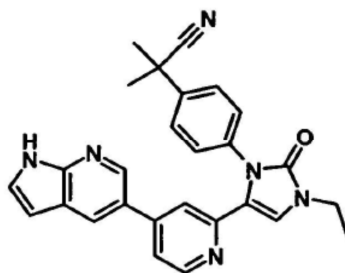
2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol-2-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A23")



15 Datos analíticos "A23": DC:  $R_f$  = 0.27 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.727 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.725 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 435$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 11.91 (s, 1 H), 8.56 (dd,  $J$  = 5.1, 0.6, 1 H), 8.25 (d,  $J$  = 4.9, 1 H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 0.7, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 4.9, 1H), 6.18 (dd,  $J$  = 3.5, 1.8, 1 H), 3.32 (s, 3H), 1.70 (s, 6H);

20 RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, OMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.88, 150.10, 149.09, 148.72, 145.92, 142.71, 140.28, 136.82, 135.80, 127.62, 127.26, 125.87, 124.54, 121.66, 120.39, 118.93, 116.65, 116.05, 113.82, 98.37, 36.42, 30.26, 28.20.

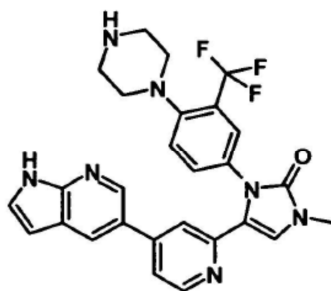
2-(4-{3-Etil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol-2-il)-piridin-5-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A24")





Datos analíticos "A24": DC:  $R_f = 0.26$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.843$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.840$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 449$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  11.72 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.12 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.92 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 6.5$ , 5.0, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.07 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 6.36 (dd,  $J = 3.4$ , 1.7, 1H), 3.59 (q,  $J = 7.2$ , 2H), 1.60 (s, 6H), 1.18 (t,  $J = 7.2$ , 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  152.29, 149.76, 148.75, 148.60, 146.23, 141.11, 140.29, 135.85, 127.79, 127.56, 126.07, 125.62, 124.79, 124.48, 122.02, 119.55, 118.83, 117.41, 114.17, 100.34, 38.05, 36.56, 28.34, 14.41.

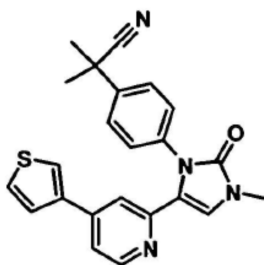
1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluormetil-fenil)-4-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A25")



Datos analíticos "A25": DC:  $R_f = 0.20$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 163°C; LC-MS:  $t_R = 1.443$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.432$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 520$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 11.86 (s, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 2H), 8.07 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.55 (ddd,  $J = 5.8$ , 5.2, 2.1, 4H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 6.46 (d,  $J = 3.4$ , 1H), 3.20 (s, ancho, 1H + agua), 3.18 (s, 3H), 2.82 (s, 8H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.78, 151.47, 149.63, 148.80, 148.47, 146.31, 141.15, 132.86, 132.25, 127.56, 126.00, 125.73, 125.35, 124.76, 121.80, 121.67, 119.54, 118.81, 117.48, 115.76, 100.21, 54.39, 45.86, 30.26.

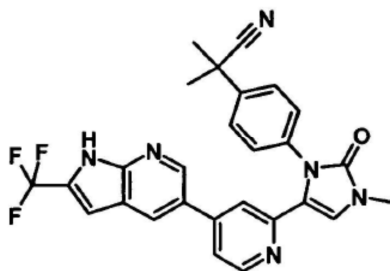
2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-thiofen-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A26")



Datos analíticos "A26": DC:  $R_f = 0.24$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 209°C; LC-MS:  $t_R = 2.018$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.0039$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 401$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 8.41 (dd,  $J = 5.2$ , 0.6, 1H), 7.91 (dd,  $J = 2.9$ , 1.3, 1H), 7.70 (dd,  $J = 5.0$ , 2.9, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.21 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 3.36 (s, 3H), 1.77 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.78, 149.84, 148.74, 141.82, 140.23, 138.54, 135.94, 127.86, 127.81, 127.37, 125.68, 125.37, 124.47, 124.05, 121.71, 118.12, 116.64, 115.53, 36.43, 30.24, 28.21.

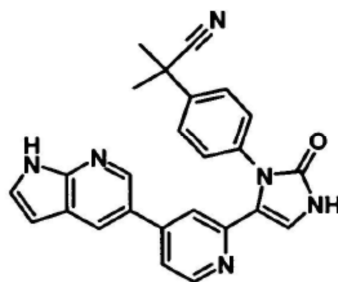
2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(2-trifluormetil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A27")



Datos analíticos "A27": DC:  $R_f = 0.23$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 2.090$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.087$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 503$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 13.15 (s, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 2H), 8.28 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (dd,  $J = 5.2, 1.6$ , 1H), 7.46 (s, 1 H), 7.33 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.24 (s, 1 H), 7.09 (d,  $J = 1.0$ , 1 H), 3.33 (s, 3H), 1.74 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 152.80, 149.84, 148.90, 148.70, 145.40, 144.75, 140.30, 135.89, 128.59, 127.76, 126.86, 126.41, 125.61, 124.47, 122.73, 121.73, 119.18, 118.93, 117.99, 117.53, 115.79, 102.31, 36.53, 30.25, 28.30.

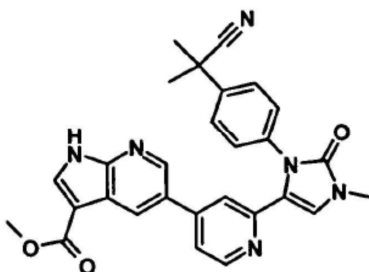
2 -Metil-2-(4-{2-oxo-5-[4-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A28")



Datos analíticos "A28": DC:  $R_f = 0.23$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.604$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.599$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 421$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 11.85 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.29 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 8.07 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 7.61 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.8$ , 3H), 7.26 (s, 1 H), 6.50 (dd,  $J = 3.3, 1.5$ , 1H), 1.74 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 153.60, 149.66, 148.89, 148.76, 146.22, 141.16, 140.01, 135.90, 127.73, 127.52, 126.08, 125.49, 124.84, 124.49, 123.37, 119.54, 118.76, 117.47, 111.77, 100.33, 36.53, 28.36.

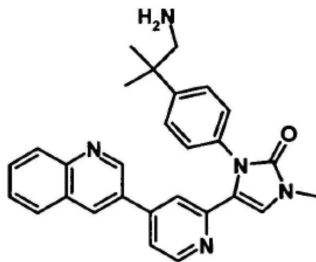
Éster metílico de ácido 5-(2-{3-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il}-piridin-4-il)-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-3-carboxílico ("A29")



Datos analíticos "A29": DC:  $R_f = 0.15$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.811$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.814$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 493$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 12.71 (s, 1 H), 8.48 - 8.43 (m, 2H), 8.30 (dd,  $J = 7.2, 2.6$ , 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.53 (dd,  $J = 5.2, 1.7$ , 1 H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 0.9$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.71 (s, 6H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] 163.95, 152.82, 149.90, 148.91, 148.73, 145.70, 142.56, 140.28, 135.88, 134.12, 127.71, 127.08, 126.61, 125.61, 124.40, 121.74, 119.08, 117.94, 117.62, 115.81, 105.70, 50.99, 36.53, 30.25, 28.27.

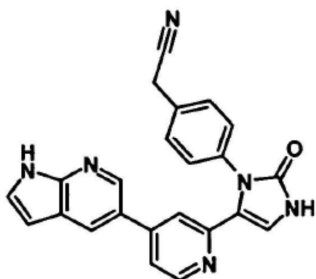
3-[4-(2-Amino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-1-metil-4-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A30")



5

Datos analíticos "A30": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  de MeOH); p.f.:  $132^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.522$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.515$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 450$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 8.62 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 8.52 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 8.28 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.34 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

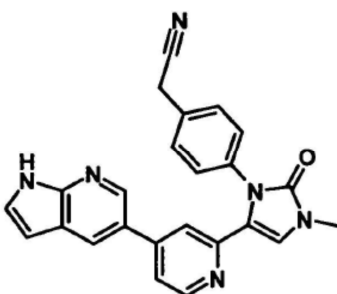
(4-{2-Oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-acetonitrilo ("A31")



10

Datos analíticos "A31": DC:  $R_t = 0.31$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $>410^\circ\text{C}$  (descomposición); LC-MS:  $t_R = 1.510$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.504$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 393$ ); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.83 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.39-8.33 (m, 1 H), 8.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.32 (s, 1 H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.54 (dd,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, 1 H), 4.09 (s, 2H).

(4-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-acetonitrilo ("A32")

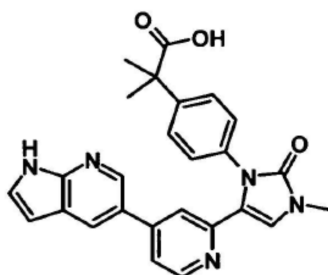


15

Datos analíticos "A32": DC:  $R_t = 0.18$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $252^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.600$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.615$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 407$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 8.40-8.32 (m, 1 H), 8.09 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.54 (ddd,  $J = 7.0, 4.2, 1.8$  Hz, 2H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.54 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 4.11 (s, 2H), 3.32 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  152.85, 149.59, 148.83, 148.78, 146.40, 141.27, 136.00, 129.83, 128.35, 127.67, 127.49, 126.16, 124.80, 121.85, 119.61, 119.08, 118.81, 117.61, 115.66, 100.47, 30.24, 22.00.

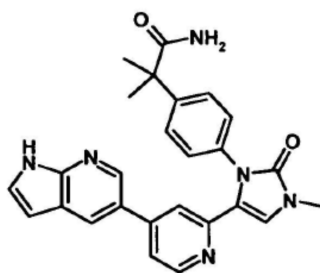
20

Ácido 2-metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propiónico ("A33")



Datos analíticos "A33": LC-MS:  $t_R$  = 1.654 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.649 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 454); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 11.84 (bs, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.50 (dd,  $J$  = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

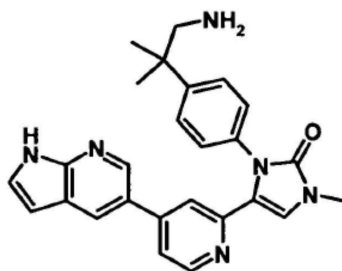
2-(4-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-isobutiramida ("A34")



Datos analíticos "A34": DC:  $R_f$  = 0.46 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /100/0 MeOH); p.f.: 299°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.549 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.544 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 453); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.44 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.50 (dd,  $J$  = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.51 (s, 6H);

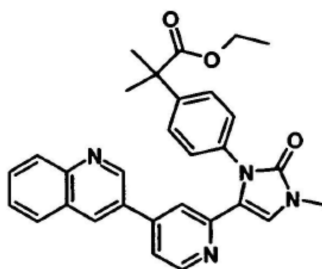
RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  176.98, 152.39, 149.33, 148.23, 148.12, 145.67, 145.01, 140.58, 133.92, 126.98, 126.64, 125.74, 125.56, 124.32, 121.49, 119.08, 118.29, 116.76, 114.90, 99.92, 45.38, 29.74, 26.37.

3-[4-(2-Amino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A35")



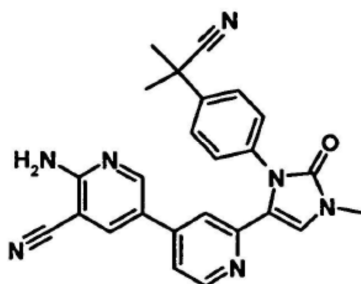
Datos analíticos "A35": DC:  $R_f$  = 0.10 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /100/0 MeOH); p.f.: 91°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.349 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.351 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 439); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 8.44 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 4H), 7.39 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.62 (bs, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

Éster etílico de ácido 2-metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propiónico ("A36")



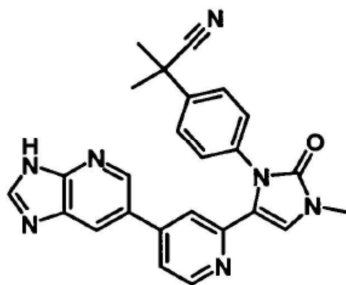
Datos analíticos "A36": DC:  $R_f = 0.15$  (Si60, EtOAc/7% de MeOH); p.f.: 158°C; LC-MS:  $t_R = 2.235$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.285$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 493$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 8.59 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H), 8.50 (dd,  $J = 5.2, 0.6$  Hz, 1 H), 8.05 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.47 (s, 1 H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 3.98 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.52 (s, 6H), 1.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  175.05, 152.41, 149.48, 148.53, 148.00, 147.04, 143.86, 143.06, 134.30, 133.25, 129.96, 129.27, 128.22, 128.06, 126.84, 126.72, 125.48, 121.28, 118.62, 117.25, 115.34, 59.85, 45.42, 29.78, 25.84, 13.26.

6-Amino-2'-{3-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il}-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo ("A37")



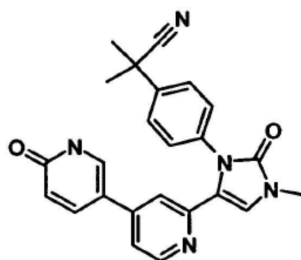
Datos analíticos "A37": DC:  $R_f = 0.10$  (Si60,  $CH_2Cl_2$ /5% de MeOH/10% de  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.627$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.625$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 436$ ); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H), 7.33 (s, 1 H), 7.26 (dd,  $J = 5.8, 2.7$  Hz, 4H), 3.31 (s, 3H), 1.71 (s, 6H).

2-(4-{5-[4-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A38")



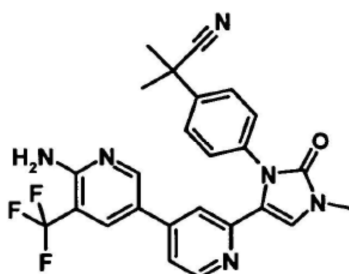
Datos analíticos "A38": DC:  $R_f = 0.17$  (Si60,  $CH_2Cl_2$ /8% de MeOH/1% de  $NH_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.494$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.491$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 436$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.14 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.44 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.38 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 8.18 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.48 (s, 1 H), 7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.27 (s, 1 H), 3.32 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

2-{4-[5-(6-Hidroxi-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A39")



Datos analíticos "A39": LC-MS:  $t_R$  = 1.427 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.418 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 412); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.04 (s, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.40 (s, 1 H), 7.36 (dd,  $J$  = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.71 (s, 6H).

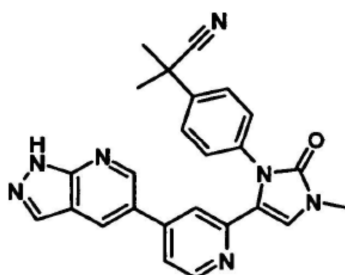
- 5 2-{4-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-y1)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A40")



Datos analíticos "A40": DC:  $R_f$  = 0.33 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /6% de MeOH/1% de  $NH_3$ ); p.f.: 195°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.900 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.908 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 479); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J$  = 5.3, 0.5 Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (dd,  $J$  = 5.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.27 (dd,  $J$  = 6.6, 2.0 Hz, 3H), 6.82 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).

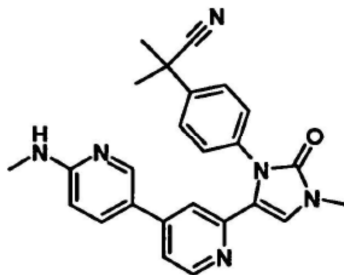
10

2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A41")



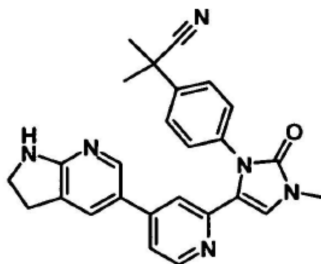
- 15 Datos analíticos "A41": DC:  $R_f$  = 0.23 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /6% de MeOH/1 % de  $NH_3$ ); p.f.: 294°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.655 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.649 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 436); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.84 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1H), 8.55 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 8.45 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.59 (ddd,  $J$  = 6.9, 5.9, 1.8 Hz, 3H), 7.48 (s, 1 H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.28 (s, 1 H), 3.32 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

2-Metil-2-{4-[3-metil-5-(6-metilamino-[3,4']bipiridinil-2'-il)-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A42")



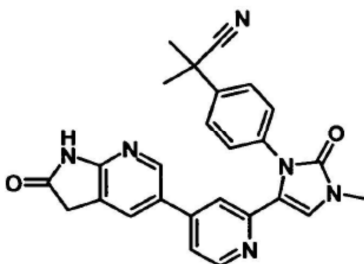
Datos analíticos "A42": DC:  $R_f = 0.24$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/6\%$  de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $191^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.362$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.359$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 425$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 6.96 (s, 1 H), 6.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 3.31 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.75 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  159.50, 152.79, 149.69, 148.29, 145.74, 144.97, 140.51, 135.84, 134.39, 127.91, 125.73, 124.46, 121.87, 119.65, 117.06, 115.55, 115.36, 107.94, 36.53, 30.23, 28.28, 27.75.

2-(4-{5-[4-(2,3-Dihidro-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-piridin-2-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A43")



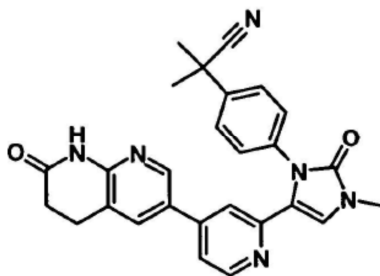
Datos analíticos "A43": DC:  $R_f = 0.12$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $247^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.388$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.386$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 437$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J = 5.3$ , 1 H), 7.77 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 (ddd,  $J = 8.6, 5.9, 1.9$ , 4H), 6.98 (d,  $J = 1.0$ , 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.52 (t,  $J = 8.5$ , 2H), 3.30 (s, 3H), 2.99 (t,  $J = 8.4$ , 2H), 1.74 (d,  $J = 6.5$ , 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  164.97, 152.28, 149.14, 147.92, 145.07, 144.28, 139.79, 135.39, 127.84, 127.25, 125.11, 123.95, 122.12, 121.40, 120.25, 116.77, 115.26, 114.95, 42.97, 36.04, 29.73, 27.85, 26.13.

2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-yl)piridin-5-il]-piridin-2-il}-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-fenil)-propionitrilo ("A44")



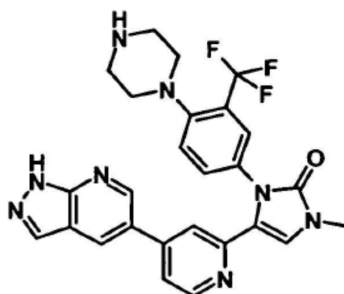
Datos analíticos "A44": DC:  $R_f = 0.28$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/6\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $263^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.563$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.574$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 451$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.24 (s, 1 H), 8.44 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 8.17 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.74 (d,  $J = 1.8$ , 1H), 7.64 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.48 (dd,  $J = 4.6, 2.0$ , 2H), 7.35 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.20 (s, 1 H), 3.64 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.78 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  175.68, 159.16, 152.79, 149.81, 148.69, 144.79, 144.60, 140.23, 135.84, 129.64, 127.67, 126.58, 125.58, 124.47, 121.69, 120.95, 118.24, 116.78, 115.79, 36.49, 35.19, 30.25, 28.30.

2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-fenil)-propionitrilo ("A45")



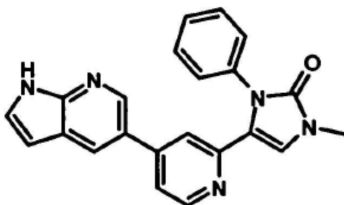
Datos analíticos "A45": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $284^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.630$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.620$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 465$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.62 (s, 1 H), 8.39 (d,  $J = 5.1$ , 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.57 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 7.47 (d,  $J = 5.1$ , 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.28 (d,  $J = 7.8$ , 3H), 3.31 (s, 3H), 2.93 (t,  $J = 7.4$ , 2H), 2.54 (t,  $J = 7.4$ , 2H), 1.71 (s, 6H).

1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-4-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A46")



Datos analíticos "A46": DC:  $R_f = 0.10$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.370$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.387$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 521$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.46 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 8.41 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.46 (dd,  $J = 8.3$ , 2.4, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.81 (s, 8H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  152.77, 151.81, 151.32, 149.64, 148.67, 147.55, 145.32, 133.68, 132.87, 132.15, 128.09, 126.04, 125.85, 125.41, 125.21, 124.65, 121.79, 121.53, 119.00, 117.80, 115.97, 114.35, 54.32, 45.82, 30.28.

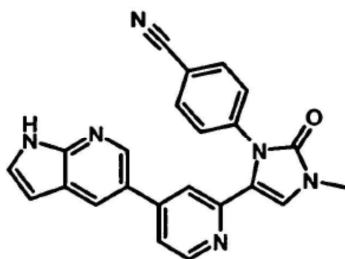
1-Metil-3-fenil-4-[4-(1H-pirrol-2-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A47")



Datos analíticos "A47": DC:  $R_f = 0.38$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH); p.f.:  $264^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.632$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.610$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 368$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1 H), 8.40 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.33 (d,  $J = 1.9$ , 1 H), 8.06 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 7.58 - 7.54 (m, 1 H), 7.51 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1 H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.29 - 7.23 (m, 3H), 6.51 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1H), 3.32 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  152.38, 149.21, 148.23, 145.70, 140.61, 136.04, 128.29, 127.02, 126.97, 126.59, 125.67, 124.28, 121.45, 119.08, 118.21, 116.91, 114.97, 99.89, 29.74.

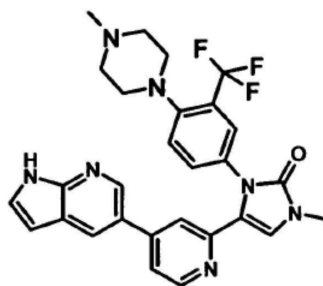
4-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol-2-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A48")





Datos analíticos "A48": DC:  $R_f$  = 0.20 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% de MeOH/; LC-MS:  $t_R$  = 1.647 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.644 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 393$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 1 H), 8.58 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 8.34 - 8.31 (m, 1 H), 8.29 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 1.0$ , 1 H), 7.60 - 7.55 (m, 3H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 6.54 (d,  $J = 3.4$ , 1H), 3.32 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  151.92, 148.87, 148.34, 148.15, 146.18, 140.87, 140.32, 132.00, 127.06, 126.95, 125.88, 124.24, 120.79, 119.13, 118.45, 118.08, 117.25, 116.31, 108.20, 99.92, 29.82.

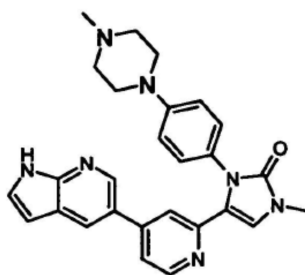
1-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A49")



Datos analíticos "A49": DC:  $R_f$  = 0.19 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /8% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 241°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.425 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.425 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 534$ ); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1 H), 8.42 - 8.37 (m, 2H), 8.08 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 7.63 - 7.52 (m, 4H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (s,

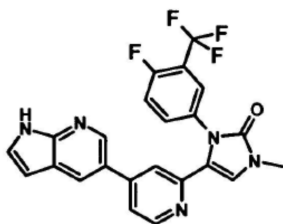
1 H), 6.46 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1 H), 3.32 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 4H), 2.41 - 2.49 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).

1-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A50")



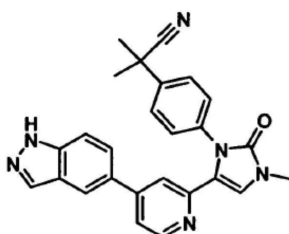
Datos analíticos "A50": DC:  $R_f$  = 0.15 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /8% de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R$  = 1.316 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.303 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 466$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.82 (s, 1 H), 8.45 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.29 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 7.88 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 7.56 - 7.53 (m, 1 H), 7.50 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 7.03 (dd,  $J = 5.1$ , 4.0, 3H), 6.48 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1 H), 3.30 (s, 3H), 3.24 - 3.19 (m, 4H), 2.50 - 2.44 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).

3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A51")



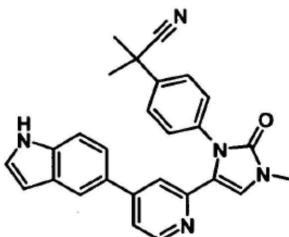
Datos analíticos "A51": DC:  $R_f$  = 0.55 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R$  = 1.982 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.981 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 454$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 1 H), 8.59 (d,  $J$  = 2.2, 1 H), 8.30 (dd,  $J$  = 5.8, 3.7, 2H), 7.72 (dd,  $J$  = 14.2, 4.0, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 5H), 6.53 (dd,  $J$  = 3.4, 1.8, 1H), 3.33 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  162.57, 148.75, 140.82, 133.39, 133.30, 127.05, 125.82, 125.33, 118.34, 117.10, 116.92, 116.70, 115.55, 99.90, 29.80.

2-(4-{5-[4-(1H-Indazol-5-yl)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A52")



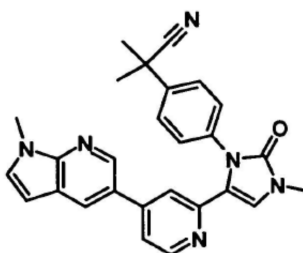
Datos analíticos "A52": DC:  $R_f$  = 0.26 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 165°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.728 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.750 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 435$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.26 (5, 1H), 8.48 - 8.43 (m, 1H), 8.16 (5, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 0.8, 1 H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.53 (dd,  $J$  = 5.2, 1.7, 1 H), 7.46 (5, 1 H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.18 (d,  $J$  = 1.0, 1 H), 3.36 (5, 3H), 1.77 (5, 6H).

2-(4-{5-[4-(1H-Indol-5-yl)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A53")



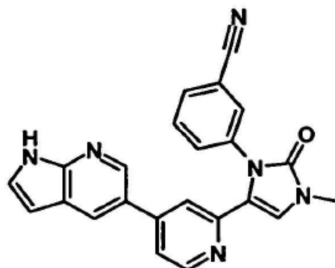
Datos analíticos "A53": DC:  $R_f$  = 0.26 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); p.f.: 238°C; LC-MS:  $t_R$  = 1.871 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.898 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 434$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.27 (5, 1 H), 8.43 - 8.38 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 6H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.5, 1.7, 2H), 6.48 (dd,  $J$  = 2.5, 1.6, 1 H), 3.33 (d,  $J$  = 6.8, 3H), 1.75 (5, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  152.33, 149.21, 148.17, 147.83, 139.92, 135.88, 135.41, 127.57, 127.38, 127.25, 126.17, 125.28, 124.04, 121.49, 119.03, 118.26, 117.85, 116.79, 114.91, 111.45, 101.19, 36.02, 29.75, 27.79.

2-Metil-2-(4-{3-metil-5-[4-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A54")



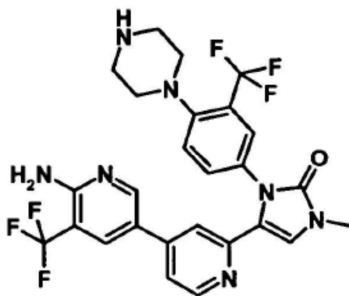
Datos analíticos "A54": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/4\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.942$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.945$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 449$ ); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.37 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 8.10 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 7.70 - 7.64 (m, 3H), 7.59 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1 H), 7.50 (d,  $J = 3.7$ , 1 H), 7.39 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.25 (d,  $J = 0.8$ , 1 H), 6.57 (d,  $J = 3.4$ , 1 H), 3.90 (d,  $J = 8.4$ , 3H), 3.38 (5, 3H), 1.81 (5, 6H).

5 3-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-benzonitrilo ("A55")



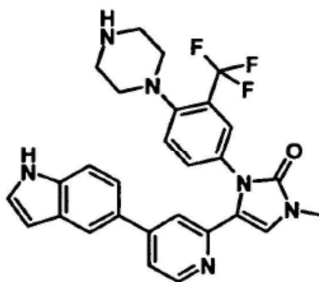
10 Datos analíticos "A55": DC:  $R_f = 0.47$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH); p.f.: 265°C; LC-MS:  $t_R = 1.672$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.683$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 393$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.89 (5, 1H), 8.61 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.35 (dd,  $J = 4.8$ , 1.1, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 0.9$ , 1 H), 7.68-7.52 (m, 5H), 6.59 (d,  $J = 3.4$ , 1 H), 3.37 (5, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  152.63, 149.27, 148.83, 148.63, 146.61, 141.33, 137.56, 132.02, 130.43, 130.32, 129.72, 127.51, 126.34, 124.73, 121.42, 119.63, 118.87, 118.20, 117.66, 116.25, 111.26, 100.44, 30.29.

4-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A56")



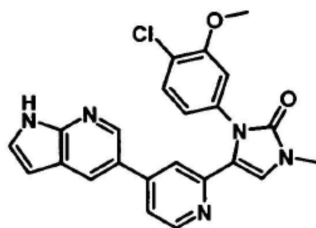
15 Datos analíticos "A56": DC:  $R_f = 0.17$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.519$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.515$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 564$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 8.31 (d,  $J = 5.3$ , 1 H), 7.98 (d,  $J = 1.9$ , 1H), 7.53 - 7.46 (m, 4H), 7.41 (dd,  $J = 8.2$ , 2.5, 2H), 6.87 (5, 2H), 3.31 (5, 3H), 2.80 (d,  $J = 8.7$ , 8H).

4-[4-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-il]-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A57")



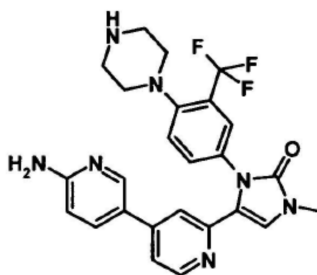
20 Datos analíticos "A57": DC:  $R_f = 0.20$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.474$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.510$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 519$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.26 (5, 1 H), 8.37 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 7.51 - 7.38 (m, 5H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.46 - 6.41 (m, 1 H), 3.32 (5, 3H), 3.25 (5, ancho, 4H), 2.83 (5, ancho, 4H).

3-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A58")



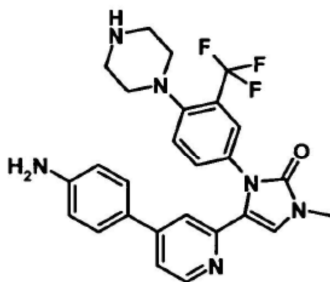
Datos analíticos "A58": DC:  $R_f = 0.18$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); p.f.:  $223^\circ\text{C}$ ; LC-MS:  $t_R = 1.787$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.815$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 432$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.92 (s, 1 H), 8.51 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 8.45 (d,  $J = 5.3$ , 1 H), 8.15 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.52 (t,  $J = 4.2$ , 2H), 7.48 (d,  $J = 0.9$ , 1 H), 7.15 (d,  $J = 2.3$ , 1 H), 6.86 (dd,  $J = 8.4$ , 2.3, 1 H), 6.55 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1 H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  153.92, 152.16, 149.12, 148.29, 148.18, 145.81, 140.70, 136.05, 128.99, 127.07, 125.70, 124.28, 121.37, 119.87, 119.12, 119.05, 118.27, 117.06, 115.07, 111.92, 99.89, 55.76, 29.75.

4-(6-Amino-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A59")



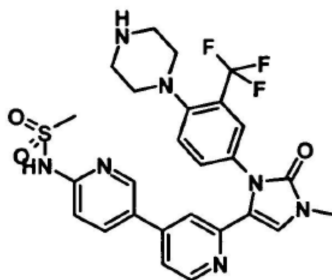
Datos analíticos "A59": DC:  $R_f = 0.10$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.128$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.164$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 496$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.31- 8.27 (m, 1H), 8.17 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.47 -7.41 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 5.3, 1.7$ , 1H), 7.17 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 6.46 (d,  $J = 8.7$ , 1 H), 6.34 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.82 (d,  $J = 3.7$ , 8H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  160.42, 152.75, 151.39, 149.50, 148.39, 146.43, 145.21, 134.76, 132.88, 132.17, 125.78, 125.26, 124.71, 121.72, 120.06, 117.11, 115.71, 115.54, 107.75, 54.41, 45.88, 30.24.

4-[4-(4-Amino-fenil)-piridin-2-il]-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A60")



Datos analíticos "A60": DC:  $R_f = 0.12$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.329$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.333$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 495$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.28 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J = 8.6$ , 2.4, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 5.3$ , 1.7, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 7.01 (d,  $J = 1.0$ , 1 H), 6.56 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 5.52 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.84 (d,  $J = 4.6$ , 8H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  152.76, 151.47, 150.32, 149.50, 148.14, 147.33, 132.92, 132.35, 127.15, 125.95, 125.40, 124.88, 123.13, 121.89, 117.21, 115.75, 115.30, 113.80, 54.33, 45.82, 30.22.

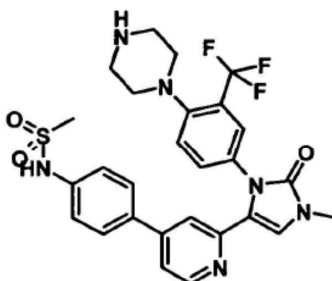
N-{2'-[1-Metil-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-[3,4']bipiridinil-6-il}-metanosulfonamida ("A61 ")



5

Datos analíticos "A61": DC:  $R_f = 0.08$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/15\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.358$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.387$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 574$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J = 5.3$ , 1 H), 8.31 (d,  $J = 2.3$ , 1 H), 7.91 (dd,  $J = 8.7$ , 2.5, 1 H), 7.58 (dd,  $J = 7.5$ , 5.6, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.7$ , 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.98 (d,  $J = 5.3$ , 4H), 2.91 (t,  $J = 8.3$ , 4H).

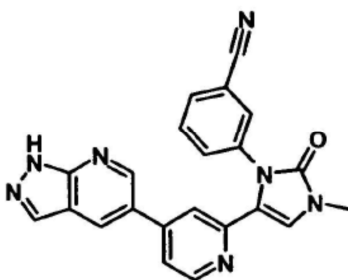
N-(4-{2-[1-metil-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-piridin-4-il}-fenil)-metanosulfonamida ("A62")



10

Datos analíticos "A62": DC:  $R_f = 0.20$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/12\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.433$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.499$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 573$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.39 (dd,  $J = 5.2$ , 0.5, 1 H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 5H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 0.8$ , 1 H), 3.31 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.86 (s, ancho, 4H), 2.84 (s, ancho, 4H).

3-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A63")



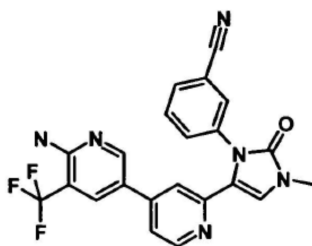
15

Datos analíticos "A63": DC:  $R_f = 0.13$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/ $10\%$  de  $\text{NH}_3$ );

LC-MS:  $t_R = 1.624$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.669$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 394$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.86 (s, 1 H), 8.90 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.63 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 8.34 - 8.31 (m, 1 H), 8.26 (d,  $J = 1.2$ , 1 H), 7.84 (d,  $J = 1.0$ , 1 H), 7.81 - 7.78 (m, 1 H), 7.76 (t,  $J = 1.6$ , 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.51 (ddd,  $J = 8.1$ , 2.1, 1.2, 1 H), 3.33 (s, 3H).

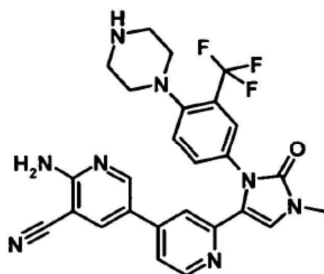
20

3-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-benzonitrilo ("A64")



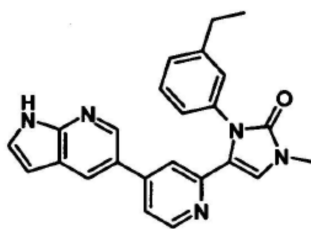
Datos analíticos "A64": DC:  $R_f = 0.22$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/ $10\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.764$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.771$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 437$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 8.26 (d,  $J = 5.3$ , 1 H), 8.01 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 7.81 - 7.77 (m, 1 H), 7.75 (t,  $J = 1.6$ , 1 H), 7.60 (dd,  $J = 4.4$ , 3.4, 2H), 7.56 (d,  $J = 5.8$ , 1 H), 7.49 (ddd,  $J = 4.8$ , 2.5, 1.1, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.31 (d,  $J = 8.2$ , 3H).

6-Amino-2'-[1-metil-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo ("A65")



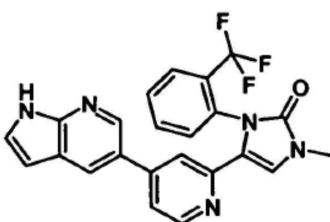
Datos analíticos "A65": DC:  $R_f = 0.12$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.336$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.348$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 521$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 2.5$ , 1H), 8.29 (d,  $J = 5.7$ , 1H), 8.22 (d,  $J = 2.5$ , 1 H), 7.45 (qt,  $J = 8.7, 4.4$ , 6H), 7.28 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.81 (s, 8H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  159.97, 152.75, 151.45, 151.17, 149.44, 148.70, 143.34, 140.06, 132.83, 131.92, 125.55, 125.42, 124.45, 121.49, 120.52, 117.40, 116.49, 116.14, 115.91, 89.42, 54.37, 45.84, 30.26.

3-(3-Etil-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrol-2-il)-piridin-5-il]-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A66")



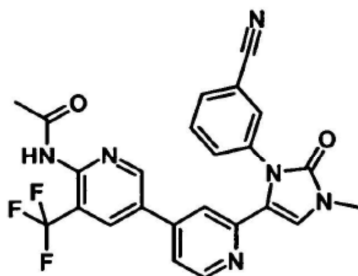
Datos analíticos "A66": LC-MS:  $t_R = 1.748$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.758$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 396$ ); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.87 (s, 1 H), 8.49 (dd,  $J = 5.2$ , 0.5, 1 H), 8.32 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 8.01 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 7.8$ , 1H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.54 (d,  $J = 3.3$ , 1 H), 3.37 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.5$ , 2H), 1.16 (t,  $J = 7.6$ , 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  149.79, 141.04, 128-82, 127.52, 127.06, 126.76, 126.02, 124.93, 118.56, 117.20, 115.26, 100.30, 30.21, 27.88, 15.55.

1-Metil-4-[4-(1H-pirrol-2-il)-piridin-5-il]-piridin-2-il]-3-(2-trifluorometilfenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A67")



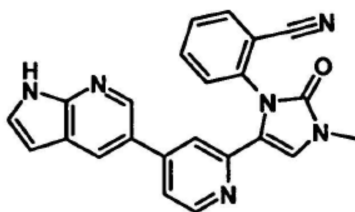
Datos analíticos "A67": LC-MS:  $t_R = 1.779$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.776$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 436$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (s, 1 H), 8.50 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 8.26 - 8.21 (m, 2H), 7.94 (d,  $J = 7.8$ , 1 H), 7.87 (t,  $J = 7.2$ , 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.61 (t,  $J = 6.2$ , 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J = 5.2$ , 1.6, 1 H), 6.59 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 3.38 (s, 3H).

- 5 N-{2'-[3-(3-Ciano-fenil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-6-il}-acetamida ("A68")



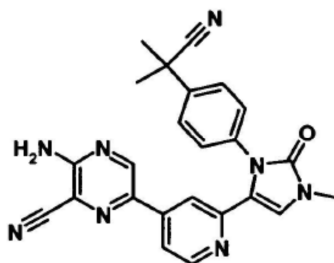
- 10 Datos analíticos "A68": DC:  $R_f = 0.29$  (Si60,  $CH_2Cl_2$ /10% de MeOH); LC-MS:  $t_R = 1.560$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.560$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 479$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.36 (s, 1H), 9.11 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.48 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 8.37 (d,  $J = 5.2$ , 1H), 7.86 (d,  $J = 0.8$ , 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.76 (t,  $J = 1.6$ , 1H), 7.67 (dd,  $J = 5.2, 1.7$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 2.8$ , 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

2 -{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihid oimidazol-1-il}-benzonitrilo ("A69")



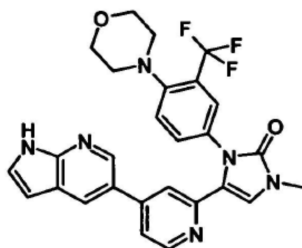
- 15 Datos analíticos "A69": LC-MS:  $t_R = 1.652$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.649$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 393$ ); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 8.31 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 8.18 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 7.95 (dd,  $J = 7.7$ , 1.2, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.58 (dt,  $J = 5.8$ , 5.3, 2H), 7.49 (dd,  $J = 5.2, 1.6$ , 1H), 7.42 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 6.54 (dd,  $J = 3.3, 1.7$ , 1H), 3.35 (s, 3H).

3-Amino-6-(2-{3-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il}-piridin-4-il)-pirazine-2-carbonitrilo ("A70")



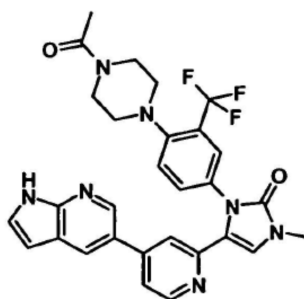
- 20 Datos analíticos "A70": DC:  $R_f = 0.24$  (Si60,  $CH_2Cl_2$ /5% de MeOH/10% de  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.739$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.742$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 437$ ); RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.65 (dd,  $J = 5.2$ , 1.6, 1 H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.43 (s, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.71 (s, 6H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  156.51, 152.83, 149.80, 148.94, 145.37, 142.46, 139.96, 137.48, 135.85, 127.46, 125.43, 124.45, 121.65, 116.73, 115.86, 115.54, 115.42, 110.70, 36.41, 30.24, 28.27.

- 25 1-Metil-3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A71")



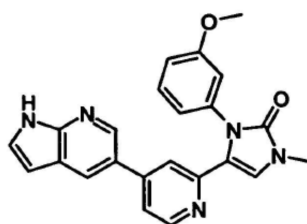
Datos analíticos "A71": DC:  $R_f = 0.29$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.891$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.886$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 521$ ); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.83 (s, 1 H), 8.39 - 8.37 (m, 2H), 8.12 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 7.63 (d,  $J = 8.6$ , 1 H), 7.60 (d,  $J = 2.4$ , 1 H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 0.8$ , 1 H), 6.48 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1 H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 4H).

3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A72")



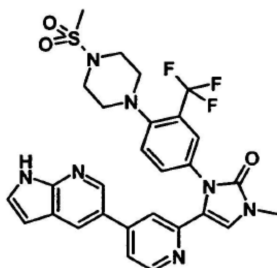
Datos analíticos "A72": DC:  $R_f = 0.19$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/1% de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.772$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.766$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 562$ ).

3-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A73")



Datos analíticos "A73": DC:  $R_f = 0.16$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/10% de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.609$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.607$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 398$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.82 (s, 1 H), 8.42 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.33 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 8.05 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (t,  $J = 8.1$ , 1 H), 7.25 (d,  $J = 1.0$ , 1 H), 7.02 - 6.98 (m, 1 H), 6.88 (t,  $J = 2.2$ , 1 H), 6.82 - 6.77 (m, 1 H), 6.50 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1 H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).

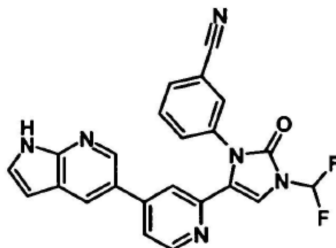
3-[4-(4-Metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A74")





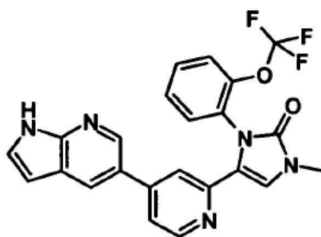
Datos analíticos "A74": DC:  $R_f = 0.17$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.886$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.884$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 598$ ); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.85 (s, 1 H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 8.15 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 7.69 (d,  $J = 8.6$ , 1 H), 7.60 (d,  $J = 2.4$ , 1 H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1 H), 6.48 (dd,  $J = 3.3, 1.6$ , 1 H), 3.32 (s, 3H), 3.27 - 3.24 (m, 4H), 3.02 - 2.98 (m, 4H), 2.96 (s, 3H).

5 3-{3-Difluorometil-2-oxo-5-[4-(1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A75")



Datos analíticos "A75": DC:  $R_f = 0.32$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de MeOH/ $10\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.971$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.967$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 429$ ).

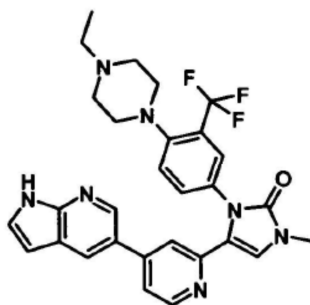
1-Metil-4-[4-(1 H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-(2-trifluorometoxifenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A76")



10

Datos analíticos "A76": LC-MS:  $t_R = 1.823$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.822$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 452$ ); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_7$ )  $\delta$  11.82 (s, 1 H), 8.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 4H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 6.53 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1 H), 3.32 (s, 3H).

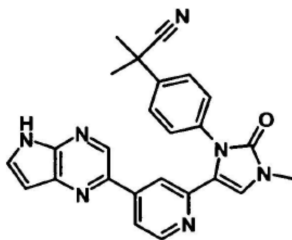
15 3-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1Hpirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A77")



20

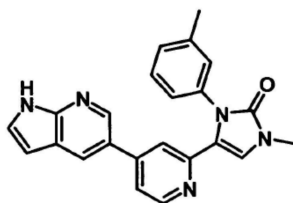
Datos analíticos "A77": DC:  $R_f = 0.33$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  de MeOH/ $1\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.505$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.499$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 548$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.93 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.18 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.65 (dd,  $J = 5.5, 3.0$  Hz, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 4H), 7.45 (s, 1 H), 6.53 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1 H), 3.57 - 3.37 (m, ancho, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (s, ancho, 4H), 2.81 (m, ancho, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A78")



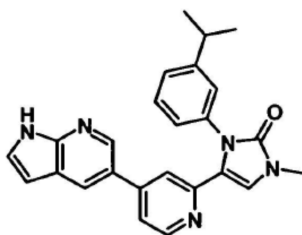
5 Datos analíticos "A78": LC-MS:  $t_R$  = 1.690 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.687 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 436); RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J$  = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.86 (dd,  $J$  = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.67 (dd,  $J$  = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.71 (s, 7H); RMN  $^{13}C$  (DEPT, 75 MHz, DMSO)  $\delta$  148.68, 133.60, 131.84, 126.56, 124.43, 117.03, 115.64, 114.62, 99.69, 29.15, 27.24.

1-Metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-m-tolil-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A79")



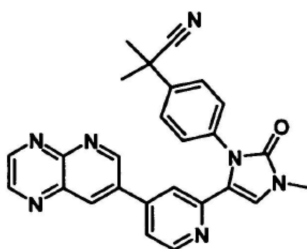
10 Datos analíticos "A79": LC-MS:  $t_R$  = 1.663 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.658 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 382); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.42 (dd,  $J$  = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J$  = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.01 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

15 3-(3-Isopropil-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A80")



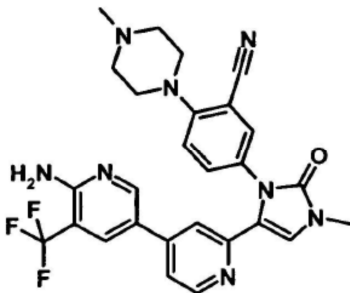
20 Datos analíticos "A80": LC-MS:  $t_R$  = 1.847 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.844 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 410); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.85 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J$  = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.02 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J$  = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.88 (dq,  $J$  = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-pirido[2,3-b]pirazin-7-il-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A81")



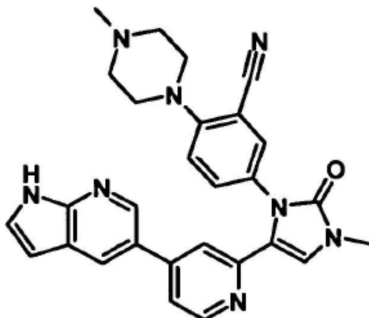
Datos analíticos "A81": LC-MS:  $t_R = 1.652$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.652$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 448$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.32 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 9.17 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 9.13 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.71 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 7.79 (dd,  $J = 5.2, 1.7$  Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

- 5 5-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo ("A82")



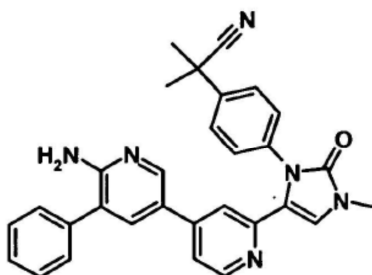
- 10 Datos analíticos "A82": DC:  $R_f = 0.18$  (Si60,  $CH_2Cl_2/8\%$  de MeOH/1 % de  $NH_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.400$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.388$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 535$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H), 8.32 - 8.29 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.98 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1 H), 7.15 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1 H), 6.85 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21 - 3.15 (m, 4H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).

5-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il]-piridin-2-il}-2,3-dihidroimidazol-1-il}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo ("A83")



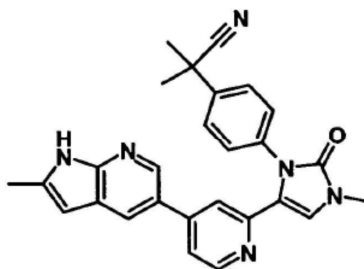
- 15 Datos analíticos "A83": DC:  $R_f = 0.16$  (Si60,  $CH_2Cl_2/8\%$  de MeOH/1 % de  $NH_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.365$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.351$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 491$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 1 H), 8.49 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 8.37 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1 H), 8.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.44 - 7.40 (m, 1 H), 7.19 (dd,  $J = 11.0, 5.6$  Hz, 1 H), 6.52 (dd,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, 1 H), 3.31 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 2.59 (s, ancho, 4H), 2.34 - 2.27 (s, 3H).

- 20 2-{4-[5-(6-Amino-5-fenil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A84")



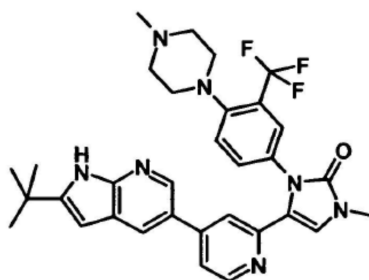
Datos analíticos "A84": DC:  $R_f = 0.21$  (Si60,  $CH_2Cl_2/10\%$  EtOH); LC-MS:  $t_R = 1.611$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.606$  min. (TIC, con  $[MH]^+ = 487$ ); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 8.16 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 7.54 - 7.39 (m, 11 H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).

2-Metil-2-(4-{3-metil-5-[4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A85")



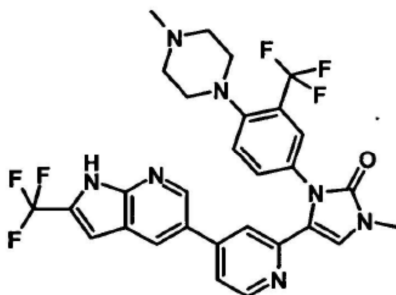
5 Datos analíticos "A85": DC:  $R_f$  = 0.35 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /10% EtOH); LC-MS:  $t_R$  = 1.795 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.791 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 449$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.67 (s, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (dd,  $J$  = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J$  = 1.9, 1.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

4-[4-(2-ter.-Butil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A86")



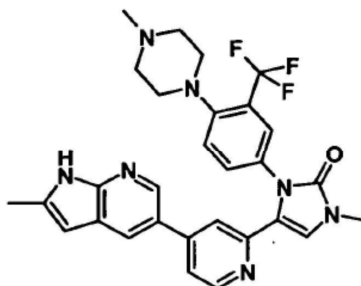
10 Datos analíticos "A86": DC:  $R_f$  = 0.34 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /10% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.762 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.755 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 590$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.72 (s, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.19 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 6.14 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.90 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 2.47 (s, ancho, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

15 1-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(2-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A87")



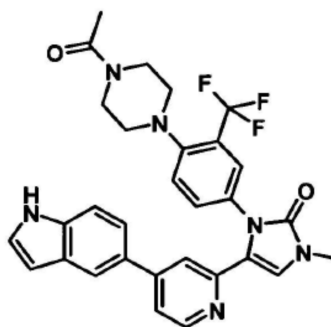
20 Datos analíticos "A87": DC:  $R_f$  = 0.27 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /8% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.673 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.668 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 602$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J$  = 5.2, 0.5 Hz, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.89 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 2.48 (s, ancho, 4H), 2.25 (s, 3H).

1-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(2-metil-1H-pirrol-2-il)-piridin-5-il]-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A88")



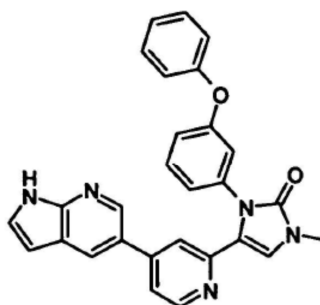
5 Datos analíticos "A88": DC:  $R_f = 0.10$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.509$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.503$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 548$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.70 (s, 1 H), 8.39 - 8.30 (m, 1 H), 8.28 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.95 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.17 (dd,  $J = 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.96 (s, ancho, 4H), 2.67 (s, ancho, 4H), 2.42 (s, 6H).

3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(1H-indol-5-il)piridin-2-il]-1-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A89")



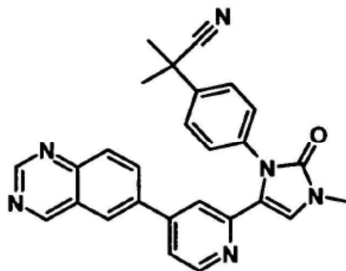
10 Datos analíticos "A89": DC:  $R_f = 0.38$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.873$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.889$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 541$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.25 (s, ancho, 1 H), 8.36 (d,  $J = 5.3$ , 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.62 (d,  $J = 2.1$ , 2H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.42 (s, 2H), 7.25 (d,  $J = 1.6$ , 2H), 6.47 - 6.42 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.95 - 2.79 (m, 4H), 2.04 (s, 3H).

15 1-Metil-3-(3-fenoxi-fenil)-4-[4-(1H-pirrol-2-il)-piridin-5-il]-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A90")



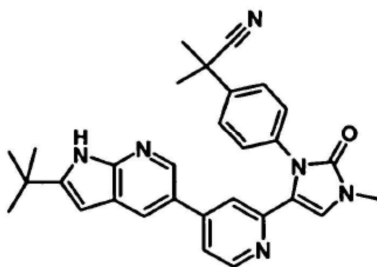
20 Datos analíticos "A90": DC:  $R_f = 0.35$  (Si60, EtOH/EtOAc 1 :1); LC-MS:  $t_R = 1.955$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.955$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 460$ ); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 1 H), 8.45 (dd,  $J = 4.8, 4.0$ , 2H), 8.20 (d,  $J = 2.0$ , 1 H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 18.3, 10.2$ , 2H), 7.38 (d,  $J = 0.9$ , 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 6.89 (dd,  $J = 8.6, 0.9$ , 2H), 6.79 (t,  $J = 2.1$ , 1 H), 6.53 (dd,  $J = 3.4, 1.8$ , 1 H), 3.30 (s, 3H).

2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-quinazolin-6-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A91")



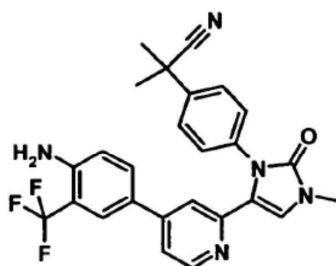
Datos analíticos "A91": DC:  $R_f = 0.60$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/15\%$  de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R = 1.763$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.749$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 447$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.64 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.6$ , 3H), 7.49 (s, 1 H), 7.48 - 7.44 (m, 1 H), 7.32 (d,  $J = 8.6$ , 2H), 3.33 (s, 3H), 1.71 (s, 6H).

2-(4-{5-[4-(2-ter-Butil-1H-pirrol-2-il)-piridin-5-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A92")



Datos analíticos "A92": LC-MS:  $t_R = 2.161$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.172$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 491$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.71 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 5.7$ , 1H), 8.12 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 0.9$ , 1 H), 6.18 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 3.32 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.36 (s, 9H).

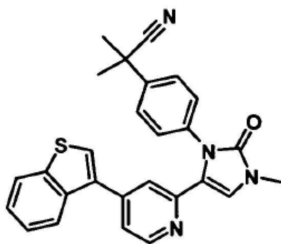
2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A93")



Datos analíticos "A93": DC:  $R_f = 0.24$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$  de  $\text{MeOH}/10\%$  de  $\text{NH}_3$ );

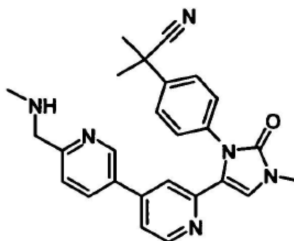
LC-MS:  $t_R = 2.000$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.994$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 478$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 5.3$ , 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (d,  $J = 1.9$ , 1 H), 7.39 (dd,  $J = 7.7$ , 6.0, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1 H), 6.88 (d,  $J = 8.7$ , 1 H), 5.99 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A94")



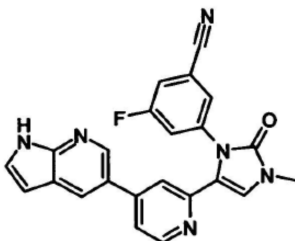
5 Datos analíticos "A94": DC:  $R_f$  = 0.58 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /10% de MeOH/10% de  $\text{NH}_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 2.338 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 2.362 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 451$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.51 (dd,  $J$  = 5.1, 0.7, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 3H), 7.49 - 7.39 (m, 4H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 0.7, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

2-Metil-2-{4-[3-metil-5-(6-metilaminometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A95")



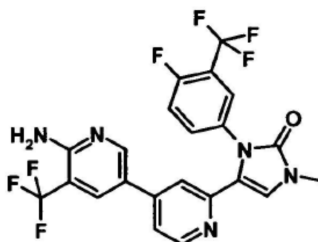
10 Datos analíticos "A95": LC-MS:  $t_R$  = 1.284 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.285 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 439$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J$  = 1.9, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 5.3, 1H), 7.85 (dd,  $J$  = 8.1, 2.4, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).

3-Fluoro-5-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A96")



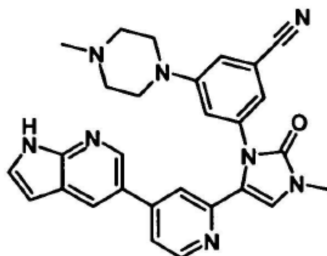
15 Datos analíticos "A96": DC:  $R_f$  = 0.15 (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /5% de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R$  = 1.710 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.765 min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 411$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 2.2, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 2.1, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 5.3, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (dd,  $J$  = 5.3, 1.8, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 6.57 (dd,  $J$  = 3.4, 1.8, 1H), 3.35- 3.28 (m, 3H).

20 4-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A97")



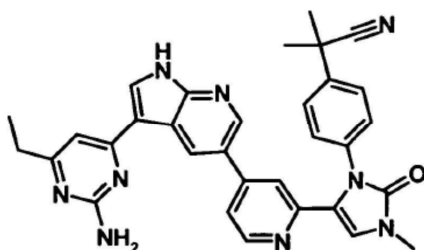
Datos analíticos "A97": DC:  $R_f = 0.37$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 2.075$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 2.072$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 498$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 8.30 - 8.27 (m, 1 H), 7.98 (d,  $J = 2.1$ , 1H), 7.66 (d,  $J = 7.2$ , 1H), 7.61-7.48 (m, 5H), 6.86 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).

5 3-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo ("A98")



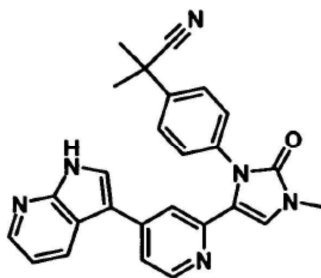
10 Datos analíticos "A98": DC:  $R_f = 0.36$  (Si60,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/8\%$  de MeOH/1 % de  $\text{NH}_3$ ); LCMS:  $t_R = 1.382$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.376$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 491$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.86 (s, 1 H), 8.49 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 8.40 (d,  $J = 5.2$ , 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.18 (d,  $J = 2.1$ , 1 H), 7.59 - 7.55 (m, 1 H), 7.50 (d,  $J = 1.7$ , 2H), 7.37 (dd,  $J = 2.3$ , 1.3, 1 H), 7.09 (dt,  $J = 2.9$ , 1.7, 2H), 6.54 (dd,  $J = 3.4$ , 1.8, 1 H), 3.32 (s, 3H), 3.20 - 3.13 (m, 4H), 2.38 - 2.31 (m, 4H), 2.16 (s, 3H).

2-[4-(5-{4-[3-(2-Amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-5-il]piridin-2-il}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il)-fenil]-2-metilpropionitrilo ("A99")



15 Datos analíticos "A99": LC-MS:  $t_R = 1.413$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.418$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 556$ ); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.35 (s, 1H), 9.13 (d,  $J = 2.3$ , 1 H), 8.44 (d,  $J = 5.1$ , 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.24 (d,  $J = 2.2$ , 1 H), 7.62 (dd,  $J = 5.2$ , 1.7, 1 H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.48 (s, 1 H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.53 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (q,  $J = 7.6$ , 2H), 1.66 (s, 6H), 1.23 (t,  $J = 7.6$ , 3H).

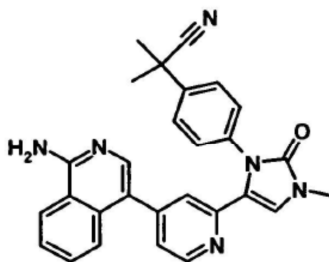
20 2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A100")



25 Datos analíticos "A100": LC-MS:  $t_R = 1.475$  min (UV = 220 nm),  $t_R = 1.469$  min. (TIC, con  $[\text{MH}]^+ = 435$ ); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.38 - 8.34 (m, 1 H), 8.27 (dd,  $J = 4.6$ , 1.5, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.68 (dd,  $J = 8.0$ , 1.5, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.51 (dd,  $J = 5.3$ , 1.7, 1 H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.21 (d,  $J = 0.9$ , 1 H), 7.10 (dd,  $J = 8.0$ , 4.7, 1 H), 3.31 (s, 3H), 1.64 (s, 6H).

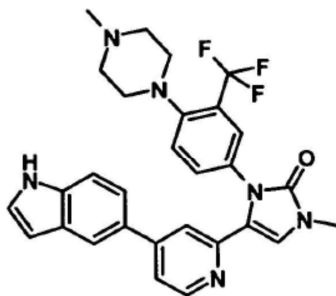


2-(4-{5-[4-(1-Amino-isoquinolin-4-il)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A101")



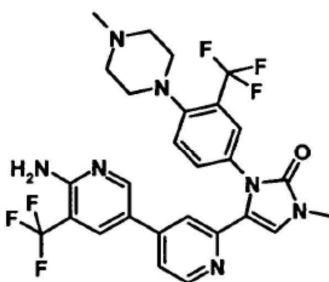
5 Datos analíticos "A101": LC-MS:  $t_R$  = 1.431 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.428 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 461); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J$  = 5.0, 1 H), 8.26 (d,  $J$  = 8.3, 1 H), 7.65 - 7.51 (m, 6H), 7.40 (s, 1 H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (dd,  $J$  = 5.0, 1.6, 1 H), 7.08 (s, 2H), 6.91 (s, 1 H), 3.30 (s, 4H), 1.65 (s, 6H).

4-[4-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-il]-1-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A102")



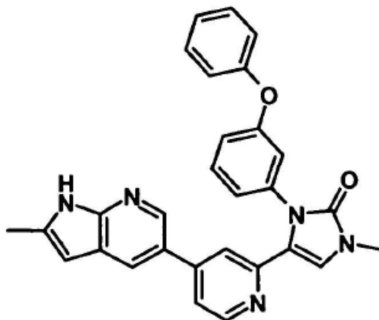
10 Datos analíticos "A102": DC:  $R_f$  = 0.42 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /8% de MeOH/1% de  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.472 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.467 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 533); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.29 (s, 1 H), 8.37 (d,  $J$  = 5.2, 1 H), 7.67 (d,  $J$  = 1.1, 1 H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.43 (dd,  $J$  = 5.4, 2.7, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.46 - 6.42 (m, 1 H), 3.32 (s, 4H), 2.94 (t,  $J$  = 4.6, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 2.32 (s, 4H), 2.28 - 2.25 (m, 1 H), 2.21 (d,  $J$  = 1.8, 2H).

15 4-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-metil-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A103")



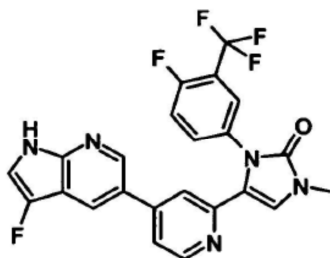
Datos analíticos "A103": DC:  $R_f$  = 0.21 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /8% de MeOH/1 % de  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.494 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.492 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 578).

1-Metil-4-[4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-(3-fenoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A104")



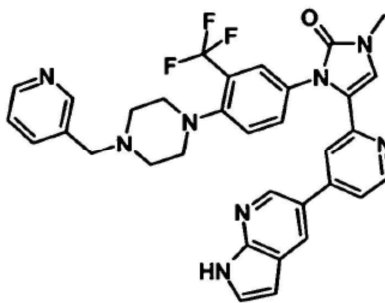
Datos analíticos "A104": LC-MS:  $t_R$  = 1.956 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.956 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 474); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.69 (s, 1 H), 8.43 (d,  $J$  = 5.1, 1 H), 8.30 (d,  $J$  = 2.2, 1 H), 8.01 (d,  $J$  = 2.1, 1 H), 7.57 (dd,  $J$  = 5.2, 1.7, 1 H), 7.48 (t,  $J$  = 8.1, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.32 (d,  $J$  = 1.0, 1 H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.06 (dddd,  $J$  = 15.5, 8.3, 2.1, 0.8, 3H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 6.76 (t,  $J$  = 2.2, 1 H), 6.25 - 6.20 (m, 1 H), 3.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

4-[4-(3-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A105")



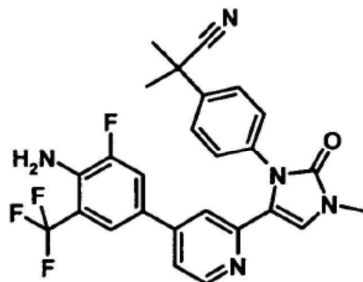
Datos analíticos "A105": DC:  $R_f$  = 0.15 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /8% de MeOH/1 % de  $NH_3$ ); p.f.: 268°C; LC-MS:  $t_R$  = 2.051 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 2.074 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 472); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.71 (s, 1 H), 8.66 (d,  $J$  = 2.2, 1 H), 8.36 (d,  $J$  = 2.1, 1 H), 8.32 (d,  $J$  = 5.3, 1 H), 7.79 (d,  $J$  = 0.9, 1 H), 7.69 (d,  $J$  = 6.9, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.60 (dd,  $J$  = 5.2, 1.7, 1 H), 7.57 - 7.54 (m, 3H), 3.34 (s, 3H).

1-Metil-3-[4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A106")



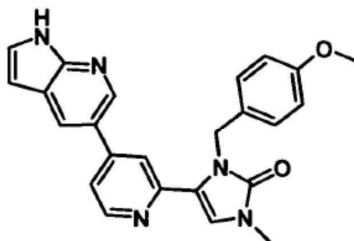
Datos analíticos "A106": DC:  $R_f$  = 0.28 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /8% de MeOH/1% de  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.477 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.473 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 611); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.83 (s, 1 H), 8.54 (t,  $J$  = 3.1, 1 H), 8.49 (dd,  $J$  = 4.8, 1.6, 1H), 8.39 (t,  $J$  = 4.1, 2H), 8.10 (d,  $J$  = 2.2, 1H), 7.76 (dt,  $J$  = 7.8, 1.8, 1 H), 7.62 (d,  $J$  = 8.6, 1 H), 7.58 (d,  $J$  = 2.5, 1 H), 7.55 (dd,  $J$  = 5.5, 2.4, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J$  = 7.7, 4.8, 1 H), 7.34 (d,  $J$  = 0.9, 1 H), 6.47 (d,  $J$  = 3.4, 1 H), 3.59 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.93 - 2.90 (m, 4H), 2.54 (s, ancho, 4H).

2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A107")



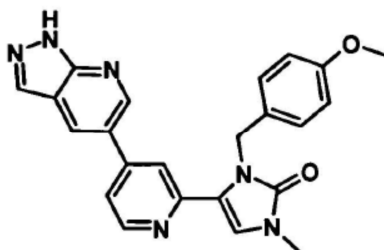
Datos analíticos "A107": LC-MS:  $t_R$  = 2.117 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 2.117 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 496); RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J$  = 5.2, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 5H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (d,  $J$  = 1.0, 1 H), 6.06 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).

3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A108")



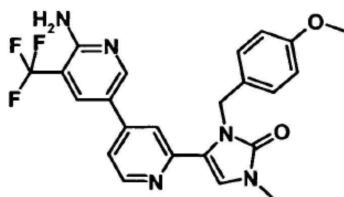
Datos analíticos "A108": DC:  $R_f$  = 0.33 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /5% de  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.933 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.978 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 412); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.86 (s, 1 H), 8.68 (d,  $J$  = 2.2, 1 H), 8.56 (d,  $J$  = 5.3, 1 H), 8.40 (d,  $J$  = 2.1, 1 H), 7.92 (d,  $J$  = 0.9, 1 H), 7.60 (dd,  $J$  = 5.3, 1.7, 1 H), 7.57 - 7.55 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.11 (d,  $J$  = 8.7, 2H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 6.54 (dd,  $J$  = 3.4, 1.8, 1 H), 5.42 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.28 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  157.62, 153.14, 149.54, 148.66, 148.32, 146.20, 140.98, 130.46, 127.92, 126.96, 125.97, 124.22, 120.55, 119.13, 118.19, 116.30, 114.11, 113.09, 99.96, 54.42, 43.87, 29.63.

3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-4-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A109")



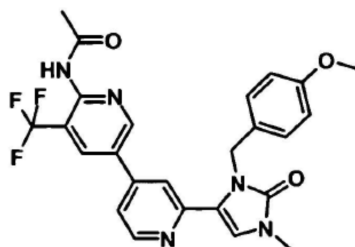
Datos analíticos "A109": DC:  $R_f$  = 0.15 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /5% de MeOH/10% de  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.682 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.704 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 413); RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.84 (s, 1H), 8.99 (d,  $J$  = 2.2, 1H), 8.67 (d,  $J$  = 2.0, 1 H), 8.59 (d,  $J$  = 5.3, 1 H), 8.25 (d,  $J$  = 1.2, 1 H), 7.97 (d,  $J$  = 0.9, 1 H), 7.62 (dd,  $J$  = 5.3, 1.7, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.12 (d,  $J$  = 8.7, 2H), 6.84 - 6.73 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.29 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  158.12, 153.64, 151.80, 150.14, 149.24, 147.88, 145.63, 133.94, 130.95, 128.43, 126.04, 120.94, 118.80, 117.06, 114.78, 114.45, 113.58, 54.91, 44.40, 30.13.

4-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A110")



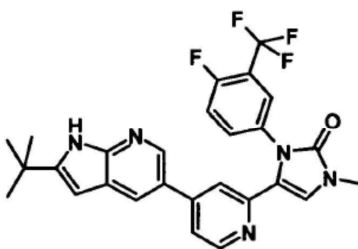
Datos analíticos "A110": LC-MS:  $t_R$  = 1.973 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 2.027 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 456); RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J$  = 2.0, 1 H), 8.51 (d,  $J$  = 5.4, 1 H), 8.16 (d,  $J$  = 2.0, 1 H), 7.83 (d,  $J$  = 0.9, 1 H), 7.53 (dd,  $J$  = 5.3, 1.7, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.08 (d,  $J$  = 8.7, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.78 (d,  $J$  = 2.1, 1 H), 6.75 (d,  $J$  = 2.0, 1 H), 5.39 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

N-{2'-[3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-6-il}-acetamida ("A 111")



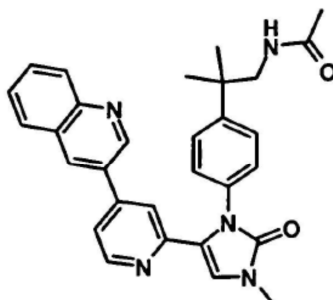
Datos analíticos "A111": DC:  $R_f$  = 0.26 (Si60, EtOAc/10% de MeOH/5% de  $NH_3$ ); LC-MS:  $t_R$  = 1.795 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 1.799 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 498); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.35 (s, 1H), 9.18 (d,  $J$  = 2.1, 1H), 8.63 (d,  $J$  = 5.3, 1H), 8.60 (d,  $J$  = 2.2, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 0.8, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 5.3, 1.7, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 8.7, 2H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

4-[4-(2-tert-Butil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluoro-fenil]-1-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A112")

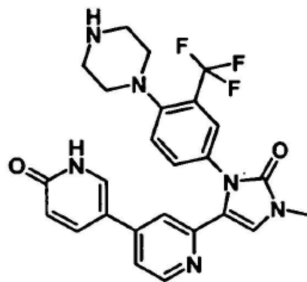


Datos analíticos "A112": DC:  $R_f$  = 0.35 (Si60,  $CH_2Cl_2$ /5% EtO); LC-MS:  $t_R$  = 2.378 min (UV = 220 nm),  $t_R$  = 2.363 min. (TIC, con  $[MH]^+$  = 510); RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.75 (s, 1 H), 8.48 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 8.31 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H), 8.14 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (ddd,  $J$  = 7.0, 5.9, 1.5 Hz, 4H), 6.20 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

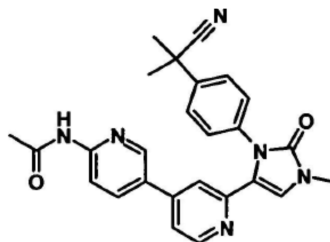
N-(2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propil)-acetamida ("A 113")



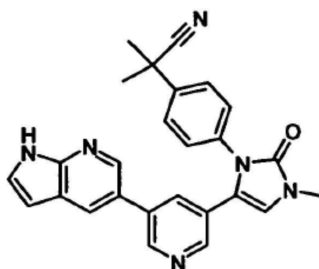
2'-[1-Metil-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona  
("A 114")



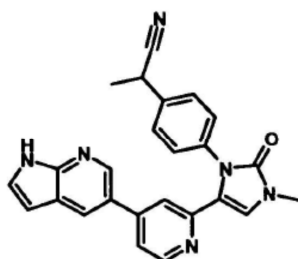
5 N-(2'-{3-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il}-[3,4']bipiridinil-6-il)-acetamida  
("A 115")



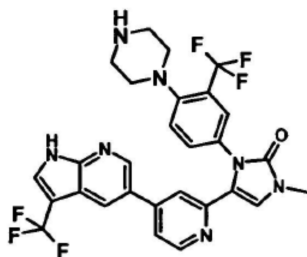
2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo  
("A 116")



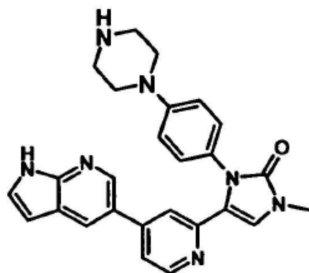
10 2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitril ("A 117")



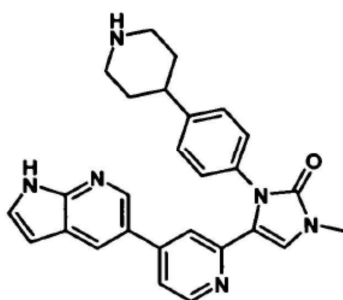
1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-4-[4-(3-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A 118")



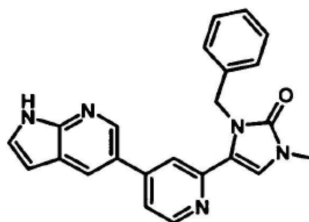
1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A 119")



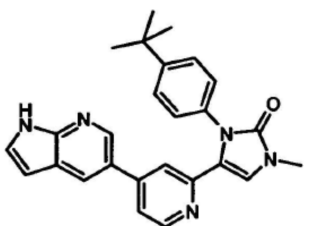
1-Metil-3-(4-piperidin-4-il-fenil)-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A 120")



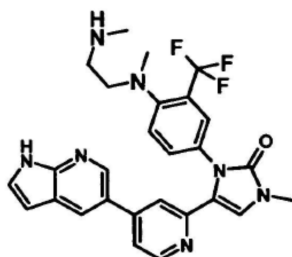
5 3-Bencil-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A121")



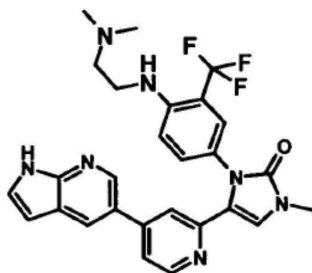
3-(4-ter-Butil-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A 122")



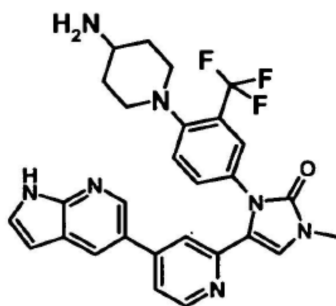
10 1-Metil-3-{4-[metil-(2-metilamino-etil)-amino]-3-trifluorometil-fenil}-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A123")



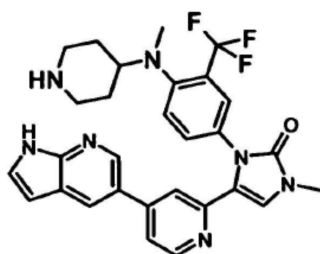
3-[4-(2-Dimetilamino-etilamino)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A 124")



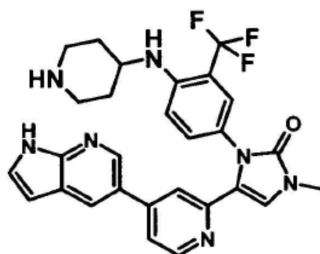
5 3-[4-(4-Amino-piperidin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A 125")



1-Metil-3-[4-(metil-piperidin-4-il-amino)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A126")



10 1-Metil-3-[4-(piperidin-4-il-amino)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A 127")



Para detección de la actividad inhibitoria de PI3K de la clase de estructura de piridinilimidazolona, puede utilizarse un ensayo bioquímico de PI3K, un ensayo de enlazamiento de PI3K BIACORE y un ensayo celular de PI3K.

15 Ensayo de PI3K

La eficacia de los compuestos de la invención en la inhibición de fosforilación de lípidos, inducida por PI3K, puede investigarse en el siguiente ensayo de enlazamiento. El ensayo combina la tecnología de ensayo de proximidad por centelleo (SPA) (Amersham) con la capacidad de neomicina (un antibiótico policationico) de enlazar fosfolípidos con

alta afinidad y especificidad. El ensayo de proximidad por centelleo se basa en las propiedades de isótopos de emisión leve (tales como, por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{33}\text{P}$ ). El recubrimiento de las esferas de SPA con neomicina permite la detección de sustratos de lípido fosforilados después de la incubación con PI3K recombinante y ATP radioactivo en el mismo pozo atrapando los fosfolípidos radioactivos mediante las esferas de SPA debido a su enlazamiento específico a neomicina. Los siguientes compuestos del ensayo se adicionaron a un MTP de 96 pozos que contiene 10  $\mu\text{l}$  del compuesto de prueba de la fórmula (I) (disuelto en DMSO al 10% a fin de producir una concentración de 100, 25, 5.0, 1.25, 0.312, 0.078, 0.0195, 0.00488, 0.00122 y 0.0003  $\mu\text{M}$  del compuesto de prueba): 1) 10  $\mu\text{l}$  de micelas de lípido; 2) 20  $\mu\text{l}$  de regulador de pH de cinasa ( $[\text{P}^{33}\text{P}]\gamma\text{ATP} 162 \mu\text{M}/300 \text{ nCi}$ ,  $\text{MgCl}_2$  2,5 mM, DTT 2,5 mM,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  25  $\mu\text{M}$  en Hepes 40 mM, pH 7,4) y 3) 10  $\mu\text{l}$  (100 ng) de GST-PI3K humano recombinante (En Hepes 40 mM, pH 7,4, etilenglicol de 4 %). Después de incubar durante 120 minutos a temperatura ambiente agitando ligeramente, se detuvo la reacción adicionando 200  $\mu\text{l}$  de una solución que contiene 250  $\mu\text{g}$  de esferas de PVT-SPA recubiertas con neomicina, ATP de 60 mM y EDTA de 6,2 mM en PBS. El ensayo fue incubado a temperatura ambiente por otros 60 minutos agitando suavemente con el fin de permitir enlazamiento de los fosfolípidos a las esferas de SPA-neomicina. Después de precipitar las esferas de PVT-SPA recubiertas con neomicina durante 5 minutos a 1500 x g, se cuantifica  $\text{PtdIns}(3)\text{P}$  radioactivo por conteo de centelleo en un contador de placa Wallac MicroBeta<sup>TM</sup>.

Resultados del ensayo bioquímico de PI3Kalfa y PI3Kbeta

Example	IC <sub>50</sub> PI3Kalfa [ $\mu\text{M}$ ]	IC <sub>50</sub> PI3Kbeta [ $\mu\text{M}$ ]
A1	B	B
A3	B	C
A4	B	B
A5	B	B
A6	B	B
A7	A	B
A8	A	B
A9	B	B
A10	B	B
A11	B	C
A12	A	B
A13	C	C
A14	B	B
A15	B	B
A16	B	B
A17	B	B
A18	B	B
A19	B	B
A20	B	B
A21	B	B
A22	B	C
A23	B	C
A24	B	B
A25	B	A
A26	B	C
A27	B	C
A28	A	B
A29	A	B
A30	B	C
A31	B	B
A32	A	B
A33	B	B
A34	A	B
A35	B	B
A36	B	C
A37	B	B
A38	A	B
A40	A	A
A41	A	B
A42	B	B
A43	A	B
A44	B	B
A45	A	B



Example	IC <sub>50</sub> PI3Kalfa [μM]	IC <sub>50</sub> PI3Kbeta [μM]
A46	A	B
A47	B	B
A48	B	B
A49	B	B
A50	B	B
A51	B	C
A52	B	B
A53	B	C
A54	B	B
A55	B	B
A56	B	B
A57	B	B
A58	B	B
A59	B	B
A60	B	C
A61	B	C
A62	C	C
A63	A	B
A64	B	B
A65	B	B
A66	C	C
A67	B	B
A68	B	C
A69	C	C
A70	B	B
A71	B	B
A72	B	B
A73	B	B
A74	B	B
A75	B	C
A76	C	C
A77	B	B
A78	B	B
A79	B	B
A80	B	B
A81	B	B
A82	B	B
A83	B	B
A84	A	B
A85	B	B
A86	B	B
A87	B	B
A88	B	B
A89	B	C
A90	B	B
A91	B	C
A92	B	B
A93	B	B
A94	C	C
A95	C	C
A96	B	B
A97	B	B
A98	B	B
A99	B	B
A100	B	B
A101	B	B
A102	B	
A103	B	B
A104	B	
A108	C	C

Example	IC <sub>50</sub> PI3Kalfa [μM]	IC <sub>50</sub> PI3Kbeta [μM]
A109	B	B
A110	B	B
A111	C	C

IC<sub>50</sub>: 0,1 nM - 0,1 μM = A

0,1 μM - 10 μM = B

> 10 μM = C

## 5 Ensayos de enlazamiento de PI3K BIACORE

Mediciones de SPR de las afinidades de enlazamiento y cinéticas de enlazamiento sobre superficies de PI3Kalfa con la ayuda de los sistemas Biacore. Los experimentos se realizan en un instrumento Biacore S51 "Compound Characterization" o un instrumento Biacore T100 utilizando la aplicación por defecto "Kinetics/Affinity". Condiciones de ensayo: PI3Kalfa recombinante (forma abreviada de la subunidad catalítica, N-terminal faltante de aproximadamente 100 a 150 aa, M<sub>w</sub> de aproximadamente 110 kDa, producido por Proteros Biostructures GmbH) se moviliza sobre esquilas de Biacore CM5 (25°C, caudal: 10 μl/minuto, utilizando acoplamiento diamina a pH 7.40 - Biacore Standard Protocol). PI3Kalfa se emplea en concentraciones entre 10 y 25 μg/ml. Dependiendo de la duración del tiempo de inyección, se logran niveles de inmovilización desde 1700 hasta 11000 RU. Las sustancias que van a medirse se adicionan en forma de series de titulación. La concentración de sustancia se duplica para cada inyección subsiguiente. Habitualmente se inyectan 10 concentraciones diferentes de sustancia que cubren un intervalo de dilución de 500 veces. Antes y después de cada serie de titulación se verifica la capacidad de enlazamiento de la superficie mediante inyección de un control positivo (sustancia MSC2036175A), a una concentración fijada de 125 nM. Los experimentos de titulación cinética se llevan a cabo a 25 °C con un caudal de 30 μl/ml, el tiempo de contacto de la muestra es 180 segundos y el tiempo de disociación es de 240 segundos en un regulador de pH corriente (HEPES de 20 mM pH7.40, NaCl de 150 mM, MgCl<sub>2</sub> de 5 mM, DTT de 1 mM, EDTA de 0.1 mM, Tween 20 al 0.05%), que contiene 2% de DMSO. Las inyecciones de regulador de pH (como referencias dobles), idénticas a las inyecciones de la muestra, se realizan respectivamente al inicio de una serie continua. Los ciclos de corrección de solvente (ocho punto de corrección, 1.4% - 2.8% DMSO) se realizan a intervalos iguales. Con el fin de acondicionar la superficie, se realizan al menos cinco ciclos de start-up (inyecciones de regulador de pH). Los puntos de datos se recogen con una velocidad de muestra de 10 Hz. Una regeneración de superficie se lleva a cabo después de cada ciclo de medición, excepto después de las corridas de corrección de solvente. Para este propósito se inyectan durante 30 segundos, dos veces NaHCO<sub>3</sub> de 100 mM. Los conjuntos de datos se procesan y analizan con el software Biacore S51 Evaluation, versión 1.2.1 o Biacore T100 Evaluation, versión 2.0. Los datos de asociación y disociación corregidos para solvente y doblemente referenciados se adaptan a un modelo de interacción sencillo 1:1 con limitaciones de transporte de masa.

Resultados del ensayo de enlazamiento Biacore de PI3Kalfa:

Ejemplo	KD (enlazamiento)
A1	B
A2	
A3	B
A4	B
A5	B
A6	B
A7	A
A8	A
A9	B
A10	B
A11	
A12	A
A13	B
A14	B
A15	B
A16	B
A17	B
A18	A
A19	B

Ejemplo	KD (enlazamiento)
A20	B
A21	A
A22	B
A23	B
A24	A
A25	A
A26	B
A27	B
A28	A
A29	A
A30	
A31	A
A32	A
A33	A
A36	B
A37	A
A38	A
A40	A
A41	A
A42	A
A43	A
A44	A
A46	A
A48	B
A49	A
A50	A
A52	A
A53	B
A55	B
A56	A
A57	B
A58	B
A59	A
A60	B
A62	C
A63	A
A64	A
A65	A
A66	C
A67	B
A69	B
A70	
A71	A
A72	A
A73	A
A83	A
A84	A
A85	A
A86	B
A87	B
A88	B
A89	B
A90	A
A91	B
A92	B
A93	A
A94	B
A95	
A96	B
A97	B

Ejemplo	KD (enlazamiento)
A98	B
A99	B
A108	B
A109	B
A110	B

KD: 0,1 nM - 0,1  $\mu$ M = A

0,1  $\mu$ M -10  $\mu$ M = B > 10  $\mu$ M = C

#### Ensayo celular de PI3K

- 5 Condiciones experimentales: la medida utilizada para la actividad celular de PI3K es la fosforilación dependiente de PI3K de PKB en Serin 473. El ensayo celular para determinar el nivel de P-S473-pKB se realiza como un ensayo Luminex en el formato de 96 pozos en células de PC3. Las células de PC3 presentan una fosforilación constitutiva de PKB debido a una mutación de PTEN.
- 10 Las células de PC3 se siembran con 20,000 células por pozo en 100  $\mu$ l de medio (45% de RPMI1460 /45% F12 de Ham/10% FCS) y se incuban al siguiente día durante 30 minutos con una dilución en serie de la sustancia de prueba (7 concentraciones) en condiciones libres de suero. A continuación, las células son lisadas utilizando 90  $\mu$ l de regulador de pH de lisis (Tris/HCl de 20mM pH 8,0, NaCl de 150mM, NP40 al 1 %, glicerina al 10%, inhibidor de fosfatasa I al 1%, inhibidor de fosfatasa II al 1%, cóctel inhibidor de proteasa III al 0,1%, benzonasa al 0,01 %) por pozo, y los lisados se separan por medio de centrifugación a través de una placa de filtro de 96 pozos (0,65  $\mu$ m) de los componentes celulares insolubles. Los lisados son incubados por una noche a 4 °C, agitando con esferas de Luminex, a las cuales se acopla el anticuerpo PKB anti-total. La detección se realiza al siguiente día por adición de un anticuerpo P-S473-PKB así como de un anticuerpo secundario PE-etiquetado específico para la especie. La detección de P-S473-pKB se efectúa midiendo en un instrumento Luminex100 por determinación de 100 eventos por cavidad en un tiempo de medición de 60 segundos. Como blanco farmacológico se sustraen las señales obtenidas
- 20 de células que han sido tratadas con 3  $\mu$ M de wortmanina de todas las otras preparaciones. El valor de control utilizado para fosforilación máxima de PKB a S473 son las señales de las células que han sido tratadas solamente con el solvente (0,3% de DMSO). Los valores de las preparaciones tratadas con la sustancia de prueba se calculan a partir de su porcentaje de control y se determinan valores IC<sub>50</sub> por medio de RS1.

#### Resultados de inhibición celular por PI3K

Ejemplo	IC <sub>50</sub> (célula)
A1	B
A2	
A3	C
A4	B
A5	B
A6	C
A7	B
A8	B
A9	B
A10	C
A11	C
A12	A
A13	C
A14	B
A15	B
A16	C
A17	B
A18	A
A19	B
A20	B
A21	C
A22	C
A23	B
A24	B

Ejemplo	IC <sub>50</sub> (célula)
A25	B
A26	C
A27	B
A28	B
A29	B
A30	C
A31	B
A32	B
A33	C
A34	B
A35	B
A36	C
A37	B
A38	B
A39	C
A40	A
A41	B
A42	B
A43	B
A44	B
A45	B
A46	B
A47	B
A48	
A49	B
A50	B
A51	B
A52	B
A53	B
A54	B
A55	B
A56	B
A57	B
A58	B
A59	B
A60	B
A61	C
A62	C
A63	B
A64	B
A65	B
A66	C
A67	B
A68	B
A69	C
A70	B
A71	A
A72	A
A73	B
A74	A
A75	B
A76	C
A77	A
A78	B
A79	B
A80	B
A81	C
A82	B
A83	B
A84	B
A85	B

Ejemplo	IC <sub>50</sub> (célula)
A86	B
A87	B
A88	B
A89	B
A90	A
A91	C
A92	C
A93	B
A94	B
A95	C
A96	B
A97	B
A98	C
A99	B
A100	B
A101	B
A102	B
A103	B
A104	B
A105	B
A106	A
A107	B
A108	B
A109	B
A110	B
A111	C

IC<sub>50</sub>: 0,1 nM - 0,1 µM = A

0,1 µM -10 µM = B

> 10 µM =C

## 5 Actividad inhibitoria de ADN-PK

Ensayo de ADN-PK:

- El ensayo de cinasa se realiza en placas FlashPlates® de microtitulación de 348 pozos, recubiertas con estreptavidina. 1.5 µg del complejo de proteínas de ADN-PK y 100 mg de sustrato biotinilado, por ejemplo biotina-NH<sub>2</sub> PESQEAFADLWKK ("péptido de biotina-ADN-PK") en un volumen total de 36.5 µl (34.25 mM de Hepes/KOH, 7.85 mM de Tris-HCl, 68.5 mM de KCl, 5 µM de ATP, 6.85 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM de EDTA, 0.14 mM de EGTA, 0.69 mM de DTT, pH 7.4) son incubados a temperatura ambiente durante 90 minutos con o sin sustancia de prueba en un pozo que contiene 500 ng de ADN de timo de ternero, 0.1 µCi de 33P-ATP y 1.8 % de DMSO. La reacción se detiene adicionando 50 µl/pozo de 200 mM de EDTA. Después de incubar durante 30 minutos, los líquidos se retiran a temperatura ambiente. Cada pozo es lavado tres veces con 100 µl de solución de NaCl al 0.9%. La reacción no específica (blanco) se determina utilizando un inhibidor de cinasa de marca (10 µM). La radiactividad se mide en por medio de un contador Topcount. Se calculan los valores de IC<sub>50</sub> en RS1. Literatura: Molecular Cancer Therapeutics 2003, 1257-1264; Inhibidores de proteína cinasa dependiente de ADN como medicamentos candidatos para el tratamiento de cáncer; A. Kashishian, H. Douangpanya, D. Clark, S. T. Schlachter, C. Todd Eary, J. G. Schiro, H. Huang, L. E. Burgess, E. A. Kesicki, y J. Halbrook.

## 20 Resultados del ensayo bioquímico de ADN-PK

Ejemplo	IC50 AND-PK
A1	A
A2	B
A3	A
A4	B
A5	B
A6	B
A7	B

# ES 2 593 431 T3

Ejemplo	IC50 AND-PK
A8	B
A9	A
A10	A
A11	A
A12	A
A13	A
A14	B
A15	B
A16	B
A17	B
A18	B
A19	B
A20	A
A21	A
A22	B
A23	A
A24	A
A25	B
A26	A
A27	A
A28	A
A29	A
A30	B
A31	A
A32	A
A33	A
A34	A
A35	A
A36	A
A37	A
A38	B
A39	A
A40	A
A41	A
A42	A
A43	A
A44	A
A45	A
A46	A
A47	A
A48	A
A49	A
A50	A
A51	A
A52	A
A53	A
A54	A
A55	A
A56	B
A57	B
A58	B
A59	A
A60	A
A61	A
A62	A
A63	A
A64	A
A65	A
A66	C
A67	A
A68	B
A69	C

Ejemplo	IC50 AND-PK
A70	B
A71	A
A72	A
A73	A
A74	A
A75	A
A76	A
A77	A
A78	B
A79	A
A80	A
A81	A
A82	A
A83	B
A84	A
A85	A
A86	A
A87	A
A88	B
A89	B
A90	A
A91	A
A92	A
A93	A
A94	B
A95	B
A96	A
A97	B
A98	B
A99	A
A100	B
A101	B
A102	B
A103	B
A104	A
A105	B
A106	B
A107	A
A108	A
A109	A
A110	C
A111	C

IC<sub>50</sub>: 0,1 nM - 0,1 µM = A

0,1 µM - 10 µM = B

> 10 µM = C

## 5 Actividad inhibitoria de mTOR

El ensayo bioquímico de mTOR se realizó mediante el método descrito en el kit de ensayo de mTOR de Millipore (número de catálogo 14-770).

Ejemplo	IC50 mTOR
A1	A
A3	C
A9	B
A12	B
A13	B
A20	B



Ejemplo	IC50 mTOR
A21	B
A22	B
A23	B
A24	A
A26	B
A27	A
A31	B
A32	A
A34	B
A35	B
A36	B
A39	B
A41	B
A43	B
A44	B
A46	B
A47	B
A49	B
A50	B
A51	B
A52	B
A55	B
A60	C
A61	B
A63	A
A72	B
A73	A
A74	A
A75	B
A76	A
A77	C
A79	B
A80	C
A85	B
A86	B
A87	B
A91	B
A92	B
A93	B
A96	B

IC<sub>50</sub>: 0,1 nM - 0,1 µM = A 0,1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**Ejemplo A:** Viales para inyección

- 5 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidro-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

**Ejemplo B:** Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

**Ejemplo C:** Solución

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula I, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor

de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo D:** Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

5 **Ejemplo E:** Tabletas

Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera usual para formar tabletas, de modo tal que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F:** Grageas

- 10 De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que a continuación se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

**Ejemplo G:** Cápsulas

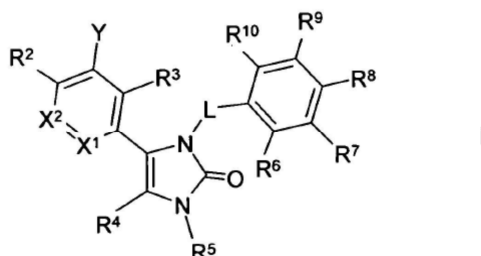
Se ponen 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

15 **Ejemplo H:** Ampollas

Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



en la cual

5  $X^1$  significa  $CR^1$  o N,

$X^2$  significa  $CR^1$  o N,

en cuyo caso  $X^1$  o  $X^2$  significa N y el otro significa respectivamente  $CR^1$ ,

Y significa Het o Ar,

L significa  $[C(R^a)_2]_m$ ,

10  $R^1, R^2$ ,

$R^3, R^4$  significan H,

$R^5$  significa H o A',

$R^6, R^9$ ,

$R^{10}$  significan H,

15  $R^7$  significa H o A'',

$R^8$  significa H, A'', Het<sup>1</sup>, CN, Hal, NHHet<sup>1</sup> o NA'Het<sup>1</sup>,

A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, y 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

20 A' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C y 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

A'' significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, y 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, CN, NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOH, COOA, NHCOA, -C≡H, F, Cl y/o Br, y/o en cuyo caso uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, NA', S, SO, SO<sub>2</sub> y/o grupos CH=CH,

25 A''' significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1-10 átomos de C, y 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl y/o en cuyo caso uno o dos grupos CH- y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH y/o NA',

$R^a$  significa H o A',

30 Het significa piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzodioxinilo, benzofuranilo, benzodioxanilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, dihidrobenzimidazolilo, dihidroindolilo, imidazo-piridinilo, pirrolo-piridinilo, pirazolo-piridinilo, 2,3-dihidro-pirrolopiridinilo o tetrahidro-naftiridinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono-, di- o trisustituidos por A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NA<sub>2</sub>, NHCOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONHA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONA<sub>2</sub>, CN, =O, Hal, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, COOH y/o COOA,

Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH y/o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA,

Het<sup>1</sup> significa piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo o tiomorfolinilo, en cuyo caso los residuos también pueden estar mono- o disustituidos por =O, NH<sub>2</sub>, piridilmetilo y/o A,

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa o o 1,

5 n significa 0, 1, 2, 3 o 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo

2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A1")

10 2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(5-quinolin-3-il-piridin-3-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A2")

2-(4-{5-[4-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A3")

5-(6-Metoxi-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluormetilfenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A4")

1-(4-Piperazin-1-il-3-trifluormetil-fenil)-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A5")

2-{4-[5-(2'-Metoxi-[4,4']bipiridinil-2-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A6")

15 2-Metil-2-(4-{3-metil-5-[4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)piridin-2-il]-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A7")

2-{4-[5-(6-Amino-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A8")

2-{4-[5-(6-metoxi-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A9")

2-[4-(5-[3,4']Bipiridinil-2'-il-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo ("A10")

20 2-[4-(5-[4,4']Bipiridinil-2-il-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il)-fenil]-2-metil-propionitrilo ("A11")

2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A12")

2-(4-{5-(4-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A13")

2-(4-{5-(5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-3-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A14")

25 2-{4-[5-(6-metoxi-[3,4']bipiridinil-2'-il)-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A15")

1-[4-(2-Amino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A16")

2-Metil-2-{4-[2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A17")

2-metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(3-trifluormetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A18")

30 1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluormetil-fenil)-4-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A19")

4-(6-Metoxi-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluormetil-fenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A20")

2-{4-[3-Metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-isobutiramida ("A21")

Ácido 2-metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propiónico ("A22")

35 2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A23")

2-(4-{3-Etil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A24")

- 1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluormetil-fenil)-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A25")
- 2 -Metil-2 -{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-tiofen-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A26")
- 5 2 -Metil-2-( 4-{3-metil-2 -oxo-5-[ 4-(2 -trifluormetil-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A27")
- 2 -Metil-2 -(4-{2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A28")
- Éster metílico de ácido 5-(2-{3-[4-(Cian-dimetil-metil)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il}-piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3- carboxílico ("A29")
- 3-[4-(2-Amino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-1-metil-4-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A30")
- 10 (4-{2-Oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-acetonitrilo ("A31")
- (4-{3-Metil-2-oxo-5-[ 4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-acetonitrilo ("A32")
- Ácido 2-metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propiónico ("A33")
- 2-(4-{3-Metil-2 -oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-isobutiramida ("A34")
- 15 3-[4-(2-Amino-1,1-dimetil-etil)-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A35")
- Éster etílico de ácido 2-metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-propiónico ("A36")
- 20 6-Amino-2'-[3-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo ("A37")
- 2-(4-{5-[4-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A38")
- 2-{4-[5-(6-Hidroxi-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A39")
- 25 2-{4-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A40")
- 2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A41")
- 2-Metil-2-{4-[3-metil-5-(6-metilamino-[3,4']bipiridinil-2'-il)-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A42")
- 30 2-( 4-{5-[4-(2,3-Dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-metil-2 -oxo-2, 3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2 -metil-propionitrilo ("A43")
- 2 -Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A44")
- 2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)propionitrilo ("A45")
- 35 1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-4-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A46")
- 1-Metil-3-fenil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A47")
- 4-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A48")
- 40 1-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A49")
- 1-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A50")

- 3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A51")
- 2-(4-{5-[4-(1H-Indazol-5-il)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A52")
- 2-(4-{5-[4-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A53")
- 5 2-Metil-2-(4-{3-metil-5-[4-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A54")
- 3-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A55")
- 4-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A56")
- 10 4-[4-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-il]-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A57")
- 3-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A58")
- 4-(6-Amino-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A59")
- 4-[4-(4-Amino-fenil)-piridin-2-il]-1-metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A60")
- 15 N-{2'-[1-Metil-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-[3,4']bipiridinil-6-il}-metanosulfonamida ("A61")
- N-(4-{2-[1-Metil-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-piridin-4-il}-fenil)-metanosulfonamida ("A62")
- 3-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A63")
- 3-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-benzonitrilo ("A64")
- 20 6-Amino-2'-[1-metil-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-[3,4']bipiridinil-5-carbonitrilo ("A65")
- 3-(3-Etil-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A66")
- 1-Metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-(2-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A67")
- 25 N-{2'-[3-(3-Ciano-fenil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-6-il}-acetamida ("A68")
- 2-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A69")
- 3-Amino-6-(2-{3-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il}-piridin-4-il)-pirazina-2-carbonitrilo ("A70")
- 30 1-Metil-3-(4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil)-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A71")
- 3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A72")
- 3-(3-Metoxi-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A73")
- 35 3-[4-(4-Metanesulfonil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A74")
- 3-{3-Difluorometil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A75")
- 1-Metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A76")
- 3-[4-(4-Etil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A77")

- 2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A78")
- 1-Metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-m-tolil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A79")
- 3-(3-Isopropil-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A80")
- 5 2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-pirido[2,3-b]pirazin-7-il-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A81")
- 5-[5-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo ("A82")
- 5-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-2-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo ("A83")
- 10 2-{4-[5-(6-Amino-5-fenil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-2-metil-propionitrilo ("A84")
- 2-Metil-2-(4-{3-metil-5-[4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A85")
- 4-[4-(2-ter.-Butil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A86")
- 15 1-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(2-trifluorometil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A87")
- 1-Metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A88")
- 20 3-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-1-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A89")
- 1-Metil-3-(3-fenoxi-fenil)-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A90")
- 2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-quinazolin-6-il-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A91")
- 2-(4-{5-[4-(2-ter-butyl-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A92")
- 25 2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A93")
- 2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A94")
- 2-Metil-2-{4-[3-metil-5-(6-metilaminometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-propionitrilo ("A95")
- 30 3-Fluoro-5-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-benzonitrilo ("A96")
- 4-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A97")
- 3-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo ("A98")
- 35 2-[4-(5-{4-[3-(2-Amino-6-etil-pirimidin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A99")
- 2-Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A100")
- 40 2-(4-{5-[4-(1-Amino-isoquinolin-4-il)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A101")
- 4-[4-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-il]-1-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A102")

- 4-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-1-metil-3-[ 4-( 4-metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A 1 03")
- 1-Metil-4-[4-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-(3-fenoxi-fenil)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A104")
- 5 4-[4-(3-Fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-( 4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A105")
- 1-Metil-3-[4-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometilfenil]-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A106")
- 2-(4-{5-[4-(4-Amino-3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-2-metil-propionitrilo ("A 107")
- 10 3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A108")
- 3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-4-[4-(1 H-pirazolo[3,4-b ]piridin-5-il)piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A109")
- 4-(6-Amino-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3-(4-metoxi-bencil)-1-metil-1 ,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A110")
- N-{2'-[3-(4-Metoxi-bencil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-[3,4']bipiridinil-6-il}-acetamida ("A111")
- 15 4-[4-(2-tert-Butil-1 H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-3-[3-(1,1-difluoro-etil)-4-fluoro-fenil]-1-metil-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A112")
- N-(2-Metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-5-(4-quinolin-3-il-piridin-2-il)-2,3-dihidro-imidazol-1-il]-fenil}-propil)-acetamida ("A113")
- 2'-[1-Metil-2-oxo-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona ("A114")
- 20 N-(2'-[3-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il]-[3,4']bipiridinil-6-il)-acetamida ("A115")
- 2 -Metil-2-(4-{3-metil-2-oxo-5-[5-(1H-pirrol[2,3-b ]piridin-5-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A116")
- 2-(4-{3-Metil-2-oxo-5-[4-(1H-pirrol[2,3-b ]piridin-5-il)-piridin-2 -il]-2,3-dihidro-imidazol-1-il}-fenil)-propionitrilo ("A117")
- 25 1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-4-[4-(3-trifluorometil-1 H-pirrol[2,3-b ]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A118")
- 1-Metil-3-(4-piperazin-1-il-fenil)-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b ]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A119")
- 1-Metil-3-( 4-piperid in-4-il-fenil)-4-[ 4-(1H-pirrol[2,3-b ]piridin-5-il)piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (" A120")
- 3-Bencil-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A121")
- 30 3-(4-ter.-Butil-fenil)-1-metil-4-[ 4-(1H-pirrol[2,3-b ]piridin-5-il)piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A122")
- 1-Metil-3-{4-[metil-(2-metilamino-etil)-amino]-3-trifluorometilfenil}-4-[4-(1H-pirrol[2, 3-b ]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidroimidazol-2-ona ("A123")
- 3-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b ]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A124")
- 35 3-[4-(4-Amino-piperidin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-1-metil-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A125")
- 1-Metil-3-[4-(metil-piperidin-4-il-amino)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A126")
- 40 1-Metil-3-[4-(piperidin-4-ilamino)-3-trifluorometil-fenil]-4-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-1,3-dihidro-imidazol-2-ona ("A127")

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.



3. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse en farmacia, caracterizado porque en una reacción Suzuki se convierte un compuesto de la fórmula I,

en la cual Y significa Hal,

5 en un compuesto de la fórmula I

en la cual Y significa Het o Ar,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

10 4. Medicamento que contiene al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-2 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros que pueden usarse en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente sustancias de soporte y/o adyuvantes.

15 5. Compuestos de la fórmula I para el uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergias, asma, pancreatitis, fallo múltiple de órganos, enfermedades renales, agregación de plaquetas sanguíneas, cáncer, movilidad de esperma, rechazo del trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

6. Conjunto (kit) que se compone de paquetes separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden usarse en farmacia, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

20 (b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.