

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 830**

51 Int. Cl.:

C07D 215/12	(2006.01)	A61P 35/02	(2006.01)
A61K 31/4375	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 403/14	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 403/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2012 PCT/JP2012/050141**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12093708**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2012 E 12732119 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2662357**

54 Título: **Compuestos bicíclicos o sales de los mismos para el uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

07.01.2011 JP 2011002104

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

30.01.2017

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**KITADE, MAKOTO;
YAMASHITA, SATOSHI y
OHKUBO, SHUICHI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 598 830 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos o sales de los mismos para el uso en el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un compuesto bicíclico o una sal del mismo y a un agente que comprende los mismos, particularmente, un agente para el uso en la prevención y/o el tratamiento del cáncer, etc., basado en un efecto inhibidor de HSP90.

Antecedentes de la invención

10 Un grupo de proteínas llamadas chaperonas moleculares tienen diversas funciones tales como la promoción de la formación o el mantenimiento de estructuras funcionales de otras proteínas, la promoción de la asociación normal, la prevención de la agregación innecesaria, la protección frente a la degradación y la promoción de la secreción (Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 1). La chaperona molecular HSP90 se encuentra tan abundantemente como de aproximadamente 1 a 2% de todas las proteínas solubles intracelulares y, a diferencia de otras proteínas chaperonas, no se requiere para la biosíntesis de la mayoría de los polipéptidos (Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 1). Los factores relacionados con la señalización (p. ej., ERBB1/EGFR, ERBB2/HER2, MET, IGF1R, KDR/VEGFR, FLT3, ZAP70, KIT, CHUK/IKK, BRAF, RAF1, SRC y AKT), los factores reguladores del ciclo celular (p. ej., CDK4, CDK6, ciclina D, PLK1 y BIRC5) y los reguladores de la transcripción (p. ej., HIF-1 α , p53, receptor de andrógenos, receptor de estrógenos y receptor de progesterona) se conocen como las principales proteínas cliente cuya formación o estabilidad estructural está controlada a través de la interacción con HSP90 (Documentos No Relacionados con la Bibliografía de Patentes 2 y 3). HSP90 está profundamente implicada en el crecimiento y la supervivencia celular al mantener las funciones normales de estas proteínas. Además, HSP90 se requiere para las funciones normales de factores mutantes o quiméricos (p. ej., BCR-ABL y NPM-ALK) que provocan transformación maligna o exacerbación del cáncer, indicando la importancia de HSP90, particularmente, para procesos tales como la transformación maligna y la supervivencia, el crecimiento, la exacerbación y la metástasis del cáncer (Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 2).

25 Cuando se suprimen las funciones de chaperona de HSP90 mediante un inhibidor específico tal como geldanamicina, su proteína cliente se inactiva, se desestabiliza y se degrada, dando como resultado interrupción del crecimiento celular o apoptosis (Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 4). En cuanto a las funciones fisiológicas de HSP90, tal inhibidor de HSP90 se caracteriza por ser capaz de inhibir simultáneamente una pluralidad de rutas de señalización implicadas en la supervivencia y el crecimiento del cáncer y, como tal, puede servir como un fármaco que tiene efectos anticancerosos amplios y eficaces. Además, se espera que el inhibidor de HSP90 sirva como un fármaco con alta selectividad para el cáncer a partir del hallazgo de que HSP90 derivada de células cancerosas es mucho más activa que HSP90 derivada de células normales y tiene alta afinidad hacia ATP o inhibidores (Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 5).

35 Una pluralidad de inhibidores de HSP90 está actualmente bajo desarrollo clínico como agentes anticancerosos. El desarrollo del derivado de geldanamicina 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), que está más adelantado que los otros, está en marcha como un agente individual y también está bajo experimentación en combinación con diversos agentes anticancerosos (Documentos No Relacionados con la Bibliografía de Patentes 3 y 4). Desgraciadamente, se han apuntado los problemas de 17-AAG, tales como escasa solubilidad, inestabilidad en soluciones, baja capacidad de absorción oral y hepatotoxicidad (Documentos No Relacionados con la Bibliografía de Patentes 4 y 5). Así, se ha demandado un nuevo tipo de inhibidor de HSP90. Según se informa, estos inhibidores de HSP90 no solo tienen efectos anticancerosos sino que pueden servir como agentes terapéuticos para, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades del sistema nervioso central (tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington), enfermedades infecciosas virales, enfermedades cardiovasculares (Documentos No Relacionados con la Bibliografía de Patentes 2 y 6).

Lista de citas

Documento de Patente

50 [Documento de Patente 1] Publicación Internacional N° WO2007/035620

[Documento de Patente 2] Publicación Internacional N° WO2008/024978

Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes

[Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 1] Nature Reviews Cancer 5, 761-772 (2005)

[Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 2] TRENDS in Molecular Medicine 10 (6), 283-290 (2004)

[Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 3] Clin Can Res 15, 9-14 (2009)

5 [Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 4] Current Opinion in Pharmacology 8, 370-374 (2008)

[Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 5] Drug Resistance Updates 12, 17-27 (2009)

[Documento No Relacionado con la Bibliografía de Patentes 6] BMC Neuroscience 9 (Supl 2), S7, 2008

Se puede hacer referencia además a los documentos WO2010/106290, WO2009/122034, WO2010/042489 y a Ganesh y cols., "Bioorganic & Medicinal Chemistry", 16 (14), 2008, páginas 6903-6910

10 **Sumario de la invención**

Problemas a resolver por la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto bicíclico que tenga un efecto inhibidor de HSP90 y un efecto carcinostático. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un agente farmacéutico que se base en el efecto inhibidor de HSP90 y sea útil en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad que implique HSP90, particularmente, cáncer.

15

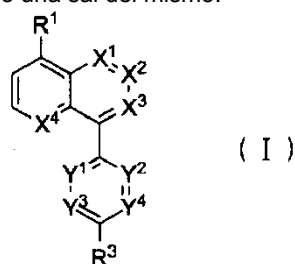
Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han efectuado estudios diligentes sobre un compuesto que tenga un efecto inhibidor de HSP90 y por consiguiente han encontrado que un nuevo compuesto representado por la fórmula general (I) mostrada posteriormente en la que R¹ representa un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico tiene un efecto inhibidor excelente sobre HSP90, además tiene un efecto citostático excelente sobre células cancerosas y es útil como un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implique HSP90, particularmente, un agente anticanceroso. Basándose en los hallazgos, se ha completado la presente invención.

20

Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo:

25



en donde al menos uno de X¹, X², X³ y X⁴ representa N o N-óxido y el resto de los mismos son iguales o diferentes y cada uno representa C-R²;

30

uno cualquiera o dos de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ representan C-R⁴ y el resto de los mismos son iguales o diferentes y cada uno representa CH o N;

R¹ representa un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O ;

35

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo alquenilo opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

R³ representa un grupo ciano o -CO-R⁵;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, -CO-R⁶, -N (R⁷) (R⁸) o -S-R⁹;

R⁵ representa un grupo hidroxilo, un grupo amino, o un grupo alquilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

5 R⁶ representa un grupo hidroxilo, un grupo amino que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo, o un grupo alquilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o R⁷ y R⁸ forman juntos un grupo heterocíclico saturado junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos; y

R⁹ representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido.

15 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implique HSP90, particularmente, cáncer.

20 También se describe un uso del compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal del mismo para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implique HSP90, particularmente, cáncer.

25 Efectos de la invención

La presente invención proporciona un nuevo compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo, que es útil como un inhibidor de HSP90.

30 Se ha observado que el compuesto de la presente invención o la sal del mismo tiene una excelente actividad inhibidora de HSP90 y exhibe un efecto citostático sobre células cancerosas. Así, el compuesto de la presente invención o la sal del mismo es útil como un agente para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad que implique HSP90, por ejemplo, cáncer, basado en el excelente efecto inhibidor de HSP90.

Descripción detallada de la invención

35 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) es un compuesto bicíclico que tiene característicamente un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico en la posición 8 de un esqueleto tal como quinolina o quinazolina o en la posición 5 de un esqueleto tal como isoquinolina y es un nuevo compuesto que no se ha descrito en ninguno de los documentos de la Lista de citas.

40 En la presente memoria descriptiva, el "sustituyente" se selecciona de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinoilo, un grupo alcoxi, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo heterocíclico saturado, un grupo heterocíclico insaturado, un grupo hidrocarburo aromático, un grupo halogenoalquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquilo heterocíclico insaturado, un grupo alquilamino, un grupo acilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo aralquilo, un grupo aminoaciloxi, un grupo aciloxi heterocíclico insaturado y un grupo heterocíclico insaturado con alquilo. El número del sustituyente, si está presente, es típicamente de 1 a 3.

50 Ejemplos del átomo de halógeno como el sustituyente incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor y un átomo de yodo.

El grupo alquilo como el sustituyente se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo.

El grupo cicloalquilo como el sustituyente se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo.

5 El grupo alquenilo como el sustituyente se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo metilvinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo pentenilo y un grupo hexenilo.

10 El grupo alquinilo como el sustituyente se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo etinilo y un grupo propargilo.

15 El grupo alcoxi como el sustituyente se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi y un grupo terc-butoxi.

20 El grupo acilo como el sustituyente se refiere a un grupo alcanóilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aroílo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo n-butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo y un grupo benzoílo.

25 El grupo aciloxi como el sustituyente se refiere a un grupo oxo sustituido con el grupo acilo que se define anteriormente y es preferiblemente un grupo oxo sustituido con un grupo alcanóilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aroílo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo formiloxi, un grupo acetoxi, un grupo propioniloxi, un grupo n-butiriloxi, un grupo isobutililoxi, un grupo valeriloxi, un grupo isovaleriloxi, un grupo pivaloiloxi y un grupo benzoiloxi.

30 El grupo alcóxicarbonilo como el sustituyente se refiere a un grupo carbonilo sustituido con el grupo alcoxi que se define anteriormente y es preferiblemente un grupo carbonilo sustituido con un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metóxicarbonilo, un grupo etóxicarbonilo, un grupo n-propóxicarbonilo, un grupo isopropóxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo sec-butoxicarbonilo y un grupo terc-butoxicarbonilo.

35 El grupo heterocíclico saturado como el sustituyente se refiere a un grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O. Ejemplos del mismo incluyen un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperacinilo, un grupo hexametiliminilo, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo homopiperacinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo metilendioxifenilo, un grupo etilendioxifenilo y un grupo dihidrobenzofuranilo.

40 El grupo heterocíclico insaturado como el sustituyente se refiere a un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O. Ejemplos del mismo incluyen un grupo imidazolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo piracilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridacinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo y un grupo quinoxalilo.

El grupo hidrocarburo aromático como el sustituyente se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilo y un grupo naftilo.

50 El grupo halogenoalquilo como el sustituyente se refiere a un grupo en el que de uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo que se define anteriormente están reemplazados por el átomo o los átomos de halógeno que se ejemplifican anteriormente y es preferiblemente un grupo en el que de uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono están reemplazados por el átomo o los átomos de halógeno. Ejemplos del mismo incluyen un grupo difluorometilo y un grupo trifluorometilo.

55 El grupo aralquilo como el sustituyente se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo bencilo, un grupo feniletilo, un grupo fenilpropilo, un grupo naftilmetilo y un grupo naftiletilo.

60 El grupo alquilo heterocíclico saturado como el sustituyente se refiere al grupo alquilo, que se define anteriormente, sustituido con el grupo heterocíclico saturado que se define anteriormente y el preferiblemente el grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros monocíclico que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O. Ejemplos del mismo incluyen un grupo morfolinometilo y un grupo piperidiniletilo.

65

5 El grupo alquilamino como el sustituyente se refiere a un grupo amino monosustituido o disustituido con el grupo alquilo que se define anteriormente y es preferiblemente un grupo amino monosustituido o disustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo dietilamino, un grupo metiletilamino, un grupo ciclobutilmetilamino, un grupo dimetilaminometilo y un grupo 2-hidroxietil (metil)aminometilo.

10 El grupo acilamino como el sustituyente se refiere a un grupo amino sustituido con el grupo acilo que se define anteriormente y es preferiblemente un grupo amino sustituido con un grupo alcanóilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aroílo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo formilamino, un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo butirilamino, un grupo 2-metilpropionilamino, un grupo pivaloilamino, un grupo pentanoilamino, un grupo 3-metilbutirilamino y un grupo hexanoilamino.

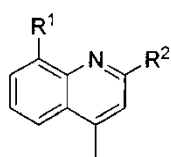
15 El grupo alcoxicarbonilamino como el sustituyente se refiere a un grupo amino sustituido con el grupo alcoxicarbonilo que se define anteriormente y es preferiblemente un grupo amino sustituido con un grupo carbonilo unido a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo propoxicarbonilamino, un grupo isopropoxicarbonilamino, un grupo n-butoxicarbonilamino, un grupo isobutoxicarbonilamino, un grupo sec-butoxicarbonilamino y un grupo terc-butoxicarbonilamino.

20 El grupo aralquiloxi como el sustituyente se refiere a un grupo oxo que tiene el grupo aralquilo que se define anteriormente y es preferiblemente un grupo oxo sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unido a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen un grupo benciloxi, un grupo feniloxi, un grupo fenilpropiloxi, un grupo naftilmetiloxi y un grupo naftiletiloxi.

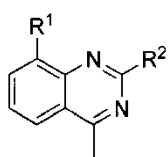
25 El grupo aminoaciloxi como el sustituyente se refiere a un grupo oxo sustituido con el grupo acilo, que se define anteriormente, unido a un grupo amino y es preferiblemente un grupo oxo sustituido con un grupo alcanóilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aroílo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono unido a un grupo amino. Ejemplos del mismo incluyen un grupo aminoacetoxi, un grupo 2-aminopropioniloxi y un grupo 2-amino-4-metilpentanoiloxi.

35 El grupo aciloxi heterocíclico saturado como el sustituyente se refiere a un grupo oxo sustituido con el grupo acilo, que se define anteriormente, unido al grupo heterocíclico saturado que se define anteriormente y es preferiblemente un grupo oxo sustituido con el grupo alcanóilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o el grupo aroílo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono unido al grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O. Ejemplos del mismo incluyen un grupo morfolinoacetoxi.

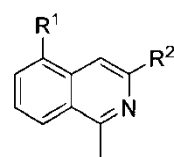
40 En la fórmula general (I), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 representa N o N-óxido y el resto de los mismos son iguales o diferentes y cada uno representa C- R^2 . Preferiblemente, en la fórmula general (I), X^2 es C- R^2 , al menos uno de X^1 , X^3 y X^4 es N o N-óxido y cada uno del resto de X^1 , X^3 y X^4 es CH. Ejemplos del esqueleto bicíclico en la fórmula general (I) basados en estas definiciones de X^1 a X^4 incluyen las siguientes estructuras:



(A-1)



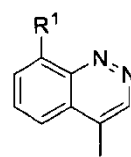
(A-2)



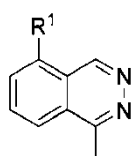
(A-3)



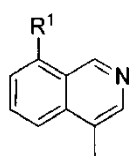
(A-4)



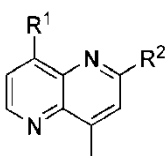
(A-5)



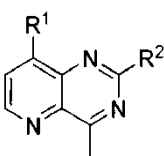
(A-6)



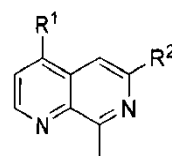
(A-7)



(A-8)

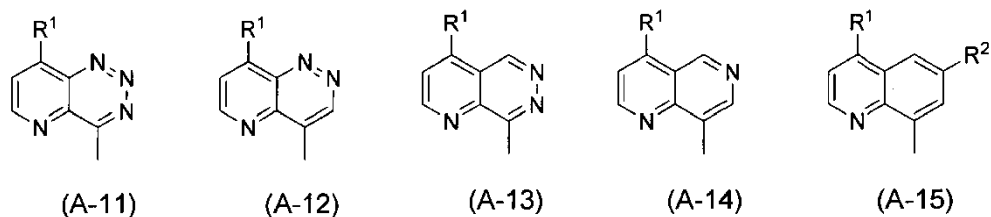


(A-9)



(A-10)

45



en las que R¹ y R² son como se definen anteriormente.

- 5 De estos esqueletos, se prefieren (A-1), (A-2), (A-3), (A-8), (A-9), (A-10) y (A-15). Particularmente, se prefieren (A-1), (A-2) y (A-3).

10 En la fórmula general (I), el "grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O" en el "grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O" representado por R¹ es preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o un grupo heterocíclico insaturado de 9 a 10 miembros bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O. Ejemplos del grupo heterocíclico insaturado incluyen un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo piracilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridacinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo indazolilo, un grupo metilendioxifenilo, un grupo etilendioxifenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrahydroquinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo y un grupo quinoxalinilo. El grupo heterocíclico insaturado es preferiblemente un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo piracilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridacinilo, un grupo piridopiracilo, un grupo quinolilo, un grupo imidazopiridilo o un grupo pirrolopiridilo, más preferiblemente un grupo quinolilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo piridopiracilo, un grupo piridilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirrolopiridilo o un grupo pirimidinilo, más preferiblemente un grupo quinolilo, un grupo imidazopiridilo, un grupo piridilo, un grupo imidazolilo o un grupo pirrolopiridilo, de forma particularmente preferible un grupo quinolilo, un grupo piridilo o un grupo imidazolilo.

30 En la fórmula general (I), el "sustituyente" en el grupo heterocíclico insaturado representado por R¹ incluye el sustituyente que se da anteriormente. El número del mismo es de 1 a 3.

35 El sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aciloxi opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo acilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

40 El sustituyente es más preferiblemente un átomo de halógeno; un grupo amino; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcóxicarbonilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico saturado; un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo hidrocarburo aromático; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o un grupo hidrocarburo aromático.

55 El sustituyente es aún más preferiblemente un átomo de halógeno; un grupo amino; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o un grupo hidrocarburo aromático.

- 5 El sustituyente es aún más preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; o un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- Ejemplos del átomo de halógeno que puede ser sustituyente en el grupo heterocíclico insaturado representado por R^1 incluyen el átomo de halógeno que se ejemplifica anteriormente. Se prefiere un átomo de bromo.
- 10 Ejemplos del "grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" que puede ser sustituyente en el grupo heterocíclico insaturado representado por R^1 incluyen el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcocarbonilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico saturado. Más específicamente, por ejemplo, se prefiere un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo hidroximetilo, un grupo aminoetilo, un grupo terc-butoxicarbonilaminoetilo, un grupo morfolinometilo.
- 15 Ejemplos del "grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" que puede ser sustituyente en el grupo heterocíclico insaturado representado por R^1 incluyen el grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo alcoxi no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Más específicamente, se prefiere un grupo metoxi o un grupo etoxi.
- 20 Ejemplos del "grupo alquilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" que puede ser sustituyente en el grupo heterocíclico insaturado representado por R^1 incluyen el grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Más específicamente, por ejemplo, se prefiere un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo n-propilamino, un grupo ciclobutilmetilamino.
- 25 El "grupo acilo opcionalmente sustituido" que puede ser sustituyente en el grupo heterocíclico insaturado representado por R^1 incluye el grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo acilo no sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Más específicamente, por ejemplo, se prefiere un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo.
- 30 El "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" que puede ser sustituyente en el grupo heterocíclico insaturado representado por R^1 incluye el grupo carbamoilo que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo hidrocarburo aromático. Más específicamente, por ejemplo, se prefiere un grupo metilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo n-propilcarbamoilo, un grupo (1-metilpiperidin-4-il)carbamoilo, un grupo fenilcarbamoilo.
- 35 Ejemplos del "grupo acilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" que puede ser sustituyente en el grupo heterocíclico insaturado representado por R^1 incluyen el grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo. Más específicamente, se prefiere un grupo acetilamino, un grupo 2-hidroxiacetilamino o un grupo propionilamino.
- 40 Ejemplos del "grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido" que puede ser sustituyente en el grupo heterocíclico insaturado representado por R^1 incluyen el grupo heterocíclico insaturado que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Más específicamente, se prefiere un grupo 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-isobutil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-difluorometil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-oxidopiridin-3-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo piridin-4-ilo o un grupo 6-metilpiridin-3-ilo.
- 45 Ejemplos del "grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido" que puede ser sustituyente en el grupo heterocíclico insaturado representado por R^1 incluyen el grupo hidrocarburo aromático que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo hidrocarburo aromático no sustituido. Más específicamente, por ejemplo, se prefiere un grupo fenilo, un grupo naftilo.
- 50 R^1 es preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, más preferiblemente un grupo heterocíclico
- 55
- 60
- 65

R¹ es más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O o un grupo heterocíclico insaturado de 9 a 10 miembros bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de: un átomo de halógeno; un grupo amino; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene
 5 opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcóxicarbonilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico saturado; un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de
 10 carbono, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo hidrocarburo aromático; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a
 15 6 átomos de carbono; y un grupo hidrocarburo aromático, en donde el grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico es un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo piracilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridacinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo indazolilo, un grupo metilendioxfenilo, un grupo etilendioxfenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo
 20 benzotiazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrahydroquinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo o un grupo quinoxalilo.

R¹ es más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de: un átomo de
 25 halógeno; un grupo amino; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcóxicarbonilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo heterocíclico saturado; un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo carbamoilo que tiene
 30 opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo hidrocarburo aromático; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de
 35 carbono; y un grupo hidrocarburo aromático, o más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 9 a 10 miembros bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico saturado, y un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico es un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tienilo, un grupo furilo, un
 40 grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo piracilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridacinilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo pirrolopiridilo, un grupo indazolilo, un grupo metilendioxfenilo, un grupo etilendioxfenilo, un grupo benzofuranilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo tetrahydroquinolilo, un grupo
 45 isoquinolilo, un grupo quinazolinilo o un grupo quinoxalilo.

R¹ es más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de: un átomo de
 50 halógeno; un grupo amino; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo alcóxicarbonilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de
 55 carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y un grupo hidrocarburo aromático, o más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado de 9 a 10 miembros bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo heterocíclico saturado, y un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en donde el grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico es un grupo imidazolilo,
 60 un grupo tiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo piracilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridacinilo, un grupo piridopiracilo, un grupo quinolilo, un grupo imidazopiridilo o un grupo pirrolopiridilo.

R¹ es más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado seleccionado de un grupo imidazolilo, un grupo
 65 tiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo piracilo, un grupo pirimidinilo y un grupo piridacinilo, que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de: un grupo alquilo que tiene de 1 a 6

átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; y un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o más preferiblemente un grupo heterocíclico insaturado seleccionado de un grupo piridopiracilo, un grupo quinolilo, un grupo imidazopiridilo y un grupo pirrolopiridilo, que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

R^1 es de forma particularmente preferible un grupo imidazolilo o un grupo piridilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de: un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; y un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o de forma particularmente preferible un grupo quinolilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Específicamente, ejemplos preferibles de R^1 incluyen un grupo tiazol-5-ilo, un grupo 2-feniltiazol-5-ilo, un grupo 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, un grupo 4-bromo-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4-acetil-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4-fenil-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (piridin-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (1-oxidopiridin-3-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (1-difluorometil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 5- (6-etilamino)piracin-2-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo 5-aminopiridin-3-ilo, un grupo 5- (hidroximetil)piridin-3-ilo, un grupo 5- (2-aminoetil)piridin-3-ilo, un grupo 5- (terc-butoxicarbonilaminoetil)piridin-3-ilo, un grupo 5- (morfolinometil)piridin-3-ilo, un grupo 5-metoxipiridin-3-ilo, un grupo 6-metoxipiridin-3-ilo, un grupo 5- (metilamino)piridin-3-ilo, un grupo 5- (propilamino)piridin-3-ilo, un grupo 5- (ciclobutilmetilamino)piridin-3-ilo, un grupo 5-acetamidopiridin-3-ilo, un grupo 5- (2-hidroxiacetamido)piridin-3-ilo, un grupo 6-metilcarbamoil-piridin-3-ilo, un grupo 4-propilcarbamoil-piridin-3-ilo, un grupo 5- (1-metilpiperidin-4-il)carbamoil-piridin-3-ilo, un grupo 6-fenilcarbamoil-piridin-3-ilo, un grupo pirimidin-5-ilo, un grupo 6-metoxipiridacin-3-ilo, un grupo quinolin-3-ilo, un grupo 6-metilquinolin-3-ilo, un grupo 7-metilquinolin-3-ilo, un grupo 6- (morfolinometil)quinolin-3-ilo, un grupo 7-formilquinolin-3-ilo, un grupo 1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, un grupo 2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, un grupo 2-etil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, un grupo 7-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, un grupo 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, un grupo 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilo y un grupo pirido[2,3-b]piracin-7-ilo. R^1 es más preferiblemente a 4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo quinolin-3-ilo, un grupo 4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (1-difluorometil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4- (piridin-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo 4-fenil-1H-imidazol-1-ilo o un grupo 4- (1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, de forma particularmente preferible un grupo 4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-ilo, un grupo quinolin-3-ilo o un grupo 4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-ilo.

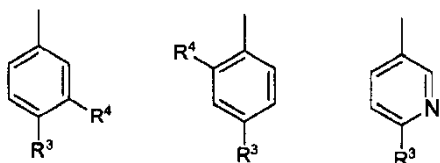
En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R^2 incluyen el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico saturado. Más específicamente, se prefiere un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo trifluorometilo o un grupo morfolinometilo.

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono" representado por R^2 incluyen el grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo cicloalquilo no sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Más específicamente, se prefiere un grupo ciclopropilo.

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo alquenilo opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono" representado por R^2 incluyen el grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo alquenilo no sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Más específicamente, se prefiere un grupo vinilo.

R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico saturado; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

Uno cualquiera o dos de Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 representan $C-R^4$ y el resto de los mismos son iguales o diferentes y cada uno representa CH o N. De ellos, preferiblemente, Y^4 es $C-R^4$ o N y cada uno de Y^1 a Y^3 es CH, o cada uno de Y^2 a Y^4 es CH e Y^1 es $C-R^4$. Estos aspectos preferidos se representan mediante las siguientes fórmulas estructurales:



5 (b 1) (b 2) (b 3)

en las que R^3 y R^4 son como se definen anteriormente.

De estas estructuras, (b1) y (b2) se prefieren más y (b1) se prefiere particularmente.

10

R^3 es un grupo ciano o $-CO-R^5$, preferiblemente $-CO-R^5$.

15

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo alquilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R^5 incluyen el grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (el resto alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo). Más específicamente, se prefiere un grupo 2-hidroxietilmetilaminometilamino o un grupo dimetilaminometilamino.

20

R^5 es más preferiblemente un grupo amino o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (el resto alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo), de forma particularmente preferible un grupo amino.

25

En la fórmula general (I), ejemplos del "átomo de halógeno" representado por R^4 incluyen el átomo de halógeno que se ejemplifica anteriormente. Se prefiere un átomo de cloro o un átomo de flúor.

30

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R^4 incluyen el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente. Se prefiere un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo isopropilo.

35

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R^4 incluyen el grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente. Se prefiere un grupo metoxi.

R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o $-N(R^7)(R^8)$, más preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o $-N(R^7)(R^8)$, de forma particularmente preferible $-N(R^7)(R^8)$.

40

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo alquilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R^6 incluyen el grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente.

45

R^6 es preferiblemente un grupo amino o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de forma particularmente preferible un grupo amino.

50

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R^7 o R^8 incluyen el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado y un grupo heterocíclico insaturado. Más específicamente, se prefiere un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-isopropoxietilo, un grupo tetrahidrofuranometilo o un grupo 2-piridiletilo.

55

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono" representado por R^7 o R^8 incluyen el grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a

7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoaciloxi y un grupo aciloxi heterocíclico saturado. Más específicamente, se prefiere un grupo 4-hidroxiciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo 4- (aminoacetoxi)ciclohexilo, un grupo 4- (2-aminopropioniloxi)ciclohexilo, un grupo 4- (2-amino-4-metilpentanoiloxi)ciclohexilo o un grupo 4- (morfolinoacetoxi)ciclohexilo.

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido" representado por R^7 o R^8 incluyen el grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente.

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido" representado por R^7 o R^8 incluyen el grupo heterocíclico saturado que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente. Se prefiere un grupo heterocíclico saturado que tiene opcionalmente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Más específicamente, por ejemplo, se prefiere un grupo 1-metilpiperidin-4-ilo.

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido" representado por R^7 o R^8 incluyen el grupo heterocíclico insaturado que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente.

En la fórmula general (I), el "grupo heterocíclico saturado" que puede estar formado conjuntamente por R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos se refiere a un grupo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico que tiene, preferiblemente, de 1 a 4 átomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre y se refiere, por ejemplo, a un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperacinilo, un grupo hexametenimino, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolino, un grupo homopiperacinilo, un grupo tetrahidrofurano o un grupo tetrahidropirano.

En la fórmula general (I), la combinación de R^7 y R^8 es preferiblemente un átomo de hidrógeno como R^7 combinado con un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O como R^8 , más preferiblemente un átomo de hidrógeno como R^7 combinado con un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado y un grupo heterocíclico insaturado; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoaciloxi y un grupo aciloxi heterocíclico saturado; o un grupo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como R^8 , más preferiblemente un átomo de hidrógeno como R^7 combinado con un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado y un grupo heterocíclico insaturado; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoaciloxi y un grupo aciloxi heterocíclico saturado como R^8 .

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono" representado por R^9 incluyen el grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente.

En la fórmula general (I), ejemplos del "grupo hidrocarburo aromático" en el "grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido" representado por R^9 incluyen el grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono que se ejemplifica anteriormente que tiene opcionalmente el sustituyente.

R^9 es preferiblemente un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, o un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

El compuesto de la presente invención es preferiblemente un compuesto representado por la fórmula general (I) en la que X^2 es C- R^2 , al menos uno de X^1 , X^3 y X^4 es N o N-óxido y cada uno del resto de X^1 , X^3 y X^4 es CH, Y^4 es C- R^4 o N y cada uno de Y^1 a Y^3 es CH, o cada uno de Y^2 a Y^4 es CH e Y^1 es C- R^4 , R^1 es un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, R^2 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico saturado; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, R^3 es un grupo ciano o -CO- R^5 en donde R^5 es un grupo amino o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (el resto alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo) y R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o -N (R^7) (R^8) en donde R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un átomo de hidrógeno;

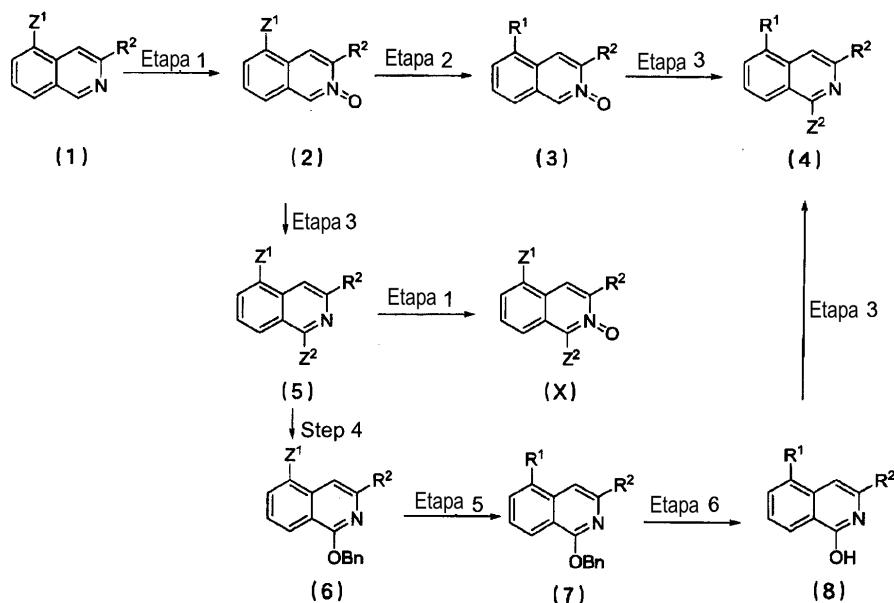
un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado y un grupo heterocíclico insaturado; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoaciloxi y un grupo aciloxi heterocíclico saturado; o un grupo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

más preferiblemente un compuesto representado por la fórmula general (I) en la que X^2 es $C-R^2$, X^4 es CH, al menos uno de X^1 y X^3 es N o N-óxido y el otro de X^1 y X^3 es CH, Y^4 es $C-R^4$ o N y cada uno de Y^1 a Y^3 es CH, o cada uno de Y^2 a Y^4 es CH e Y^1 es $C-R^4$, R^1 es un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, R^2 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, R^3 es $-CO-R^5$ en donde R^5 es un grupo amino y R^4 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o -N (R^7) (R^8) en donde R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado y un grupo heterocíclico insaturado; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoaciloxi y un grupo aciloxi heterocíclico saturado,

de forma particularmente preferible un compuesto representado por la fórmula general (I) en la que X^2 es $C-R^2$, X^4 es CH, al menos uno de X^1 y X^3 es N o N-óxido y el otro de X^1 y X^3 es CH, Y^4 es $C-R^4$ o N y cada uno de Y^1 a Y^3 es CH, o cada uno de Y^2 a Y^4 es CH e Y^1 es $C-R^4$, R^1 es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de: un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; y un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico insaturado de 9 a 10 miembros bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R^2 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, R^3 es $-CO-R^5$ en donde R^5 es un grupo amino y R^4 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o -N (R^7) (R^8) en donde R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado y un grupo heterocíclico insaturado; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoaciloxi y un grupo aciloxi heterocíclico saturado.

El compuesto de la presente invención se puede producir, por ejemplo, según el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción 1



5 En el esquema de reacción 1, Z^1 y Z^2 representa cada uno un átomo de halógeno y R^1 y R^2 son como se definen anteriormente.

Etapa 1

Esta etapa implica hacer reaccionar un compuesto disponible fácilmente representado por la fórmula general (1) o (5) con un agente oxidante para producir un compuesto de óxido de isoquinolina representado por la fórmula general (2) o (X). Ejemplos del agente oxidante incluyen peróxido de hidrógeno y ácido meta-cloroperbenzoico. El agente oxidante es preferiblemente ácido meta-cloroperbenzoico y se usa preferiblemente en de 1 a 5 equivalentes. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C al punto de ebullición de un disolvente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 50 horas. Se puede usar como un disolvente de reacción un disolvente halogenado (p. ej., cloroformo y diclorometano), un disolvente hidrocarbonado (p. ej., hexano, heptano y tolueno) o un disolvente de éter (p. ej., éter dimetílico de etilenglicol y tetrahidrofurano), o un disolvente mixto de los mismos.

Etapa 2

Esta etapa implica introducir R^1 en el compuesto representado por la fórmula general (2) mediante un método de acoplamiento de Suzuki basado en la reacción con un ácido borónico y un compuesto halogenado o un método de acoplamiento que usa un azol para producir un compuesto de isoquinolina representado por la fórmula general (3).

El método de acoplamiento de Suzuki se puede realizar según el método descrito en Chemical Review, 1995, 95, 2457-2483. Se puede usar en la reacción un complejo de paladio tal como tetraquis (trifenilfosfina)paladio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), [1-1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (PdCl_2dppf) o tris (dibencilidenacetona)dipaladio (Pd_2dba_3). Alternativamente, se pueden usar combinaciones con diversos ligandos de fosfina. El ácido borónico o éster de ácido borónico correspondiente a R^1 se puede sintetizar mediante un método habitual conocido en la técnica.

El método de acoplamiento que usa un azol se puede llevar a cabo a una temperatura de reacción de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de un disolvente usando de 1 a 10 equivalentes del azol en presencia de una base. Ejemplos de la base que se puede usar incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato tripotásico e hidruro sódico. Ejemplos del azol que se puede usar incluyen imidazol, pirazol, triazol, tiazol y oxazol. El tiempo de reacción puede ser de 30 minutos a 50 horas. Alternativamente, la reacción se puede realizar mediante la adición de un metal tal como paladio o cobre.

El disolvente usado no está particularmente limitado con tal de que el disolvente sea inerte para esta reacción. Por ejemplo, se puede usar un disolvente de éter (p. ej., tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y dioxano) o un disolvente aprótico muy polar (p. ej., dimetilformamida, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido) o un disolvente mixto de los mismos. En el caso de usar un compuesto halogenado fácilmente disponible correspondiente a R^1 , Z^1 en el compuesto representado por la fórmula general (2) se convierte en dihidroxiboro o dialcoxiboro. A continuación, el

compuesto de isoquinolina representado por la fórmula general (3) se puede producir mediante el método de acoplamiento de Suzuki o el método de acoplamiento que usa un azol del mismo modo que anteriormente.

Etapa 3

5 Esta etapa implica introducir Z^2 en el compuesto representado por la fórmula general (2), (3) u (8) a través de la reacción con un agente halogenante para producir un compuesto de isoquinolina representado por la fórmula general (4) o (5).

10 Ejemplos del agente halogenante incluyen oxicluro de fósforo, oxibromuro de fósforo, cloruro de tionilo y bromuro de tetrabutilamonio. El agente halogenante es preferiblemente oxicluro de fósforo y se usa preferiblemente en de 1 a 5 equivalentes. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C al punto de ebullición de un disolvente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 50 horas. Se puede usar como un disolvente de reacción un disolvente halogenado (p. ej., cloroformo y diclorometano), un disolvente hidrocarbonado (p. ej., hexano, heptano y tolueno) o un disolvente de éter (p. ej., éter dimetílico de etilenglicol y tetrahidrofurano) o un disolvente mixto de los mismos.

Etapa 4

20 Esta etapa implica introducir un grupo alcoxi en Z^2 en el compuesto representado por la fórmula general (5) a través de una reacción con alcohol bencílico para producir un compuesto de isoquinolina representado por la fórmula general (6).

25 Se puede usar como una base uno o más de hidróxido potásico, hidróxido sódico, carbonato potásico y carbonato sódico y se usa preferiblemente en de 1 a 5 equivalentes. Se puede usar TDA o PEG como un aditivo y se usa preferiblemente en de 0,1 a 1 equivalentes. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C hasta el punto de ebullición de un disolvente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 50 horas. Se puede usar como un disolvente de reacción un disolvente hidrocarbonado (p. ej., hexano, heptano y tolueno) o un disolvente de éter (p. ej., éter dimetílico de etilenglicol y tetrahidrofurano) o un disolvente mixto de los mismos.

Etapa 5

30 Esta etapa implica introducir R^1 en el compuesto representado por la fórmula general (6) mediante un método de acoplamiento de Suzuki basado en la reacción con un ácido borónico y un compuesto halogenado o un método de acoplamiento que usa un azol para producir un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (7).

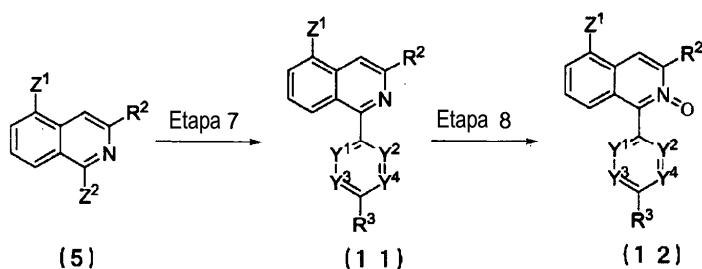
35 Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 2.

Etapa 6

40 Esta etapa implica hidrogenar el compuesto representado por la fórmula general (7) y desproteger el grupo bencilo para producir un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (8).

45 Ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen hidrógeno y ciclohexeno. La fuente de hidrógeno es preferiblemente ciclohexeno y se usa preferiblemente en de 1 a 100 equivalentes. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C hasta el punto de ebullición de un disolvente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 50 horas. Se puede usar como un disolvente de reacción un disolvente alcohólico (p. ej., etanol y metanol).

Esquema de reacción 2



En el esquema de reacción 2, Z^1 , Z^2 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 son como se definen anteriormente.

50

Etapa 7

5 Esta etapa implica someter el compuesto representado por la fórmula general (5) a un método de acoplamiento de Suzuki basado en la reacción con un ácido borónico y un compuesto halogenado o un método de acoplamiento que usa un azol para producir un compuesto de isoquinolina representado por la fórmula general (11).

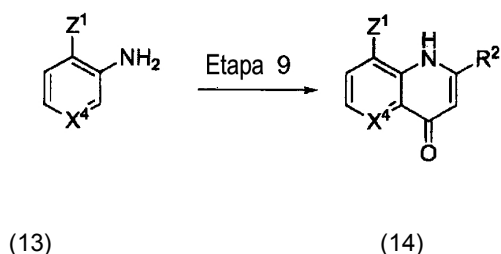
Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 2.

Etapa 8

10 Esta etapa implica producir un compuesto de isoquinolina representado por la fórmula general (12) a través de una reacción de oxidación del compuesto representado por la fórmula general (11).

Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 1.

15 Esquema de reacción 3



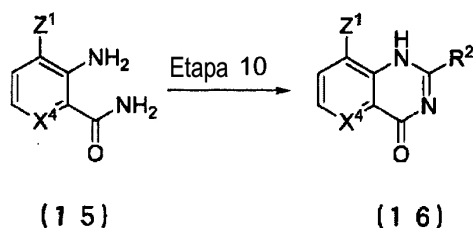
En el esquema de reacción 3, Z¹, R² y X⁴ son como se definen anteriormente.

20 Etapa 9

25 Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (13) con un β-cetoéster, un éster de formilo β o ácido de Meldrum sustituido con alcoximetileno para que la ciclación produzca un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (14).

30 Ejemplos de un ácido que promueve la ciclación incluyen ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido polifosfórico y ácido nítrico. El ácido es preferiblemente ácido polifosfórico y se usa preferiblemente en de 1 a 1.000 equivalentes. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C a 250°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 50 horas. Se puede usar como un disolvente de reacción un disolvente halogenado (p. ej., cloroformo y diclorometano), un disolvente hidrocarbonado (p. ej., hexano, heptano y tolueno) o un disolvente de éter (p. ej., éter dimetílico de etilenglicol, tetrahidrofurano y Dowtherm) o un disolvente mixto de los mismos.

Esquema de reacción 4



35 En el esquema de reacción 4, Z¹, R² y X⁴ son como se definen anteriormente.

Etapa 10

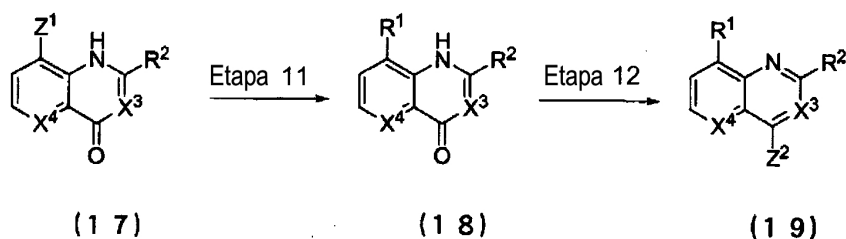
Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (15) con el éster, ortoéster o aldehído correspondiente para que la ciclación produzca un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (16). En el caso de usar un éster, se usa una base para promover la reacción. Ejemplos de la base incluyen hidróxido sódico, etilato sódico y metilato sódico. La base es preferiblemente etilato sódico y se usa preferiblemente en de 0,1 a 100 equivalentes.

En el caso de usar un ortoéster, se usa un ácido para promover la reacción. Ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tosílico y ácido mesílico. El ácido es preferiblemente ácido tosílico y se usa preferiblemente en de 0,1 a 100 equivalentes.

En el caso de usar un aldehído, se usa una sal inorgánica para promover la reacción. Ejemplos de la sal inorgánica incluyen cloruro de hierro, bromuro de hierro y yoduro de hierro. La sal inorgánica es preferiblemente cloruro de hierro y se usa preferiblemente en de 0,1 a 100 equivalentes.

La temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C a 150°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 30 minutos a 50 horas. Se puede usar como un disolvente de reacción un disolvente muy polar (p. ej., etanol, metanol, agua, DMF, NMP y DMSO).

Esquema de reacción 5



En el esquema de reacción 5, Z¹, Z², R¹, R², R³, X³, X⁴, Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son como se definen anteriormente.

Etapa 11

Esta etapa implica someter el compuesto representado por la fórmula general (17) a un método de acoplamiento se Suzuki basado en la reacción con un ácido borónico y un compuesto halogenado o un método de acoplamiento que usa un azol para producir un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (18).

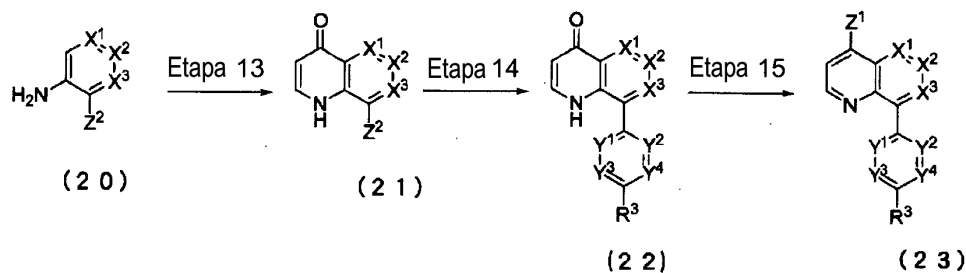
Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 2.

Etapa 12

Esta etapa implica introducir Z² en el compuesto representado por la fórmula general (18) a través de la reacción con un agente halogenante para producir un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (19).

Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 3.

Esquema de reacción 6



En el esquema de reacción 6, Z¹, Z², R³, X¹, X², X³, Y¹, Y², Y³ e Y⁴ son como se definen anteriormente.

Etapa 13

Esta etapa implica hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (20) con ácido de Meldrum sustituido con alcoximetileno para que la ciclación produzca un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (21).

5 Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 9.

Etapa 14

10 Esta etapa implica hacer reaccionar Z^2 en el compuesto representado por la fórmula general (21) con un ácido borónico mediante un método de acoplamiento de Suzuki para producir un compuesto representado por la fórmula general (22).

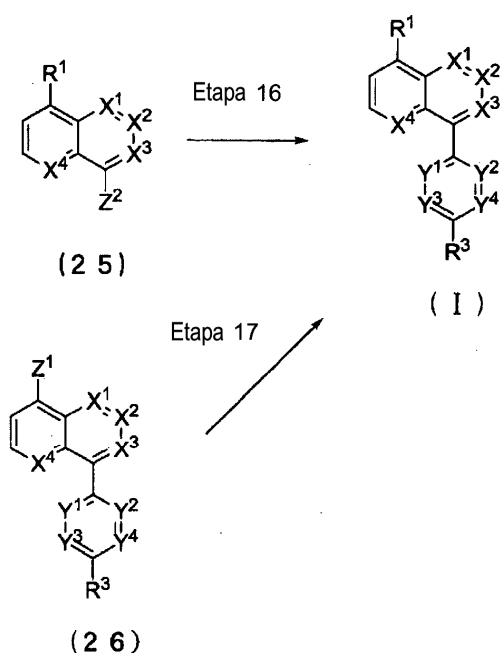
Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 2 usando el método de acoplamiento de Suzuki.

15 Etapa 15

Esta etapa implica introducir Z^2 en el compuesto representado por la fórmula general (22) a través de la reacción con un agente halogenante para producir un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (23).

20 Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 3.

Esquema de reacción 7



25 En el esquema de reacción 7, $Z^1, Z^2, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4, Y^1, Y^2, Y^3$ e Y^4 son como se definen anteriormente.

Etapa 16

30 Esta etapa implica hacer reaccionar Z^2 en el compuesto representado por la fórmula general (25) con un ácido borónico mediante un método de acoplamiento de Suzuki para producir el compuesto representado por la fórmula general (I).

Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 2 usando el método de acoplamiento de Suzuki.

Etapa 17

35 Esta etapa implica someter el compuesto representado por la fórmula general (26) a un método de acoplamiento de Suzuki basado en la reacción con un ácido borónico y un compuesto halogenado o un método de acoplamiento que usa un azol para producir el compuesto representado por la fórmula general (I).

40 Esta etapa se puede llevar a cabo del mismo modo que en la Etapa 2.

El grupo heterocíclico representado por R^1 , el grupo alquilo representado por R^2 , el sustituyente (tal como un grupo nitrilo, éster o nitro) representado por R^3 , o R^4 en cualquiera de Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 en la fórmula general (I) se puede someter a reacción mediante un método habitual conocido en la técnica en cualquier fase para producir el compuesto deseado.

Por ejemplo, en el caso de que R^1 contenga un átomo de nitrógeno, se puede sintetizar un N-óxido a través de una reacción de oxidación. R^2 puede estar halogenado en la posición bencílica y se puede someter a una reacción de sustitución con un agente nucleófilo. En el caso de un grupo nitrilo como R^3 , se puede producir un compuesto de carboxamida mediante un método de hidrólisis habitual conocido en la técnica. Alternativamente, en el caso de un grupo éster como R^3 , se puede producir un compuesto de ácido carboxílico mediante hidrólisis y se puede hacer reaccionar además con amina para producir el compuesto de amida deseado. En el caso de un grupo nitro como R^3 , se puede producir un aminocompuesto mediante reducción catalítica, etc. y se puede hacer reaccionar además con ácido carboxílico, isocianato, etc. para producir el compuesto de amida, el compuesto de urea, etc. deseado.

Por ejemplo, en el caso de un átomo de halógeno como R^4 , se puede producir el compuesto de amina o el compuesto de tioéter deseado.

En las Etapa 1 a Etapa 17 anteriores, si está presente un sustituyente reactivo que provoca una reacción diferente a la pretendida en la introducción del sustituyente o la conversión de grupos funcionales, puede introducirse un grupo protector, si es necesario, en el sustituyente reactivo por adelantado mediante medios conocidos de por sí en la técnica y retirarse, después de la reacción pretendida, por medios conocidos en la técnica para producir cada compuesto. Después de la terminación de la reacción, el compuesto de interés obtenido en cada una de estas etapas se recupera de la mezcla de reacción según un método habitual. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza apropiadamente y la materia insoluble, si está presente, se retira mediante filtración. A continuación, la solución de reacción se somete a extracción con un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como tolueno, acetato de etilo o cloroformo. Después de lavar con agua, etc., la capa orgánica que contiene el compuesto de interés se concentra bajo presión reducida para separar por destilación el disolvente. De este modo, se obtiene el compuesto de interés. El compuesto de interés obtenido se puede separar y purificar, si es necesario, mediante un método habitual, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, o cualesquiera de otros métodos usados habitualmente para la separación y la purificación de compuestos orgánicos habituales (p. ej., cromatografía de adsorción en columna usando un vehículo tal como gel de sílice, alúmina o gel de magnesio-sílice Florisil; cromatografía en columna de reparto o cromatografía de intercambio iónico usando un vehículo tal como Sefadex LH-20 (fabricado por GE Healthcare Japan Corp. (primeramente Farmacia)), Amberlite XAD-11 (fabricado por Rohm and Haas Company) o Diaion HP-20 (fabricado por Mitsubishi Chemical Corp.); o cromatografía en columna en fase normal o en fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada; preferiblemente, cromatografía en columna de gel de sílice). El compuesto (I) obtenido en una forma libre se puede convertir en sal farmacológicamente aceptable mediante un método conocido de por sí en la técnica o un método equivalente al mismo. Alternativamente, el compuesto (I) obtenido en forma de sal se puede convertir en una forma libre o cualquiera de otras sales de interés mediante un método conocido de por sí en la técnica o un método equivalente al mismo.

El compuesto (I) puede tener isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros posicionales e isómeros rotacionales. Uno cualquiera de estos isómeros y mezclas de los mismos también son abarcados por el compuesto (I). Por ejemplo, el compuesto (I) puede tener isómeros ópticos. En tal caso, un isómero óptico separado de un racemato también es abarcado por el compuesto (I). Cada uno de estos isómeros se puede obtener individualmente como un solo compuesto mediante enfoques de síntesis y separación (concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.) conocidos de por sí en la técnica.

El compuesto (I) puede estar en una forma cristalina. Los compuestos que tienen formas cristalinas simples y polimorfos cristalinos también son abarcados por el compuesto (I). Los cristales se pueden producir mediante cristalización usando un método de cristalización conocido de por sí en la técnica. El compuesto (I) puede estar en forma de solvato (p. ej., hidrato) o no solvatado. Ambos son abarcados por el compuesto (I).

Los compuestos marcados con isótopos (p. ej., ^3H , ^{14}C , ^{35}S y ^{125}I) también son abarcados por el compuesto (I).

Un profármaco del compuesto (I) o la sal del mismo (posteriormente en la presente memoria abreviado a compuesto (I)) se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto (I) debido a una reacción inducida por, por ejemplo, una enzima, ácido gástrico bajo condiciones fisiológicas in vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) a través de, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis enzimáticas o un compuesto que se convierte en el compuesto (I) a través de hidrólisis, etc. inducida por ácido gástrico, etc. Alternativamente, el profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas según se describe en las páginas 163 a 198 de Vol. 7 Molecular Design en "Iyakuhiin No Kaihatsu (Pharmaceutical Development en inglés)" publicado por Hirokawa Shoten Co., Ltd. (1990).

El compuesto (I) de la presente invención tiene excelente actividad inhibidora de HSP90 y excelente actividad inhibidora del crecimiento de células cancerosas y es útil como un agente farmacéutico tal como un agente anticanceroso. Además, el compuesto (I) de la presente invención es muy soluble en agua y se puede administrar oralmente y, como tal, es útil como un agente farmacéutico oralmente administrable tal como un agente anticanceroso oralmente administrable. Ejemplos de tumores malignos a los que se puede aplicar el compuesto (I) incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer hepático, cáncer del conducto cístico, cáncer biliar, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer del cuello uterino, cáncer del cuerpo uterino, cáncer renal, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer prostático, cáncer testicular, sarcoma de huesos y tejidos blandos, leucemia, linfoma maligno, esclerosis múltiple, cáncer de piel, tumor cerebral y mesotelioma.

A fin de usar el compuesto (I) de la presente invención como un agente farmacéutico, el compuesto (I) se mezcla, si es necesario, con un vehículo farmacéuticamente aceptable para preparar una composición farmacéutica. Se pueden adoptar diversas formas de dosificación según los propósitos preventivos o terapéuticos. Las formas pueden ser cualquiera de, por ejemplo, formulaciones orales, inyecciones, supositorios, pomadas y parches. Preferiblemente, se adopta una formulación oral. Estas formas de dosificación se pueden producir cada una mediante un método de formulación habitual conocido por los expertos en la técnica.

Diversos materiales portadores orgánicos o inorgánicos usados habitualmente como materiales farmacéuticos se usan como el vehículo farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones sólidas se formulan usando, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un agente colorante. Las preparaciones líquidas se formulan usando, por ejemplo, un disolvente, un solubilizante, un agente de suspensión, un agente de tonicidad, un tampón, un agente calmante. Además, se pueden usar, si es necesario, aditivos farmacéuticos tales como un antiséptico, un antioxidante, un agente colorante, un agente edulcorante y un agente estabilizante.

En el caso de preparar preparaciones sólidas orales, el compuesto (I) de la presente invención se complementa con un excipiente o, si es necesario, por ejemplo, con un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un agente colorante, un corrector. A continuación, se pueden producir mediante un método habitual comprimidos, comprimidos revestidos, gránulos, polvos, cápsulas, etc.

En el caso de preparar inyecciones, el compuesto (I) de la presente invención se complementa, por ejemplo, con un ajustador del pH, un tampón, un estabilizante, un agente de tonicidad, un anestésico local. Se pueden producir mediante un método habitual inyecciones hipodérmicas, intramusculares e intravenosas.

La cantidad del compuesto (I) de la presente invención que va a estar contenida en cada una de las unidades de dosificación descritas anteriormente varía dependiendo de los síntomas de un paciente receptor o la forma de dosificación, etc. En general, es deseable de aproximadamente 0,05 a 1.000 mg para formulaciones orales, de aproximadamente 0,01 a 500 mg para inyecciones o de aproximadamente 1 a 1.000 mg para supositorios por unidad de dosificación.

La dosis diaria de un fármaco que tiene cualquiera de las formas de dosificación difiere dependiendo de los síntomas, el peso corporal, la edad, el sexo, etc. de un paciente y no se puede normalizar. La dosis diaria en un adulto (peso corporal: 50 kg) habitualmente puede ser de aproximadamente 0,05 a 5.000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1.000 mg, que se administra preferiblemente una vez al día o en aproximadamente dos o tres dosis divididas al día.

Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describirá específicamente con referencia a Ejemplos y Ejemplos de prueba. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan con propósitos ilustrativos y no limitan el alcance de la presente invención.

Los espectros de $^1\text{H-NMR}$ se midieron usando tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno. Los valores de δ para los desplazamientos químicos se indican mediante ppm. Los desplazamientos químicos se indicaron con el número de protones, un patrón de absorción y una constante de acoplamiento (valor J) entre paréntesis.

Se usan los siguientes símbolos relacionados con los patrones de absorción: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, dd = doble doblete, ddd = doble doblete doblete, dt = doble triplete, m = multiplete, br = ancho y br s = singlete ancho.

Además, se pueden usar los siguientes símbolos relacionados con las fórmulas estructurales de los compuestos: Me = metilo, Et = etilo, tBu = terc-butilo, Ph = fenilo, Ac = acetilo, Boc = terc-butoxicarbonilo, TFA = ácido trifluoroacético, MsOH = ácido metanosulfónico, DMF = dimetilformamida, THF = tetrahydrofurano, NMP = N-metilpirrolidiona y CDI = carbonildiimidazol.

Ejemplo 1

2- (Etilamino)-4- (5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (1)

Ejemplo 1 (1)

2-Óxido de 5-bromoisoquinolina (1a)

- 5 Se añadió ácido meta-cloroperbenzoico acuoso (65%, 29 g) a una solución de 5-bromoisoquinolina (20,7 g) en cloroformo (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico con enfriamiento en un baño de hielo y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y se añadieron al residuo pequeñas cantidades de cloroformo y éter dietílico. El depósito se filtró para obtener el compuesto (1a) (11,8 g, 50%).

Ejemplo 1 (2)

1-Cloro-5-bromoisoquinolina (1b)

- 15 Se añadió oxiclورو de fósforo (5 ml) a una suspensión del compuesto (1a) (7,83 g) en cloroformo (120 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 50°C. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico con enfriamiento en un baño de hielo y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y se añadieron al residuo pequeñas cantidades de cloroformo y éter dietílico. El depósito se filtró para obtener el compuesto (1b) (5,83 g, 65%) como un sólido blanco.

Ejemplo 1 (3)

1- (Benciloxi)-5-bromoisoquinolina (1c)

- 25 Una suspensión del compuesto (1b) (0,242 g), alcohol bencílico (0,162 g), hidróxido potásico (0,224 g), carbonato potásico (0,138 g) y tris (2- (2-metoxietoxi)etil)amina (0,032 ml) en tolueno (6 ml) se agitó a 120°C durante 1 hora. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto (1c) (0,621 g, 99%) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 1 (4)

1-Cloro-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolina (1d)

- 30 El compuesto (1c) (3,03 g), hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol (1,96 g), 8-quinolinol (0,280 g), óxido de cobre (I) (0,280 g), PEG (Mn = 3.400) (1,90 g) y carbonato de cesio (12,5 g) se suspendieron en DMSO (20 ml). La suspensión se purgó con nitrógeno, a continuación se cerró herméticamente en el tubo y se agitó durante la noche a 125°C. Después de enfriar, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener un sólido blanco (2,60 g). El sólido blanco obtenido (2,60 g) e hidróxido de paladio soportado en carbono (2,60 g) se suspendieron en ciclohexeno (68 ml) y etanol (34 ml) y la suspensión se agitó a 80°C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se añadió a esto una solución mixta de cloroformo y metanol (5:1) y la materia insoluble se separó por filtración usando celita. El disolvente del filtrado se separó por destilación. A continuación, se añadió cloroformo al residuo y el depósito se filtró para obtener un sólido blanco (1,47 g). Se añadió oxiclورو de fósforo (7,6 ml) al sólido blanco obtenido (1,11 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico con enfriamiento en un baño de hielo y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y se añadieron al residuo pequeñas cantidades de cloroformo y éter dietílico. El depósito se filtró para obtener el compuesto (1d) (0,929 g, rendimiento basado en 3 etapas: 33%) como un sólido blanco.

Ejemplo 1 (5)

2- (Etilamino)-4- (5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (1)

5 Se añadió Pd (PPh₃)₄ (0,012 g) a una solución del compuesto (1d) (0,062 g), éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico (0,071 g) y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 1,5 ml) en éter dimetílico de etilenglicol (3,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 85°C durante 3 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y el residuo obtenido se usó en la siguiente reacción. Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico (4 M, 0,093 ml) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (0,045 ml) a una solución del residuo obtenido en DMSO (3 ml) y etanol (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se recogió mediante filtración, a continuación se lavó con agua y éter mediante aspersion y a continuación se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto (1) (0,040 g, rendimiento basado en 2 etapas: 45%) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 2

15 4- (5- (5-Aminopiridin-3-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (2)

Ejemplo 2 (1)

4- (5-Bromoisquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzonitrilo (2a)

20 Se añadió Pd (PPh₃)₄ (1,39 g) a una solución del compuesto (1b) (5,83 g), éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico (7,80 g) y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 40 ml) en éter dimetílico de etilenglicol (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 85°C durante 3 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (2a) (14,8 g, rendimiento: 62%) como un sólido blanco.

Ejemplo 2 (2)

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolin-1-il)benzonitrilo (2b)

30 Una suspensión del compuesto (2a) (2,56 g), bis (pinacolato)diboro (1,79 g), PdCl₂dppf (0,478 g) y acetato potásico (2,3 g) en dioxano (20 ml) se agitó a 85°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloroformo a la solución de reacción y la materia insoluble se separó por filtración usando celita. El disolvente del filtrado se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto (2b) (1,38 g, 50%) como un sólido blanco.

Ejemplo 2 (3)

4- (5- (5-Aminopiridin-3-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (2)

35 Se añadió Pd (PPh₃)₄ (0,013 g) a una solución del compuesto (2b) (0,102 g), 3-amino-5-bromopiridina (0,042 g) y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 1,5 ml) en éter dimetílico de etilenglicol (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 85°C durante 3 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación. Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico (4 M, 0,093 ml) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (0,045 ml) a una solución del residuo obtenido en DMSO (3 ml) y etanol (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se recogió mediante filtración, a continuación se lavó con agua y éter mediante aspersion y a continuación se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto (2) (0,045 g, rendimiento basado en 2 etapas: 45%) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 3

2- (Etilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (3)

Ejemplo 3 (1)

8-Yodo-2- (trifluorometil)quinolin-4 (1H)-ona (3a)

- 5 Una mezcla de 2-yodoanilina (25,0 g), 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (20,8 g) y PPA (78,0 g) se agitó a 180°C durante 1 hora. Después de enfriar, la solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico y el depósito se filtró y se lavó con agua. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico y el depósito se filtró y se lavó con agua. Los residuos de filtración se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto (3a) (16,2 g, 42%) como un sólido blanco.

10 Ejemplo 3 (2)

4-Cloro-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina (3b)

- 15 El compuesto (3a) (2,58 g), hidrocloreto de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol (1,54 g), 8-quinolinol (0,220 g), óxido de cobre (I) (0,220 g), PEG (Mn = 3.400) (1,50 g) y carbonato de cesio (9,80 g) se suspendieron en DMSO (16 ml). La suspensión se purgó con nitrógeno, a continuación se cerró herméticamente en el tubo y se agitó durante la noche a 125°C. Después de enfriar, se añadió a esto una solución mixta de cloroformo y metanol (5:1) y la materia insoluble se separó por filtración usando celita. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y el depósito se filtró y se lavó con agua. El residuo de filtración se secó bajo presión reducida para obtener un sólido blanco (1,36 g). Se añadió oxiclórico de fósforo (13 ml) al sólido blanco obtenido (1,36 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 20 2 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico con enfriamiento en un baño de hielo y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante 25 cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (3b) (1,08 g, rendimiento basado en 2 etapas: 38%) como un sólido blanco.

25 Ejemplo 3 (3)

2- (Etilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (3)

- 30 Se añadió Pd (PPh₃)₄ (0,011 g) a una solución del compuesto (3b) (0,07 g), éster pinacólico de ácido 4-ciano-3-(etilamino)fenilborónico (0,065 g) y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 1,5 ml) en éter dimetílico de etilenglicol (3,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 85°C durante 3 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y el residuo obtenido se usó en la siguiente reacción. Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico (4 M, 0,093 ml) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (0,045 ml) a una solución del residuo obtenido en DMSO (3 ml) y etanol (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se recogió 35 mediante filtración, a continuación se lavó con agua y éter mediante aspersion y a continuación se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto (3) (0,061 g, rendimiento basado en 2 etapas: 65%) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 4

2-Amino-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4-il)benzamida (4)

40 Ejemplo 4 (1)

8-Yodo-2- (trifluorometil)quinazolin-4 (1H)-ona (4a)

- 45 Se añadieron hidrocloreto de EDCI (18,4 g) y 1-hidroxibenzotriazol (9,5 g) a una solución de ácido 2-amino-3-yodobenzoico (16,4 g) sintetizado usando el método descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 47 (6), 1448-1464 en DMF (120 ml) y posteriormente se añadió a esto agua amoniacal (21,2 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se filtró y se secó

5 bajo presión reducida para obtener 2-amino-3-yodobenzamida (12,8 g). Se añadió hidruro sódico al 60% (2,29 g) a una solución de la 2-amino-3-yodobenzamida obtenida (5,0 g) en etanol (95 ml), a continuación se añadió a esto trifluoroacetato de etilo (10,8 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 15 horas. Después de enfriar, se añadió agua a esto y la solución de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. A continuación, el depósito se filtró y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto (4a) (6,4 g, rendimiento basado en 2 etapas: 77%).

Ejemplo 4 (2)

4-Cloro-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina (4b)

10 El compuesto (4b) se obtuvo (rendimiento basado en 2 etapas: 52%) según el Ejemplo 3 (2) usando el compuesto (4a) en lugar del compuesto (3a).

Ejemplo 4 (3)

2-Amino-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4-il)benzamida (4)

15 El compuesto (4) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 16%) según el Ejemplo 1 (5) usando el compuesto (4b) en lugar del compuesto (1d) y éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 5

2- (Terc-butilamino)-4- (2'- (trifluorometil)-3,8'-biquinolin-4'-il)benzamida (5)

Ejemplo 5 (1)

4'-Cloro-2'- (trifluorometil)-3,8'-bisquinolina (5a)

20 Se añadió PdCl₂dppf (0,458 g) a una solución del compuesto (3a) (2,72 g), ácido 3-quinolinborónico (1,66 g) y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 2,7 ml) en éter dimetílico de etilenglicol (5,3 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 150°C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación. Se añadió cloroformo al residuo obtenido y el depósito se recogió mediante filtración. El residuo de filtración (2,20 g) se usó en la siguiente reacción sin purificarse. Se añadió oxiclورو de fósforo (10 ml) al residuo de filtración obtenido (2,20 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico con enfriamiento en un baño de hielo y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (n-hexano/acetato de etilo) para obtener compuesto (5a) (1,76 g, rendimiento basado en 2 etapas: 61%) como un sólido blanco.

Ejemplo 5 (2)

2- (Terc-butilamino)-4- (2'- (trifluorometil)-3,8'-biquinolin-4'-il)benzamida (5)

35 El compuesto (5) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 90%) según el Ejemplo 3 (3) usando el compuesto (5a) en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 6

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (6)

40 Se obtuvo 3- (1-cloroisoquinolin-5-il)quinolina según el Ejemplo 5 (1) usando el compuesto (1a) en lugar del compuesto (3a) y Pd (PPh₃)₄ en lugar de PdCl₂dppf. El compuesto (6) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 4 etapas: 57%) según el Ejemplo 1 (5) usando la 3- (1-cloroisoquinolin-5-il)quinolina obtenida en lugar del

compuesto (1d) y éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 7

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (3-metil-5- (quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (7)

- 5 Se obtuvo 2-óxido de 5-bromo-3-metilisoquinolina según el Ejemplo 1 (1) usando 5-bromo-3-metilisoquinolina en lugar de 5-bromoisoquinolina. El compuesto (7) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 5 etapas: 14%) según el Ejemplo 6 usando el 2-óxido de 5-bromo-3-metilisoquinolina obtenido en lugar del compuesto (1a).

Ejemplo 8

2-Óxido de 1- (4-carbamoil-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenil)-3-metil-5- (quinolin-3-il)isoquinolina (8)

- 10 Ejemplo 8 (1)

5-Bromo-1-cloro-3-metilisoquinolina (8a)

El compuesto (8a) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 2 etapas: 61%) según los Ejemplos 1 (1) y 1 (2) usando 5-bromo-3-metilisoquinolina en lugar de 5-bromoisoquinolina.

Ejemplo 8 (2)

- 15 2-Óxido de 1- (4-Carbamoil-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenil)-3-metil-5- (quinolin-3-il)isoquinolina (8)

- 20 Se obtuvo 4- (5-bromo-3-metilisoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzocitrilo según el Ejemplo 2 (1) usando el compuesto (8a) en lugar del compuesto (1b). Se obtuvo 2-óxido de 5-bromo-1- (4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenil)-3-metilisoquinolina según el Ejemplo 1 (1) usando el 4- (5-bromo-3-metilisoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzocitrilo obtenido en lugar de 5-bromoisoquinolina. El compuesto (8) se obtuvo (rendimiento basado en 4 etapas: 9%) según el Ejemplo 1 (5) usando el 2-óxido de 5-bromo-1- (4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenil)-3-metilisoquinolina obtenido en lugar del compuesto (1d) y ácido 3-quinolinborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 9

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (6-metilquinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (9)

- 25 El compuesto (9) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 60%) según el Ejemplo 2 (3) usando 3-bromo-6-metilquinolina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 10

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (7-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)isoquinolin-1-il)benzamida (10)

- 30 El compuesto (10) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 19%) según el Ejemplo 2 (3) usando 6-bromo-7-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina y PdCl₂dppf en lugar de Pd (PPh₃)₄.

Ejemplo 11

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (7-metilquinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (11)

- 35 El compuesto (11) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 63%) según el Ejemplo 2 (3) usando 3-bromo-7-metilquinolina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 12

4- (5- (7-Metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (12)

5 El compuesto (12) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 17%) según el Ejemplo 2 (3) usando 6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina y PdCl₂dppf en lugar de Pd (PPh₃)₄.

Ejemplo 13

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (pirido[2,3-b]piracin-7-il)isoquinolin-1-il)benzamida (13)

El compuesto (13) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 30%) según el Ejemplo 2 (3) usando 7-bromo-pirido[2,3-b]piracina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

10 Ejemplo 14

4- (5- (1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (14)

El compuesto (14) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 68%) según el Ejemplo 2 (3) usando 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina y PdCl₂dppf en lugar de Pd (PPh₃)₄.

15 Ejemplo 15

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (piridin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (15)

El compuesto (15) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 58%) según el Ejemplo 2 (3) usando 3-bromopiridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 16

20 2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (6-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (16)

El compuesto (16) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 57%) según el Ejemplo 2 (3) usando 3-bromo-6-metoxipiridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 17

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (5- (hidroximetil)piridin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (17)

25 El compuesto (17) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 40%) según el Ejemplo 2 (3) usando 3-bromo-5- (hidroximetil)piridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 18

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (tiazol-5-il)isoquinolin-1-il)benzamida (18)

30 El compuesto (18) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 75%) según el Ejemplo 2 (3) usando 5-bromotiazol en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 19

2- (5- (1- (4-Carbamoil-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenil)isoquinolin-5-il)piridin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (19)

El compuesto (19) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 49%) según el Ejemplo 2 (3) usando 2- (5-bromopiridin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 20

4- (5- (5- (2-Aminoetil)piridin-3-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (20)

5 Una solución del compuesto (19) (0,047 g) en TFA se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separó por destilación y se añadió cloroformo al residuo. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y se añadió éter dietílico al residuo. El depósito se filtró para obtener el compuesto (20) (0,022 g, rendimiento: 60%) como un sólido blanco.

Ejemplo 21

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)isoquinolin-1-il)benzamida (21)

10 El compuesto (21) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 40%) según el Ejemplo 2 (3) usando 2-bromo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 22

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (2-feniltiazol-5-il)isoquinolin-1-il)benzamida (22)

15 El compuesto (22) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 55%) según el Ejemplo 2 (3) usando 5-bromo-2-feniltiazol en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 23

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)isoquinolin-1-il)benzamida (23)

El compuesto (23) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 30%) según el Ejemplo 2 (3) usando 2-bromo-5-fenil-1,3,4-tiadiazol en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 24

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (5-metoxipiridin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (24)

20 El compuesto (24) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 64%) según el Ejemplo 2 (3) usando 3-bromo-5-metoxipiridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 25

25 2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (4- (piridin-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (25)

30 Se obtuvo 1-cloro-5- (4- (piridin-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolina según el Ejemplo 1 (4) usando dihidrocloruro de 4- (1H-imidazol-4-il)piridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol. El compuesto (25) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 3%) según el Ejemplo 1 (5) usando la 1-cloro-5- (4-piridin-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolina obtenida en lugar del compuesto (1d) y éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 26

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (5- (morfolinometil)piridin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (26)

35 El compuesto (26) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 57%) según el Ejemplo 2 (3) usando 4- (5-bromopiridin-3-il)metil)morfolina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 27

4- (5- (5-Acetamidopiridin-3-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (27)

El compuesto (27) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 58%) según el Ejemplo 2 (3) usando N- (5-bromopiridin-3-il)acetamida en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

5 Ejemplo 28

4- (5- (5- (2-Hidroxiacetamido)piridin-3-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (28)

El compuesto (28) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 25%) según el Ejemplo 2 (3) usando acetato de 2- (5-bromopiridin-3-ilamino)-2-oxoetil en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 29

10 5- (1- (4-Carbamoil-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenil)isoquinolin-5-il)-N-propilnicotinamida (29)

El compuesto (29) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 65%) según el Ejemplo 2 (3) usando 5-bromo-N-propilnicotinamida en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 30

5- (1- (4-Carbamoil-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenil)isoquinolin-5-il)-N- (1-metilpiperidin-4-il)nicotinamida (30)

15 El compuesto (30) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 41%) según el Ejemplo 2 (3) usando 5-bromo-N- (1-metilpiperidin-4-il)nicotinamida en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 31

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (3- (morfolinometil)-5- (quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (31)

20 Se obtuvo 2-óxido de 5-bromo-3-metilisoquinolina según el Ejemplo 1 (1) usando 5-bromo-3-metilisoquinolina en lugar de 5-bromoisoquinolina. Se obtuvo 3- (1-cloro-3-metilisoquinolin-5-il)quinolina según el Ejemplo 5 (1) usando el 2-óxido de 5-bromo-3-metilisoquinolina obtenido en lugar del compuesto (3a) y Pd (PPh₃)₄ en lugar de PdCl₂dppf. Una suspensión de la 3- (1-cloro-3-metilisoquinolin-5-il)quinolina obtenida (0,151 g), NBS (0,098 g) y AIBN (0,017 g) en tetracloruro de carbono (5 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar, la materia insoluble se separó por filtración usando celita. Se añadieron al filtrado THF (3 ml), morfolina (0,1 ml) y diisopropiletilamina (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se separó por destilación y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener 4- (1-cloro-5- (quinolin-3-il)isoquinolin-3-il)metil)morfolina (25 mg). El compuesto (31) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 7 etapas: 1%) según el Ejemplo 1 (5) usando la 4- (1-cloro-5- (quinolin-3-il)isoquinolin-3-il)metil)morfolina obtenida en lugar del compuesto (1d) y éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 32

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (32)

35 Se obtuvo 1-cloro-5- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolina según el Ejemplo 1 (4) usando dihidrocloruro de 3- (1H-imidazol-4-il)piridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol. El compuesto (32) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 1%) según el Ejemplo 1 (5) usando la 1-cloro-5- (4-piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolina obtenida en lugar del compuesto (1d) y éster pinacólico de ácido éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

40

Ejemplo 33

2-Aminoacetato de 4-(2-carbamoil-5-(5-(quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)fenilamino)ciclohexilo (33)

Una solución del compuesto (6) (0,67 g), ácido 2-(t-butoxicarbonilamino)acético (0,60 g), hidrocloreuro de EDCI (0,675 g) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,017 g) en dimetilformamida (9 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se usó en la siguiente reacción sin purificarse. Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución del residuo en cloruro de metileno (4 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (33) (0,54 g, rendimiento basado en 2 etapas: 72%) como un sólido blanco.

Ejemplo 34

15 2-(4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(5-(5-(metilamino)piridin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (34)

Se obtuvo 5-(1-(4-carbamoil-3-(4-hidroxiciclohexilamino)fenil)isoquinolin-5-il)piridin-3-il (metil)carbamato de terc-butilo según el Ejemplo 2 (3) usando 5-bromopiridin-3-il (metil)carbamato de terc-butilo en lugar de 3-amino-5-bromopiridina. Una solución del compuesto obtenido (0,070 g) en ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó por destilación. A continuación, se añadieron al residuo carbonato potásico (0,5 g) y metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y a continuación se añadió acetonitrilo al residuo. El depósito se filtró para obtener el compuesto (34) (0,036 g, rendimiento basado en 3 etapas: 51%) como un sólido amarillo claro.

25 Ejemplo 35

2-(4-Hidroxiciclohexilamino)-4-(5-(5-(propilamino)piridin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (35)

El compuesto (35) se obtuvo como un sólido amarillo claro (0,036 g, rendimiento basado en 3 etapas: 17%) según el Ejemplo 34 usando (propil)carbamato de 5-bromopiridin-3-ilo en lugar de 5-bromopiridin-3-il (metil)carbamato de terc-butilo.

30 Ejemplo 36

4-(5-(5-(Ciclobutilmetilamino)piridin-3-il)isoquinolin-1-il)-2-(4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (36)

El compuesto (36) se obtuvo como un sólido amarillo claro (0,036 g, rendimiento basado en 3 etapas: 39%) según el Ejemplo 34 usando (ciclopropilmetil)carbamato de 5-bromopiridin-3-ilo en lugar de 5-bromopiridin-3-il (metil)carbamato de terc-butilo.

35 Ejemplo 37

2-(4-Hidroxiciclohexilamino)-N-(2-hidroxi-etil)metilamino)-4-(5-(quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (37)

Una solución de paraformaldehído (0,122 g), 2-(metilamino)etanol (0,330 g) y ácido acético (0,13 ml) en etanol (4 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió a la solución de reacción una solución del compuesto (6) (0,200 g) en cloruro de metileno (4 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, a continuación se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (37) (0,130 g, 56%) como un sólido amarillo claro.

45

Ejemplo 38

N- ((Dimetilamino)metil)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (38)

- 5 Una solución del compuesto (6) (0,050 g) y yoduro de N,N-dimetilmetilamonio (0,025 g) en cloruro de metileno (1 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, a continuación se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener el compuesto (38) (0,053 g, 95%) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 39

- 10 4- (5- (1H-Pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (39)

El compuesto (39) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 59%) según el Ejemplo 2 (3) usando 6-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina y PdCl₂dppf en lugar de Pd (PPh₃)₄.

Ejemplo 40

- 15 2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (2-metil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)isoquinolin-1-il)benzamida (40)

El compuesto (40) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 23%) según el Ejemplo 2 (3) usando 6-bromo-2-metil-1H-pirrolo[4,5-b]piridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 41

4- (5- (2-Etil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (41)

- 20 El compuesto (41) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 47%) según el Ejemplo 2 (3) usando 6-bromo-2-etil-1H-pirrolo[4,5-b]piridina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina y PdCl₂dppf en lugar de Pd (PPh₃)₄.

Ejemplo 42

4- (5- (Quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (42)

- 25 El compuesto (42) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 4 etapas: 37%) según el Ejemplo 6 usando 4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico.

Ejemplo 43

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (pirimidin-5-il)isoquinolin-1-il)benzamida (43)

- 30 El compuesto (43) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 54%) según el Ejemplo 2 (3) usando 5-bromopirimidina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 44

2,5-Dimetil-4- (5- (quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (44)

- 35 El compuesto (44) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 4 etapas: 33%) según el Ejemplo 6 usando ácido 4-ciano-2,5-dimetilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico.

Ejemplo 45

4- (5- (7-Formilquinolin-3-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (45)

El compuesto (45) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 20%) según el Ejemplo 2 (3) usando 3-bromo-7-formilquinolina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

5 Ejemplo 46

4- (5- (6-Etilamino)piracin-2-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (46)

El compuesto (46) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 30%) según el Ejemplo 2 (3) usando 2-amino-6-bromopiracina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 47

10 2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (6-metoxipiridacin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (47)

El compuesto (47) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 51%) según el Ejemplo 2 (3) usando 2-bromo-5-metoxipiridacina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 48

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (48)

15 El compuesto (48) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 53%) según el Ejemplo 1 (5) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 49

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (6- (morfolinometil)quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (49)

20 El compuesto (49) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 45%) según el Ejemplo 2 (3) usando 4- (3-bromoquinolin-6-il)metil)morfolina en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 50

3-Metil-4- (5- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (50)

25 El compuesto (50) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 9%) según el Ejemplo 32 usando ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico.

Ejemplo 51

3-Metil-4- (5- (4- (piridin-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (51)

30 El compuesto (51) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 14%) según el Ejemplo 25 usando ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico.

Ejemplo 52

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (4- (1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (52)

35 Una suspensión del compuesto (2b) (0,188 g), 4- (1H-imidazol-4-il)-1-isobutil-1H-pirazol (0,0837 g) y óxido de cobre (I) (0,003 g) en MeOH (200 ml) se agitó, al aire, a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió cloroformo a la

- 5 solución de reacción, que a continuación se filtró usando celita. El disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener un sólido blanco. Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico (4 M, 0,093 ml) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (0,045 ml) a una solución del sólido blanco obtenido en DMSO (3 ml) y etanol (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se recogió mediante filtración, a continuación se lavó con agua y éter mediante aspersion y a continuación se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto (52) (0,040 g, rendimiento basado en 2 etapas: 26%) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 53

- 10 2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (5- (4- (1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (53)

El compuesto (53) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 8%) según el Ejemplo 52 usando 4- (1H-imidazol-4-il)-1-isopropil-1H-pirazol en lugar de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-isobutil-1H-pirazol.

Ejemplo 54

4- (5- (4-Bromo-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (54)

- 15 El compuesto (54) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 22%) según el Ejemplo 52 usando 4-bromo-1H-imidazol en lugar de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-isobutil-1H-pirazol.

Ejemplo 55

4- (5- (4-Acetil-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (55)

- 20 El compuesto (55) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 20%) según el Ejemplo 52 usando 4-acetil-1H-imidazol en lugar de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-isobutil-1H-pirazol.

Ejemplo 56

5- (1- (4-Carbamoil-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenil)isoquinolin-5-il)-N-metilpicolinamida (56)

El compuesto (56) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 56%) según el Ejemplo 2 (3) usando 5-bromo-N-propilpicolinamida en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

- 25 Ejemplo 57

5- (1- (4-Carbamoil-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenil)isoquinolin-5-il)-N-fenilpicolinamida (57)

El compuesto (57) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 55%) según el Ejemplo 2 (3) usando 5-bromo-N-fenilpicolinamida en lugar de 3-amino-5-bromopiridina.

Ejemplo 58

- 30 4- (5- (4- (1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)-2- (metilamino)benzamida (58)

El compuesto (58) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 53%) según el Ejemplo 1 (5) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3-metilaminofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 59

4- (5- (4- (1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)-2- ((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)benzamida (59)

5 El compuesto (59) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 55%) según el Ejemplo 1 (5) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- ((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 60

4- (5- (4- (1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)-2- (2- (piridin-2-il)etilamino)benzamida (60)

10 El compuesto (60) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 52%) según el Ejemplo 1 (5) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (2- (piridin-2-il)etilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 61

2- (Isopropilamino)-4- (5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (61)

15 El compuesto (61) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 34%) según el Ejemplo 1 (5) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (isopropilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 62

2- (2-Metoxietilamino)-4- (5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (62)

20 El compuesto (62) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 55%) según el Ejemplo 1 (5) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (2-metoxietilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 63

2- (Cicloheptilamino)-4- (5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (63)

25 El compuesto (63) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 59%) según el Ejemplo 1 (5) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (cicloheptilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 64

2- (Isopropilmetilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (64)

30 El compuesto (64) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 64%) según el Ejemplo 3 (3) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (isopropilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 65

2- (Ciclopropilmetilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (65)

35 El compuesto (65) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 50%) según el Ejemplo 3 (3) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (ciclopropilmetilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 66

2- (Etilamino)-4- (3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (66)

5 Se obtuvo 1- (benciloxi)-5-bromo-3-metilisoquinolina según el Ejemplo 1 (3) usando el compuesto (8a) en lugar del compuesto (1b). Se obtuvo 1-cloro-3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolina según el Ejemplo 1 (4) usando la 1- (benciloxi)-5-bromo-3-metilisoquinolina obtenida en lugar del compuesto (1c). El compuesto (66) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 6 etapas: 27%) según el Ejemplo 1 (5) usando la 1-cloro-3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolina obtenida en lugar del compuesto (1d).

10 Ejemplo 67

2- (Isopropilamino)-4- (3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (67)

El compuesto (67) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 19%) según el Ejemplo 66 usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (isopropilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

15 Ejemplo 68

2- (Ciclopropilmetilamino)-4- (3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (68)

El compuesto (68) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 6 etapas: 18%) según el Ejemplo 66 usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (ciclopropilmetilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

20 Ejemplo 69

2-Amino-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (69)

El compuesto (69) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 77%) según el Ejemplo 3 (3) usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

25 Ejemplo 70

2-Fluoro-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (70)

El compuesto (70) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 24%) según el Ejemplo 3 (3) usando ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

30 Ejemplo 71

2-Amino-4- (3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (71)

El compuesto (71) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 6 etapas: 22%) según el Ejemplo 66 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

35 Ejemplo 72

2-Etilamino-4- (4- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)1,7-naftiridin-8-il)benzamida (72)

Una suspensión de 3-amino-2-cloropiridina (17,6 g) y 5- (metoximetileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (25,5 g) en isopropanol (274 ml) se calentó hasta reflujo durante 5 minutos. Después de enfriar, el depósito se filtró para obtener la 5- (2-cloropiridin-3-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (34,8 g). La 5- (2-cloropiridin-3-ilamino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona obtenida (8,2 g) se añadió gradualmente a Dowtherm calentado hasta 220°C y la mezcla se calentó a 220°C durante 30 minutos. Después de enfriar, se añadió hexano (300 ml) a la solución de reacción y el depósito se filtró para obtener la 8-cloro-1,7-naftiridin-4 (1H)-ona (2,02 g). Se obtuvo 4- (4-cloro-1,7-naftiridin-8-il)-2- (etilamino)benzonitrilo (0,107 g) según el Ejemplo 5 (1) usando la 8-cloro-1,7-naftiridin-4 (1H)-ona obtenida (0,295 g) en lugar del compuesto (3a) y éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico en lugar de ácido 3-quinolinborónico. Una suspensión del 4- (4-cloro-1,7-naftiridin-8-il)-2- (etilamino)benzonitrilo obtenido (0,0491 g), hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol (0,035 g), nanopartículas de cobre (II) (0,06 g) y carbonato potásico (0,0883 g) en DMF (1,5 ml) se agitó durante la noche a 125°C. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener 2- (etilamino)-4- (4- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1,7-naftiridin-8-il)benzonitrilo. Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico (4 M, 0,093 ml) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (0,045 ml) a una solución del 2- (etilamino)-4- (4- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-1,7-naftiridin-8-il)benzonitrilo obtenido en DMSO (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se recogió mediante filtración, a continuación se lavó con agua y éter mediante aspersion y a continuación se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto (72) (0,040 g, rendimiento basado en 6 etapas: 4%) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 73

3-Amino-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (73)

El compuesto (73) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 16%) según el Ejemplo 3 (3) usando éster pinacólico de ácido 2-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 74

3-Amino-4- (3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (74)

El compuesto (74) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 6 etapas: 12%) según el Ejemplo 66 usando éster pinacólico de ácido 2-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 75

3-Amino-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4-il)benzamida (75)

El compuesto (75) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 2 etapas: 14%) según el Ejemplo 4 (3) usando éster pinacólico de ácido 2-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 76

2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (76)

Se obtuvo 4-cloro-8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando dihidrocloreuro de 3- (1H-imidazol-4-il)piridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol. El compuesto (76) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 32%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4-cloro-8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina obtenida en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 77

2- (Etilamino)-4- (8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (77)

El compuesto (77) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 30%) según el Ejemplo 76 usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 78

- 5 2-Amino-4- (8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (78)

El compuesto (78) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 30%) según el Ejemplo 76 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 79

- 10 2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4-il)benzamida (79)

Una suspensión del compuesto (4b) (0,757 g), éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico (0,720 g), PdCl₂dppf (0,163 g) y fosfato potásico (1,30 g) en dioxano (10 ml) se agitó durante la noche a 90°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se añadió a esto cloroformo y la materia insoluble se separó por filtración usando celita. El disolvente del filtrado se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener 2- (terc-butilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinazolin-4-il)benzonitrilo (0,655 g) como un sólido blanco. Se añadieron una solución acuosa de hidróxido sódico (4 M, 0,640 ml) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (0,300 ml) a una solución del 2- (terc-butilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinazolin-4-il)benzonitrilo obtenido (0,655 g) en DMSO (8 ml) y etanol (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se recogió mediante filtración, a continuación se lavó con agua y éter mediante aspersion y a continuación se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto (79) (0,530 g, rendimiento basado en 2 etapas: 50%) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 80

- 25 2- (Etilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4-il)benzamida (80)

El compuesto (80) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 40%) según el Ejemplo 79 usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 81

- 30 2-Cloro-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (81)

El compuesto (81) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 16%) según el Ejemplo 3 (3) usando éster pinacólico de ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 82

- 35 2-Cloro-4- (3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (82)

El compuesto (82) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 6 etapas: 18%) según el Ejemplo 66 usando éster pinacólico de ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 83

- 40 5- (8- (4- (1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)picolinamida (83)

El compuesto (83) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 40%) según el Ejemplo 3 (3) usando ácido 6-cianopiridin-3-ilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3-(etilamino)fenilborónico.

5

Ejemplo 84

3-Metil-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (84)

El compuesto (84) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 2 etapas: 68%) según el Ejemplo 3 (3) usando ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

10 Ejemplo 85

2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4-il)benzamida (85)

El compuesto (85) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 31%) según el Ejemplo 79 usando ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

15

Ejemplo 86

2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (86)

El compuesto (86) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 66%) según el Ejemplo 3 (3) usando éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

20

Ejemplo 87

4- (8- (4- (1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)-3- (propilamino)benzamida (87)

El compuesto (87) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 35%) según el Ejemplo 3 (3) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-2- (propilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

25

Ejemplo 88

5- (8- (4- (Piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)picolinamida (88)

El compuesto (88) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 15%) según el Ejemplo 76 usando ácido 6-cianopiridin-3-ilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

30

Ejemplo 89

4- (8- (4- (1-Etil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)-2- (etilamino)benzamida (89)

Se obtuvo 4-cloro-8- (4- (1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-etil-1H-pirazol en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol. El compuesto (89) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 13%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4-cloro-8- (4- (1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina obtenida en lugar del compuesto (3b).

35

Ejemplo 90

2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (90)

5 El compuesto (90) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 15%) según el Ejemplo 89 usando éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 91

4- (8- (4- (1-Difluorometil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)-2- (etilamino)benzamida (91)

10 Se obtuvo 4-cloro-8- (4- (1- (difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando hidrocloreto de 1- (difluorometil)-4- (1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol en lugar de hidrocloreto de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol. El compuesto (91) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 10%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4-cloro-8- (4- (1- (difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina obtenida en lugar del compuesto (3b).

Ejemplo 92

15 2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (1-difluorometil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (92)

El compuesto (92) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 14%) según el Ejemplo 91 usando éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

20 Ejemplo 93

2- (Terc-butilamino)-4- (3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (93)

El compuesto (93) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 19%) según el Ejemplo 66 usando éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

25 Ejemplo 94

4- (8- (4- (1-Difluorometil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)-3-metilbenzamida (94)

El compuesto (94) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 15%) según el Ejemplo 91 usando ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

30 Ejemplo 95

3-Metil-4- (3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (95)

El compuesto (95) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 22%) según el Ejemplo 66 usando ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

35 Ejemplo 96

2- (Terc-butilamino)-4- (5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (96)

El compuesto (96) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 59%) según el Ejemplo 1 (5) usando éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 97

5 2- (Terc-butilamino)-4- (2-metil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (97)

Se obtuvo 8-bromo-2-metilquinolin-4 (1H)-ona según el Ejemplo 3 (1) usando 2-bromoanilina en lugar de 2-yodoanilina y 3-oxobutanoato de etilo en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo. Se obtuvo 4-cloro-2-metil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando la 8-bromo-2-metilquinolin-4 (1H)-ona obtenida en lugar del compuesto (3a). El compuesto (97) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 9%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4-cloro-2-metil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina obtenida en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

10

Ejemplo 98

2- (2-Metoxietilamino)-4- (3-metil-5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (98)

15 El compuesto (98) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 3%) según el Ejemplo 97 usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (2-metoxietilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 99

2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (99)

20 Se obtuvo 4-cloro-8- (4- (6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando dihidrocloruro de 5- (1H-imidazol-4-il)-2-metilpiridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol. El compuesto (99) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 15%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4-cloro-8- (4- (6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina obtenida en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

25

Ejemplo 100

3-Metil-4- (8- (4- (6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (100)

30 El compuesto (100) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 14%) según el Ejemplo 99 usando ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 101

2-Amino-4- (2-metil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (101)

35 El compuesto (101) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 4%) según el Ejemplo 97 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 102

3-Metil-4- (2-metil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (102)

40 El compuesto (102) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 5%) según el Ejemplo 97 usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 103

2- (Terc-butilamino)-4- (2-etil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (103)

5 Se obtuvo 8-bromo-2-etilquinolin-4 (1H)-ona según el Ejemplo 3 (1) usando 2-bromoanilina en lugar de 2-yodoanilina y 3-oxopentanoato de etilo en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo. Se obtuvo 4-cloro-2-etil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando la 8-bromo-2-etilquinolin-4 (1H)-ona obtenida en lugar del compuesto (3a). El compuesto (103) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 1%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4-cloro-2-etil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina obtenida en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

10

Ejemplo 104

2-Amino-4- (2-etil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (104)

15 El compuesto (104) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 1%) según el Ejemplo 103 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 105

2- (Terc-butilamino)-4- (2-ciclopropil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (105)

20 Se obtuvo 8-bromo-2-ciclopropilquinolin-4 (1H)-ona según el Ejemplo 3 (1) usando 2-bromoanilina en lugar de 2-yodoanilina y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo. Se obtuvo 4-cloro-2-ciclopropil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando la 8-bromo-2-ciclopropilquinolin-4 (1H)-ona obtenida en lugar del compuesto (3a). El compuesto (105) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 0,4%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4-cloro-2-ciclopropil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina obtenida en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

25 Ejemplo 106

2-Amino-4- (2-ciclopropil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (106)

El compuesto (106) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 0,3%) según el Ejemplo 105 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

30 Ejemplo 107

2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4-fenil-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (107)

35 Se obtuvo 4-cloro-8- (4-fenil-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando 4-fenil-1H-imidazol en lugar de hidrocloreto de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol. El compuesto (107) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 44%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4-cloro-8- (4-fenil-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolina obtenida en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 108

2-Amino-4- (8- (4-fenil-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (108)

40 El compuesto (108) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 30%) según el Ejemplo 107 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 109

2- (Isopropoxietilamino)-4- (8- (4-fenil-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (109)

5 El compuesto (109) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 40%) según el Ejemplo 107 usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (2-isopropoxietilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 110

10 2-Amino-4- (2'- (trifluorometil)-3,8'-biquinolin-4'-il)benzamida (110)

El compuesto (110) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 72%) según el Ejemplo 5 (2) usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 111

15 2- (2-Isopropoxietilamino)-4- (2'- (trifluorometil)-3,8'-biquinolin-4'-il)benzamida (111)

El compuesto (111) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 42%) según el Ejemplo 5 (2) usando éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (2-isopropoxietilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 112

20 2- (Terc-butilamino)-4- (2-isopropil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (112)

25 Se obtuvo 8-bromo-2-isopropilquinolin-4 (1H)-ona según el Ejemplo 3 (1) usando 3-isopropil-3-oxopropanoato de etilo en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo. Se obtuvo 4-cloro-2-isopropil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando la 8-bromo-2-isopropilquinolin-4 (1H)-ona obtenida en lugar del compuesto (3a). El compuesto (112) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 17%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4-cloro-2-isopropil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina obtenida en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 113

2-Amino-4- (2-isopropil-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (113)

30 El compuesto (113) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 8%) según el Ejemplo 112 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 114

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (8- (quinolin-3-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4-il)benzamida (114)

35 Ejemplo 114 (1)

8-Cloro-2- (trifluorometil)quinazolin-4 (1H)-ona (114a)

El compuesto (114a) se obtuvo (rendimiento basado en 2 etapas: 59%) según el Ejemplo 4 (1) usando ácido 2-amino-3-clorobenzoico en lugar de ácido 2-amino-3-yodobenzoico.

Ejemplo 114 (2)

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (8- (quinolin-3-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4-il)benzamida (114)

5 Una suspensión del compuesto (114a) (0,57 g), ácido 3-quinolinborónico (0,45 g), Pd₂dba₃ (0,031 g), X-Phos (0,064 g) y fosfato potásico (1,4 g) en butanol se agitó a 100°C durante 15 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 8-

10 (quinolin-3-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4 (1H)-ona (0,49 g) como un sólido blanco. Se añadió oxiclورو de fósforo (5 ml) a la 8- (quinolin-3-il)-2- (trifluorometil)quinazolin-4 (1H)-ona obtenida (0,49 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 13 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico con enfriamiento en un baño de hielo y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener 4-

15 cloro-8- (quinolin-3-il)-2- (trifluorometil)quinazolina (0,43 g) como un sólido blanco. El compuesto (114) se obtuvo como un sólido amarillo (rendimiento basado en 4 etapas: 25%) según el Ejemplo 1 (5) usando la 4-cloro-8- (quinolin-3-il)-2- (trifluorometil)quinazolina obtenida en lugar del compuesto (1d) y éster pinacólico de ácido 4-ciano-

20 3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 115

4- (2-Ciclopropil-8- (quinolin-3-il)quinazolin-4-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (115)

Se añadieron hidrocloreuro de EDCI (22,0 g) y 1-hidroxibenzotriazol (11,4 g) a una solución de ácido 2-amino-3-clorobenzoico (12,8 g) en DMF (100 ml) y posteriormente se añadió a esto agua amoniacal (22,0 ml). La solución de

25 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se filtró y se secó bajo presión reducida para obtener 2-amino-3-clorobenzamida (9,7 g). Se añadieron hexahidrato de cloruro de hierro (III) (6,3 g) y ciclopropanocarbaldéhid (1,3 ml) a una suspensión de la 2-amino-3-clorobenzamida obtenida (2,0 g) en agua (30 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 100°C. Después de enfriar, se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se filtró y se secó bajo presión reducida para obtener 8-cloro-2-

30 ciclopropilquinazolin-4 (1H)-ona (2,0 g). El compuesto (115) se obtuvo como un sólido amarillo (rendimiento basado en 6 etapas: 18%) según el Ejemplo 114 (2) usando la 8-cloro-2-ciclopropilquinazolin-4 (1H)-ona obtenida en lugar del compuesto (114a).

Ejemplo 116

4- (2-Etil-8- (quinolin-3-il)quinazolin-4-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (116)

35 El compuesto (116) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 13%) según el Ejemplo 115 usando propionaldehído en lugar de ciclopropanocarbaldéhid.

Ejemplo 117

4- (3,8'-Biquinolin-4'-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzamida (117)

Una suspensión de 2-bromoanilina (20,9 g) y 5- (metoximetileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (22,6 g) en 2-

40 propanol (240 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió hasta 0°C y a continuación el depósito se filtró para obtener un sólido amarillo claro (35,0 g). Una suspensión del sólido amarillo claro obtenido (10,0 g) en Dowtherm (100 ml) se calentó a 210°C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió hexano (100 ml) a la solución de reacción y el depósito se filtró para obtener la 8-bromoquinolin-4 (1H)-ona (6,3 g). Se añadió oxiclورو de fósforo (5,9 ml) a 8-bromoquinolin-4 (1H)-ona (9 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo

45 durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico con enfriamiento en un baño de hielo y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener 8-bromo-4-

5 cloroquinolina (8,3 g) como un sólido blanco. Se añadió Pd (PPh₃)₄ (0,0581 g) a una solución de la 8-bromo-4-cloroquinolina obtenida (0,242 g), ácido 3-quinolinborónico (0,163 g) y una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 1,5 ml) en éter dimetílico de etilenglicol (3,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 85°C durante 3 horas. La solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener 4'-cloro-3,8'-biquinolina (0,114 g) como un sólido blanco. El compuesto (117) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 37%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4'-cloro-3,8'-biquinolina obtenida en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidrociclohexilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 118

2-Amino-4- (8- (4- (6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-2- (trifluorometil)quinolin-4-il)benzamida (118)

15 El compuesto (118) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 4 etapas: 15%) según el Ejemplo 99 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3-(terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 119

2- (Etilamino)-4- (4- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-8-il)benzamida (119)

20 Una suspensión de 2-bromoanilina (20,9 g) y 5- (metoximetilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (22,6 g) en 2-propanol (240 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió hasta 0°C y a continuación el depósito se filtró para obtener un sólido amarillo claro (35,0 g). Una suspensión del sólido amarillo claro obtenido (10,0 g) en Dowtherm (100 ml) se calentó a 210°C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió hexano (100 ml) a la solución de reacción y el depósito se filtró para obtener la 8-bromoquinolin-4 (1H)-ona (6,3 g).
 25 Se añadió cloruro de tionilo (5,9 ml) a 8-bromoquinolin-4 (1H)-ona (9,0 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico con enfriamiento en un baño de hielo y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante
 30 cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/metanol) para obtener 8-bromo-4-cloroquinolina (8,3 g) como un sólido blanco. La 8-bromo-4-cloroquinolina obtenida (0,050 g), hidrocloreto de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol (0,045 g), 8-quinolinol (0,0045 g), óxido de cobre (I) (0,0015 g), PEG (Mn = 3400) (0,010 g) y carbonato de cesio (0,17 g) se suspendieron en DMSO (2,1 ml). La suspensión se purgó con nitrógeno, a continuación se cerró herméticamente en el tubo y se agitó a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se
 35 repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro para obtener 8-bromo-4- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina como un sólido amarillo claro (0,073 g). El compuesto (119) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 17%) según el Ejemplo 1 (5) usando la 8-bromo-4- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina obtenida en lugar del compuesto (1d).

40 Ejemplo 120

2-Amino-4- (2'-etil-3,8'-biquinolín-4'-il)benzamida (120)

Se obtuvo 8-bromo-2-etilquinolin-4 (1H)-ona según el Ejemplo 3 (1) usando 2-bromoanilina en lugar de 2-yodoanilina y 3-oxopentanoato de etilo en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo. Se obtuvo 4'-cloro-4'-etil-3,8'-biquinolína se obtuvo según el Ejemplo 5 (1) usando la 8-bromo-2-etilquinolin-4 (1H)-ona obtenida en lugar del
 45 compuesto (3a). El compuesto (120) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 3%) según el Ejemplo 3 (3) usando la 4'-cloro-4'-etil-3,8'-biquinolína obtenida en lugar del compuesto (3b) y éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3-(etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 121

2-Amino-4- (2'-isopropil-3,8'-biquinolin-4'-il)benzamida (121)

El compuesto (121) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 14%) según el Ejemplo 120 usando 3-isopropil-3-oxopropanoato de metilo en lugar de 3-oxopentanoato de etilo.

Ejemplo 122

5 2-Amino-4- (2-etil-8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (122)

El compuesto (122) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 3%) según el Ejemplo 103 usando dihidrocloruro de 5- (1H-imidazol-4-il)piridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol y éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

10 Ejemplo 123

2-Amino-4- (2-isopropil-8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (123)

El compuesto (123) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 5%) según el Ejemplo 112 usando dihidrocloruro de 5- (1H-imidazol-4-il)piridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol y éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

15

Ejemplo 124

2-Amino-4- (2-etil-8- (4- (6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (124)

El compuesto (124) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 2%) según el Ejemplo 103 usando dihidrocloruro de 5- (1H-imidazol-4-il)-2-metilpiridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol y éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

20

Ejemplo 125

2-Amino-4- (2-isopropil-8- (4- (6-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (125)

El compuesto (125) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 4%) según el Ejemplo 112 usando dihidrocloruro de 5- (1H-imidazol-4-il)-2-metilpiridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol y éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

25

Ejemplo 126

2- (Terc-butilamino)-4- (5- (quinolin-3-il)isoquinolin-1-il)benzamida (126)

30 El compuesto (126) se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento basado en 3 etapas: 40%) según el Ejemplo 6 usando éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico.

Ejemplo 127

2- (Terc-butilamino)-4- (5- (4-piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (127)

35 El compuesto (127) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 18%) según el Ejemplo 32 usando éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico.

Ejemplo 128

2-Amino-4- (5- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-1-il)benzamida (128)

El compuesto (128) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 2 etapas: 56%) según el Ejemplo 1 (5) usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

5 Ejemplo 129

1-Óxido de 3- (1- (4- (3-amino-4-carbamoilfenil)-2-isopropilquinolin-8-il)-1H-pirazol-4-il)piridina (129)

Se obtuvo 8-bromo-2-isopropilquinolin-4 (1H)-ona según el Ejemplo 3 (1) usando 2-bromoanilina en lugar de 2-yodoanilina y 3-isopropil-3-oxopropanoato de metilo en lugar de 3-oxopentanoato de etilo. Se obtuvo 4-cloro-2-isopropil-8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando la 8-bromo-2-isopropilquinolin-4 (1H)-ona obtenida en lugar del compuesto (3a) y dihidrocloruro de 5- (1H-imidazol-4-il)piridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol. Se obtuvo 1-óxido de 3- (1- (4-cloro-2-isopropilquinolin-8-il)-1H-imidazol-4-il)piridina según el Ejemplo 1 (1) usando la 4-cloro-2-isopropil-8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina obtenida en lugar de 5-bromoisoquinolina. El compuesto (129) se obtuvo (rendimiento basado en 5 etapas: 1,5%) según el Ejemplo 2 (1) usando el 1-óxido de 3- (1- (4-cloro-2-isopropilquinolin-8-il)-1H-imidazol-4-il)piridina obtenido en lugar del compuesto (1b) e hidrocloreuro de ácido 3-amino-4-carbamoilfenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico.

Ejemplo 130

2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (130)

Una suspensión de 2-bromoanilina (20,9 g) y 5- (metoximetilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (22,6 g) en isopropanol (240 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, el depósito se filtró para obtener 5- (2-bromofenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (34,8 g). Una suspensión de la 5- (2-bromofenilamino)metilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona obtenida (10,8 g) en Dowtherm (100 ml) se calentó a 210°C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió hexano (100 ml) a la solución de reacción. El depósito se filtró para obtener 8-bromoquinolin-4 (1H)-ona (6,3 g). Se obtuvo 4-cloro-8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolina según el Ejemplo 3 (2) usando la 8-bromoquinolin-4 (1H)-ona obtenida en lugar del compuesto (3a). El compuesto (130) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 3,4%) según el Ejemplo 3 (3) usando éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

Ejemplo 131

30 2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (131)

El compuesto (131) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 8,0%) según el Ejemplo 130 usando dihidrocloruro de 5- (1H-imidazol-4-il)piridina en lugar de hidrocloreuro de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 132

35 2-Amino-4- (8- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (132)

El compuesto (132) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 2,2%) según el Ejemplo 130 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo 133

40 2- (Terc-butilamino)-4- (8- (4- (piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)quinolin-4-il)benzamida (133)

El compuesto (133) se obtuvo como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 6 etapas: 7,3%) según el Ejemplo 131 usando éster pinacólico de ácido 3-amino-4-cianofenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo comparativo 1

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (1- (quinolin-3-il)isoquinolin-5-il)benzamida

Se obtuvo 3- (5-bromoisoquinolin-1-il)quinolina según el Ejemplo 2 (1) usando ácido 3-quinolinborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico. Se obtuvo un compuesto del Ejemplo comparativo 1 como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 3 etapas: 24%) según el Ejemplo 2 (3) usando la 3- (5-bromoisoquinolin-1-il)quinolina obtenida en lugar del compuesto (2b) y éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (4-hidroxiciclohexilamino)fenilborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 4-ciano-3- (etilamino)fenilborónico.

10 Ejemplo comparativo 2

2- (4-Hidroxiciclohexilamino)-4- (4- (quinolin-3-il)quinazolin-8-il)benzamida

Se añadió dihidrato de ácido tosílico (0,038 g) a una suspensión de 2-amino-3-yodobenzamida (0,513 g) complementada con ortoformiato de metilo (5 ml) y NMP (1 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se añadió agua a la solución de reacción y el depósito se filtró y se secó bajo presión reducida para obtener 8-yodoquinazolin-4 (1H)-ona (0,481 g). Se añadió oxocloruro de fósforo (10 ml) a la 8-yodoquinazolin-4 (1H)-ona obtenida (1,17 g) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 8 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico con enfriamiento en un baño de hielo y se repartió en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica así lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice neutro (cloroformo/acetato de etilo) para obtener 4-cloro-8-yodoquinazolina (0,946 g). Se obtuvo 4- (4-cloroquinazolin-8-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzonitrilo según el Ejemplo 2 (1) usando la 4-cloro-8-yodoquinazolina obtenida en lugar del compuesto (1b) y PdCl₂dppf en lugar de Pd (PPh₃)₄. Se obtuvo un compuesto del Ejemplo comparativo 2 como un sólido amarillo claro (rendimiento basado en 5 etapas: 10%) según el Ejemplo 79 usando el 4- (4-cloroquinazolin-8-il)-2- (4-hidroxiciclohexilamino)benzonitrilo obtenido en lugar del compuesto (4b) y ácido 3-quinolinborónico en lugar de éster pinacólico de ácido 3- (terc-butilamino)-4-cianofenilborónico.

Ejemplo comparativo 3

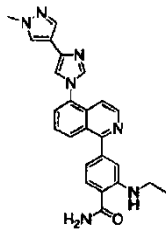
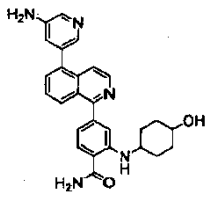
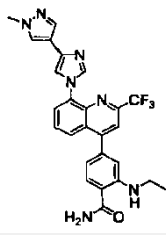
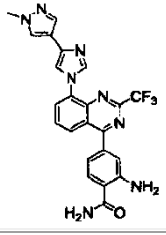
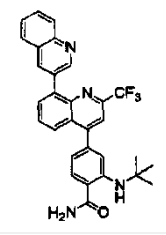
2- (Etilamino)-4- (1- (4- (1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)isoquinolin-5-il)benzamida

El compuesto (1b) (0,050 g), hidrocloreto de 4- (1H-imidazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol (0,045 g), 8-quinolinol (0,0045 g), óxido de cobre (I) (0,0015 g), PEG (Mn = 3400) (0,010 g) y carbonato de cesio (0,17 g) se suspendieron en DMSO (2,1 ml). La suspensión se purgó con nitrógeno, a continuación se cerró herméticamente en el tubo y se agitó a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro para obtener un sólido amarillo claro (0,073 g). Se obtuvo un compuesto del Ejemplo comparativo 3 como un sólido amarillo claro (0,035 g, rendimiento basado en 3 etapas: 39%) según el Ejemplo 1 (5) usando el sólido amarillo claro obtenido (0,073 g) en lugar del compuesto (1d).

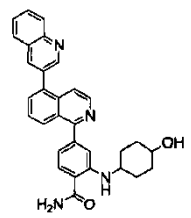
Las fórmulas estructurales y las propiedades físicas de los compuestos sintetizados en los Ejemplos y Ejemplos comparativos anteriores se muestran en las siguientes tablas:

40

[Tabla 1]

Comp. N°	Fórmula estructural	Propiedad física
1		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,65 (1H, d, J = 5,9Hz), 8,15-8,22 (2H, m), 7,9-8,15 (4 H, m), 7,73-7,82 (4H, m), 7,52 (1H, d, J=6,1Hz), 7,27 (1H, s a), 6,88 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8,9Hz), 3,87 (3H, s), 3,05-3,25 (2H, m), 1,20 (3H, t, J= 7,1Hz) ; LRMS (ESI) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,57 (1H, d, J=5,9Hz), 8,30 (1H, d, J=7,6Hz), 8,03-8,09 (2H, m), 7,93 (1H, s a), 7,66-7,80 (5H, m), 7,23 (1H, s a), 7,04 (1H, s), 6,91 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=8,1Hz), 5,53 (2H, s), 4,50 (1H, d, J=4,1Hz), 3,92 (3H, s), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75 -2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) : LRMS (ESI) m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
3		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,20-8,31 (2H, m), 8,11 (1H, d, J=7,3Hz), 7,80-8,11 (7H, m), 7,73 (1H, s), 7,32 (1H, s a), 6,85 (1H,s), 6,74 (1H, d, J=7,9Hz), 3,88 (3H,s), 3,10-3,50 (2H, m), 1,20 (3H, t, J=7,1Hz) ; LRMS (ESI) m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,36 (1H, d, J=7,3Hz), 8,33 (1H, s), 8,26 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,05 (1H, t, J=8,1Hz), 7,90-8,00 (3H,m), 7,79 (1H, d, J=7,8Hz), 7,73 (1H,s), 7,31 (1H, s a) . 7,18 (1H,s), 6,85-6,95 (3H,m), 3,88 (3H, s) ; LRMS (ESI) m/z 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,28 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,20 (1H, d, J= 7,1Hz), 7,76-8,15 (8H, m), 7,68 (1H, t, J=7,4Hz), 7,31 (1H, s a), 7,01 (1 H, s), 6,75 (1H, d, J=7,8Hz), 1,35 (9 H, s) ; LRMS (ESI) m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Tabla 2]

6		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,07 (1H, d, J=2,2Hz), 8,58-8,62 (2H, m), 7,70-8,40 (11H, m), 7,25 (1H, s a), 6,94 (1H, s), 6,77 (1H, d, J=8,5Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75 -2,05 (4H, m), 1,20-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
7		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,05 (1H, d, J=2,2Hz), 8,56 (1H, d, J=2,2Hz), 7,64-8,35 (10H,m), 7,52 (1H, s), 7,25 (1H, s a), 6,90 (1H, s), 6,74 (1 H, d, J=7,8H z), 4,52 (1H, d, J=4,4 Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 2,59 (3H, s), 1,75-2,05 (4H, m), 1,20-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 9,04 (1H, d, J=2,2Hz), 8,55 (1H,s), 8,28 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,15 (1H, t, J=8,6Hz), 7,60-8,05 (7H, m), 7,39 (1H, d, J=7,1Hz), 7,25 (1H, s a), 6,77 (1H, s), 6,53 (1H, d, J =8,3Hz), 4,51 (1H, d, J=4,4Hz), 3,30 -3,60 (2H, m), 2,50 (3H, s), 1,75-2,05 (4H, m), 1,20-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
9		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,98 (1H, d, J=2,2Hz), 8,58 (1H, d, J=5,8Hz), 8,46 (1 H, d, J=1,9Hz), 8,32 (1H, d, J=7,6H z), 8,14 (1H, d, J=8,5Hz), 8,05 (1H, d, J=8,5Hz), 7,86-7,99 (3H,m), 7,69 -7,81 (4H,m), 7,24 (1H, s a), 6,93 (1 H,s), 6,76 (1H,d,J=8,1Hz), 4,51 (1 H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (2H,m), 2,57 (3H,s), 1,75-2,05 (4H, m), 1,20-1,35 (4H,m) ; LRMS (ESI) m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,45-8,60 (2H, m), 8,10-8,35 (3H, m), 7,98 (1H, s a), 7,70-7,83 (3H, m), 7,18-7,30 (2 H, m), 6,95 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,3 Hz), 4,51 (1H, d, J=3,7Hz), 3,30-3,60 (2H,m), 2,30 (3H,s), 1,75-2,05 (4 H,m), 1,20-1,35 (4H,m) ; LRMS (ESI) m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

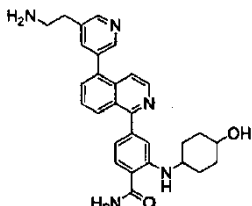
[Tabla 3]

11		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 9,01 (1H, d, J=2,2Hz), 8,59 (1H, d, J=5,9Hz), 8,52 (1 H, s), 8,32 (1H, d, J=8,0Hz), 8,13 (1 H, d, J=8,3Hz), 8,02 (1H, d, J=8,3H z), 7,90-7,99 (3H,m), 7,75-7,82 (2 H, m), 7,70 (1H, d, J=6,3Hz), 7,57 (1 H, d, J=9,0Hz), 7,23 (1H, s a), 6,93 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,1Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 2,60 (3H, s), 1,75-2,05 (4H,m), 1,20 - 1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
12		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,41-8,61 (3H, m), 8,10-8,35 (3H, m), 7,98 (1H, s a), 7,70-7,85 (4H, m), 7,32 (1H, s a), 6,92 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=8,2H z), 4,51 (1H, d, J=4,1Hz), 3,30-3,60 (2H,m), 1,75-2,05 (4H,m), 1,20-1,35 (4H,m) ; LRMS (ESI) m/z 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
13		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 9,36 (1H, d, J = 2,4Hz), 9,25 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,76 (1H, d, J=2,4Hz), 8,61 (1H, d, J=5,9H z), 8,30-8,35 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,02 (1H, d, J=7,1Hz), 7,95 (1H, s a), 7,72-7,85 (3H, m), 7,23 (1 H, s a), 6,93 (1H, s), 6,77 (1H, d, J=7,8Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,20 -1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

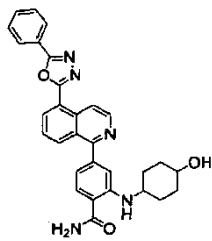
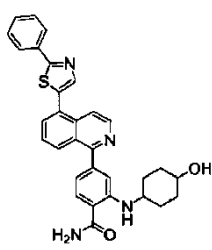
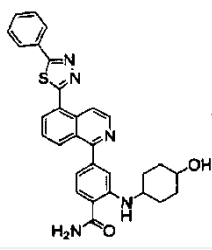
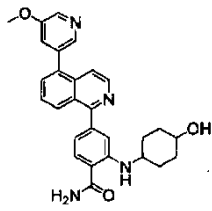
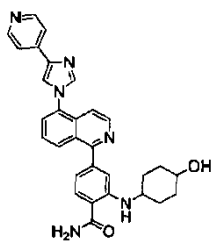
14		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 11,87 (1H, s), 8,56 (1H, d, J=6,1Hz), 8,34 (1H, d, J=1,9Hz), 8,32 (1H, d, J=7,8Hz), 8,12 (1H, d, J=1,9Hz), 8,07 (1H, d, J=7,8Hz), 7,94 (1H, s a), 7,68-7,85 (4H, m), 7,61 (1H, t, J=2,9Hz), 7,23 (1H, s a), 6,93 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,0Hz), 6,55-6,60 (1H, m), 4,51 (1H, d, J=4,4Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,20-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 478 [M+H] $^+$.
15		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 8,70-8,80 (2H, m), 8,58 (1H, dd, J=5,9, 1,7Hz), 8,29 -8,33 (1H, m), 8,11 (1H, d, J=8,3Hz), 7,85-8,03 (2H, m), 7,70-7,83 (3H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 7,23 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,0Hz), 4,51 (1H, d, J=3,9Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 439 [M+H] $^+$.

[Tabla 4]

16		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 8,52 (1H, d, J=5,8Hz), 8,36 (1H, d, J=3,6Hz), 8,31 (1H, d, J=7,3Hz), 8,07 (1H, t, J=4,2Hz), 7,93 (1H, s a), 7,65-7,80 (4H, m), 7,18-7,35 (3H, m), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,0Hz), 4,51 (1H, d, J=3,9Hz), 3,48 (3H, s), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 469 [M+H] $^+$.
17		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 8,67 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,59 (1H, d, J=6,1Hz), 8,28 -8,35 (1H, m), 8,10 (1H, d, J=8,6Hz), 7,89-8,00 (2H, m), 7,70-7,80 (3H, m), 7,63 (1H, d, J=5,9Hz), 7,22 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,1Hz), 5,45 (1H, t, J=5,9Hz), 4,68 (1H, d, J=5,8Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 469 [M+H] $^+$.
18		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 9,34 (1H, s), 8,64 (1H, d, J=5,8Hz), 8,31 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,19 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=8,8Hz), 7,87-7,98 (3H, m), 7,68-7,80 (2H, m), 7,23 (1H, s a), 6,90 (1H, s), 6,72 (1H, d, J=7,8Hz), 4,51 (1H, d, J=3,9Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 445 [M+H] $^+$.
19		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 8,52-8,61 (3H, m), 8,29-8,36 (1H, m), 8,10 (1H, d, J=8,6Hz), 7,93 (1H, s a), 7,63-7,85 (5H, m), 7,23 (1H, s a), 6,97 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,1Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (4H, m), 2,85 (1H, t, J=6,6Hz), 1,75-2,05 (4H, m), 1,32 (9H, s), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 582 [M+H] $^+$.

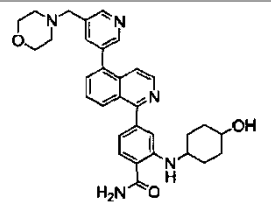
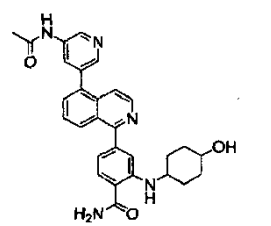
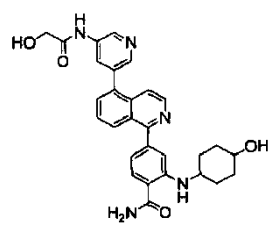
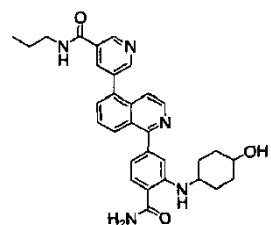
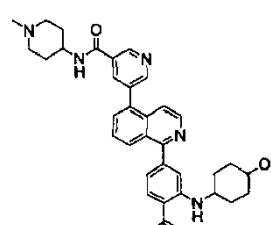
20		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$: δ 8,50-8,60 (3H, m), 8,31 (1H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,09 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,92 (1H, s a), 7,61-7,83 (5H,m), 7,22 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 4,51 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 3,30-3,60 (2H, m), 2,75 -2,95 (4H,m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 482 [M+H] $^+$.
----	---	---

[Tabla 5]

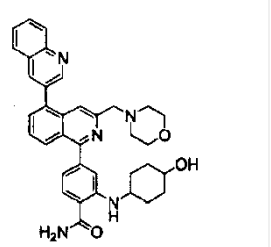
21		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$: δ 9,07 (1H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 8,81 (1H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 8,68 (1 H, d, $J=7,3\text{Hz}$), 8,20-8,38 (4H, m), 7,85-8,00 (2H, m), 7,79 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,15-7,23 (3H, m), 7,2 (1H, s a), 6,93 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 4,50 (1H, d, $J=4,4\text{Hz}$), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 506 [M+H] $^+$.
22		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$: δ 8,66 (1H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 8,30-8,50 (1H, m), 8,19 (1H, s), 7,98-8,15 (5H, m), 7,96 (1H, s a), 7,61-7,70 (2H, m), 7,52-7,61 (3 H, m), 7,23 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 4,51 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 3,30-3,60 (2H,m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 521 [M+H] $^+$.
23		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$: δ 8,74 (1H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 8,63 (1H,d, $J = 5,9\text{Hz}$), 8,22-8,36 (3H, m), 8,08-8,15 (2H, m), 7,94 (1 H, s a), 7,77-7,85 (2H, m), 7,60-7,68 (3H, m), 7,24 (1H, s a), 6,93 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 4,51 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75 -2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 522 [M+H] $^+$.
24		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$: δ 8,58 (1H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 8,45 (1H, d, $J=2,7\text{Hz}$), 8,29-8,35 (2H, m), 8,10 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,95 (1H, s a), 7,55-7,85 (5H, m), 7,24 (1H, s a), 6,90 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 4,51 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 3,92 (3H, s), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 469 [M+H] $^+$.
25		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$: δ 8,68 (1H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 8,59 (1H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 8,45 (1 H, d, $J=1,2\text{Hz}$), 8,33 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 8,23 (1H, d, $J=1,2\text{Hz}$), 8,20 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,02 (1H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 7,78-8,00 (5H, m), 7,52 (1H, d, $J=6,9\text{Hz}$), 7,26 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 4,51 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4 H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 505 [M+H] $^+$.

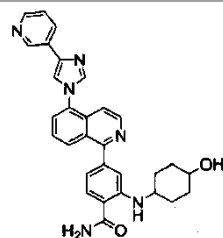
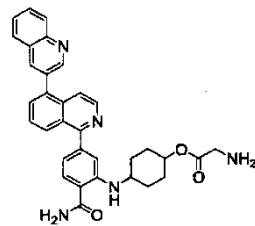
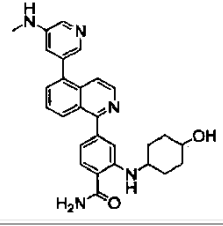
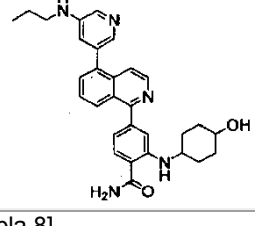
[Tabla 6]

26		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)}$: δ 8,62-8,68 (2H, m), 8,58 (1H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 8,32 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,71-8,00 (6H, m), 7,61 (1H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 7,24 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 4,51 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 3,65 (2H, s), 3,30-3,6 (6H, m), 2,40-2,50 (4H, m), 1,75 -2,05 (4H, m), 1,10 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 538 [M+H] $^+$.
----	--	--

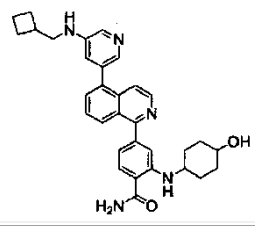
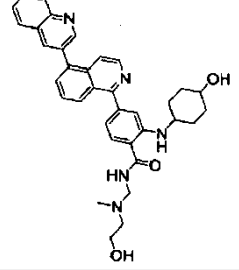
		
27		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,83 (1H, d, J = 2,2Hz), 8,59 (1H, d, J=6,1 Hz), 8,41 (1 H, d, J=1,7 Hz), 8,31 (1H, t, J=7,6H z), 8,26 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=8,8H z), 7,61-8,00 (5H, m), 7,23 (1H, s a), 6,93 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,3H z), 4,51 (1H, d, J=4,4Hz), 3,30-3,90 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 496 [M + H] $^+$.
28		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,03 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,59 (1H, d, J=6,1Hz) 8,45 (1 H, d, J=1,9 Hz), 8,36 (1H, t, J=2,2H z), 8,31 (1H, d, J=7,6Hz), 7,66-8,00 (5H, m), 7,23 (1H, s a), 6,92 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=7,8Hz). 5,82 (1H, t, J= 5,9Hz), 4,51 (1H, d, J=4,4Hz), 4,07 (1H, d, J=5,6Hz), 3,30-3,90 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 512 [M+H] $^+$.
29		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,14 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,75 (1H, s a), 8,60 (1H, d, J=5,8Hz), 8,29-8,39 (2H, m), 8,13 (1 H, d, J=2,2Hz), 7,73-8,00 (5H, m), 7,62 (1H, d, J=6,1Hz), 7,23 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,0Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,90 (4 H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,57 (2H, c, J=7,1Hz), 1,10-1,35 (4H, m), 0,92 (3 H, t, J=7,1Hz) ; LRMS (ESI) m/z 524 [M +H] $^+$.
30		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,14 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,87 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,60 (1 H, d, J=6,1Hz), 8,53 (1H, d, J=7,6H z), 8,36 (1H, t, J=2,2Hz), 8,32 (1H, d, J=6,1Hz), 7,23 (1H, s a), 6,91 (1 H, s), 6,74 (1H, d, J=9,2Hz), 4,51 (1 H, d, J=4,1Hz), 3,30-3,90 (3H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 2,17 (3H, s), 1,75-2,05 (10H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 579 [M+H] $^+$.

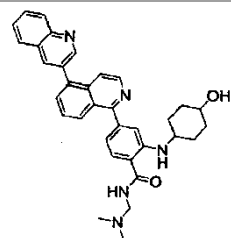
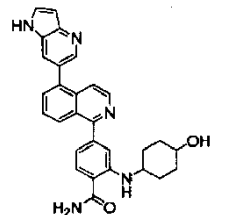
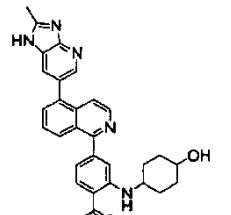
[Tabla 7]

31		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,08 (1H, d, J=2,2Hz), 8,59 (1H, d, J=2,2Hz), 8,32 (1 H, d, J=7,3Hz), 7,70-8,20 (10H, m), 7,25 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,76 (1 H, d, J=8,1Hz), 4,52 (1H, d, J=4,2H z), 3,74 (2H, s), 3,30-3,60 (6H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 588 [M+H] $^+$.
32		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,13 (1H, s), 8,68 (1H, d, J=6,1Hz), 8,48 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,16-8,35 (5H, m), 8,01 (1H, d, J =7,3Hz), 7,95 (1H, s a), 7,76-7,83 (2H, m), 7,25 (1H, s a), 6,92 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=9,3Hz), 4,51 (1H, d, J = 4,2Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 505 [M+H] $^+$.

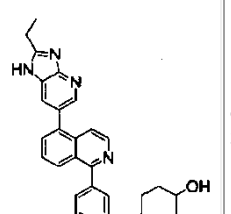
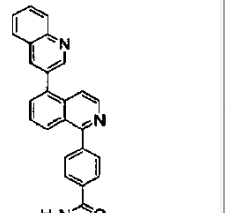
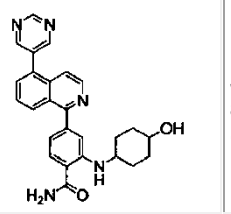
		
33		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,07 (1H, d, J=2,2Hz), 8,55-8,62 (2H, m), 8,38 (1H, d, J=7,8Hz), 7,70-8,40 (10H, m), 7,27 (1H, s a), 6,97 (1H, s), 6,78 (1H, d, J =8,1Hz), 4,60-4,75 (1H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 3,21 (2H, s), 1,75-2,15 (4 H, m), 1,30-1,65 (6H, m); LRMS (ESI) m/z 546 [M+H] $^+$.
34		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,57 (1H, d, J=5,6Hz), 8,31 (1H, d, J=7,3Hz), 7,65-8,10 (8H, m), 7,23 (1H, s a), 6,98 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=8,1H z), 6,14 (1H, s a), 4,51 (1H, d, J=3,9 Hz), 3,30-3,90 (2H, m), 2,77 (1H, d, J =4,9Hz), 1,5-2,0 a (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 468 [M+H] $^+$
35		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,57 (1H, d, J=6,1Hz), 8,30 (1H, d, J=8,0Hz), 7,65-8,10 (8H, m), 7,23 (1H, s a), 7,00 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=7,6H z), 6,1 (1H, s a), 4,51 (1H, d, J=3,9 Hz), 3,30-3,90 (2H, m), 3,00-3,05 (2 H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,0-1,60 (2H, m), 1,10-1,35 (4H, m), 0,96 (3H, t, J=5,1Hz) ; LRMS (ESI) m/z 496 [M+ H] $^+$.

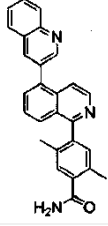
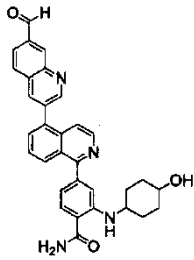
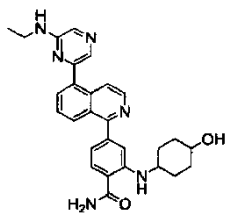
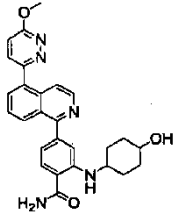
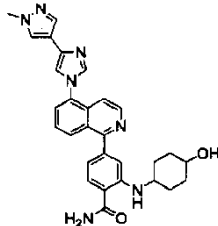
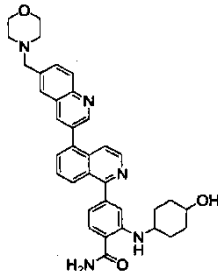
[Tabla 8]

36		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,57 (1H, d, J=6,1Hz), 8,31 (1H, d, J=7,6Hz), 7,65-8,10 (8H, m), 7,22 (1H, s a), 7,00 (1H, s), 6,9 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=8,3H z), 6,06 (1H, s a), 4,51 (1H, d, J=3,9 Hz), 3,30-3,90 (2H, m), 3,05-3,15 (2 H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 1,5-2,10 (10H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 521 [M + H] $^+$.
37		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,07 (1H, d, J=2,2Hz), 8,67 (1H, t, J=6,1Hz), 8,62-8,57 (2H, m), 8,19-8,09 (3H, m), 7,97-7,68 (7H, m), 6,95 (1H, s), 6,82 (1H, d, J=8,1Hz), 4,53 (1H, d, J=4,1Hz), 4,46 (1H, t, J=5,4Hz), 4,19 (2H, d, J= 5,9Hz), 3,58-3,37 (4H, m), 2,58 (2H, t, J=6,3Hz), 2,29 (3 H, s), 2,05-1,74 (4H, m). 1,32-1,15 (4H, m).
38		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,07 (1H, d, J=2,2Hz), 8,70 (1H, t, J=6,1Hz), 8,62-8,57 (2H, m), 8,20-8,10 (3H, m), 7,98-7,68 (7H, m), 6,95 (1H, s), 6,82 (1H, d, J=7,8Hz), 4,52 (1H, d, J=4,1Hz), 4,08 (2H, d, J=5,9Hz), 3,52-3,38 (2 H, m), 2,23 (6H, s), 2,05 - 1,77 (4H, m), 1,30 - 1,19 (4H, m) .

		
39		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 11,49 (1H, s), 8,56 (1H, d, J=6,1Hz), 8,46 (1H, s), 8,32 (1H, d, J=7,6Hz) 8,08 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,70-8,00 (7H, m), 7,24 (1H, s a), 6,93 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,0Hz), 6,67-6,71 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 4,2Hz), 3,30-3,655 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
40		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,56 (1H, d, J=5,9Hz), 8,29-8,44 (5H, m), 7,64-8,10 (7H, m), 7,24 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=7,8Hz), 4,52 (1H, d, J = 4,1Hz), 3,30-3,65 (2H, m), 2,59 (3H, s), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4 H, m); LRMS (ESI) m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

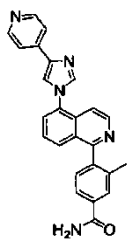
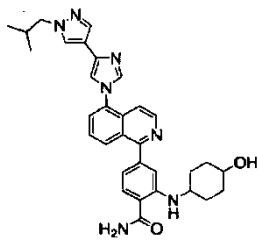
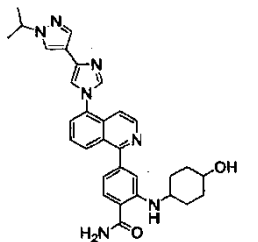
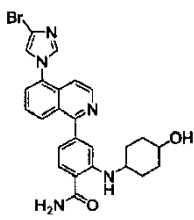
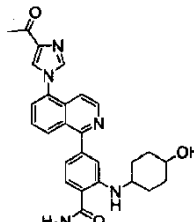
[Tabla 9]

41		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,56 (1H, d, J = 5,9Hz), 8,38 (1H, s a), 8,31 (1H, d, J= 7,6Hz), 7,65-8,10 (7H, m), 7,24 (1H, s a), 6,92 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=8,1 Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,65 (2H, m), 2,93 (2H, c, J=7,6Hz), 1,75 -2,05 (4H, m), 1,38 (3H, t, J=7,6Hz), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
42		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,07 (1H, d, J=2,2Hz), 8,58-8,62 (2H, m), 8,07-8,17 (6H, m), 7,69-7,96 (7H, m), 7,51 (1H, s a); LRMS (ESI) m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
43		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO - d_6) : δ 9,36 (1H, s), 9,04 (2H, s), 8,61 (1H, d, J=6,1Hz), 8,32 (1H, d, J=7,6Hz), 8,150 (1H, d, J=8,6Hz), 7,75-8,00 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 6,1Hz), 7,24 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,0Hz), 4,51 (1H, d, J = 4,2Hz), 3,30-3,6 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) LRMS (ESI) m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
44		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,09 (1H, d, J=2,4Hz), 8,62 (1H, d, J=2,4Hz), 8,61 (1 H, d, J=5,8Hz), 7,44 (2H, s), 7,20 (1 H, s), 2,42 (3H, s), 2,01 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

		
45		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 10,33 (1H, s), 7,68-8,80 (12H, m), 7,75-7,82 (2H, m) 7,25 (1H, s a), 6,93 (1H, s), 6,76 (1 H, d, J=7,8Hz), 4,52 (1H, d, J=4,1H z), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4 H, m), 1,20-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 517 [M+H] $^+$.
[Tabla 10]		
46		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,57 (1H, d, J=5,4Hz), 8,30 (1H, d, J=7,6Hz), 7,67-8,11 (8H, m), 7,18-7,35 (2H, m), 6,90 (1 H, s), 6,73 (1H, d, J=8,0Hz), 4,51 (1 H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (4H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,30 (7H, m) ; LRMS (ESI) m/z 483 [M+H] $^+$.
47		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,60 (1H, d, J=5,8 Hz), 8,31 (1H, d, J=7,6Hz), 8,15 (1 H, d, J=8,5Hz), 7,75-8,02 (6H, m), 7,45 (1H, d, J=9,3Hz), 7,24 (1H, s a). 6,92 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=8,1Hz), 4,51 (1H, d, J=4,4Hz), 4,16 (3H, s), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 470 [M + H] $^+$.
48		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,66 (1H, d, J=5,9Hz), 8,32 (1H, d, J=7,3Hz), 8,15 (1 H, d, J=8,3Hz), 8,03 (1H, s), 8,00-7,91 (3H, m), 7,82-7,72 (4H, m), 7,53 (1 H, d, J = 5,9Hz), 7,26 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,1Hz), 4,52 (1H, d, J=4,1Hz), 3,88 (3H, s), 3,53-3,31 (2 H, m), 2,05-1,73 (4H, m), 1,33 -1,15 (4H, m),
49		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,011 (1H, d, J=1,7Hz), 8,58 (1H, d, J=5,85Hz), 8,54 (1 H, d, J=2,2Hz), 8,32 (1H, d, J=7,8H z), 7,63-8,08 (8H, m), 7,69 (1H, d, J = 5,9Hz) 7,24 (1H. s a), 6,92 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=8,1Hz), 4,51 (1H, d, J= 3,9Hz), 3,69 (2H, s), 3,58-3,64 (4H, m), 3,30-3,60 (2H, m), 2,40-2,48 (4 H, m), 1,75 - 2 . 05 (4H, m), 1,20-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 588 [M+H] $^+$.
50		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,13 (1H, s), 8,70 (1H, d, J=5,9Hz), 8,47 (1H, d, J=3,7 Hz), 8,3 (1H, s), 8,25 (1H, s a), 8,23 (1H, s), 8,08 (1H, s a), 8,01 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,95 (1H, s), 7,87 (1H, d, J =8,1Hz), 7,67 (1H, t, J=7,8Hz), 7,67 (1H, d, J=8,5Hz), 7,60 (1H, d, J=6,1H z), 7,37-7,50 (3H, m), 2,06 (3H, s) ;LRMS (ESI) m/z 406 [M+H] $^+$.

	
---	--

[Tabla 11]

51		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,70 (1H, d, J = 5,9Hz), 8,58 (2H, d, J=6,1Hz), 8,5 (1 H, d, J=1,1Hz), 8,25 (1H, d, J=1Hz), 8,08 (1H, s a), 8,02 (1H, d, J=7,1Hz), 7,95 (1H, s), 7,83-7,90 (3H, m), 7,76 (1H, t, J=7,9Hz), 7,68 (1H, d, J= 8,5Hz), 7,58 (1H, d, J=6,1Hz), 7,46 (1H, s) , 7,39 (1H, d, J=7,8Hz), 2,05 (3H, s) ; LRMS (ESI) m/z 406 [M+H] $^+$.
52		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : 68,66 (1H, d, J=5,9Hz), 8,32 (1H, d, J=6,4Hz), 8,15 (1 H, d, J=8,6Hz), 8,03 (1H, s), 8,00 (1 H, s), 7,94 (1H, d, J=7,3Hz), 7,75-7,82 (4H, m), 7,54 (1H, d, J=5,8Hz), 7,25 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,0Hz), 4,51 (1H, d, J=4,4Hz), 3,95 (1H, d, J=7,3Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,25 (5H, m), 1,10-1,35 (4 H, m), 0,88 (6H, d, J=6,8Hz) ;LRMS (ESI) m/z 549 [M+H] $^+$.
53		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,60-8,70 (1H, m), 7,48-8,40 (11H, m), 7,15-7,35 (1 H, m), 6,70-6,98 (2H, m), 4,45-4,60 (2H, m), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,25 (4H, m), 1,10-1,60 (10H, m) ; LRMS (ESI) m/z 536 [M+H] $^+$.
54		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,67 (1H, d, J = 5,9Hz), 8,28-8,37 (1H, m), 8,18 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,09 (1H, s), 7,75-8,00 (5 H, m) , 7,43 (1H, d, J=5,8Hz), 7,25 (1 H, s a), 6,89 (1H, s), 6,7 (1H, d, J= 8,3Hz), 4,20 (1H, s a), 3,30-3,60 (2 H, m) , 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 507 [M+H] $^+$.
55		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 8,57 (1H, d, J=5,8Hz), 8,28 (1H, d, J=7,6Hz), 8,08-7,98 (2H, m), 7,91 (1H, s a), 7,88-7,70 (3H, m), 7,63 (3H, t, J=7,7Hz), 7,21 (1H, s a), 6,88 (1H, s), 6,71 (1H, d, J =8,1Hz), 4,50 (1H, d, J=4,1Hz), 3,54 -3,22 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,08-1,70 (4H, m), 1,35-1,10 (4H, m),

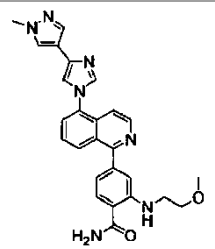
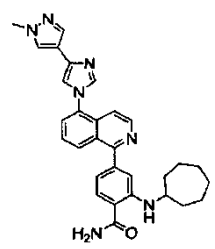
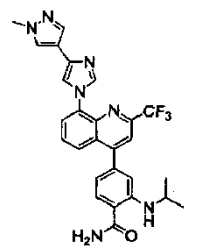
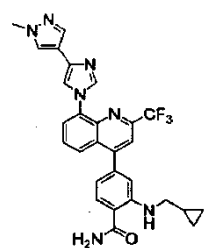
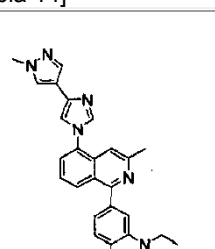
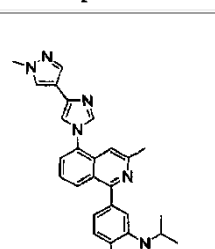

[Tabla 12]

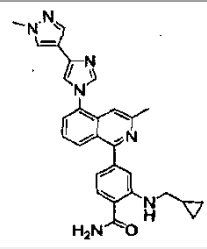
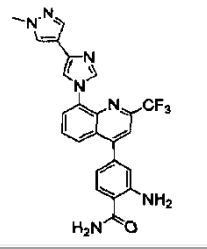
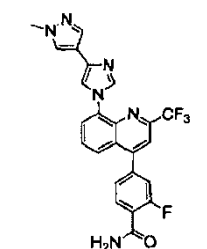
56		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,91 (1H, d, J=4,9Hz), 8,78 (1H, d, J=1,0Hz), 8,58 (1 H, d, J=5,9Hz), 8,31 (1H, d, J=7,6Hz), 8,10-8,23 (3H, m), 7,94 (1H, s a), 7,86 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,71-7,79 (2H, m), 7,62 (1H, d, J=6,1Hz), 7,24 (1H, s a), 6,90 (1H, s), 6,7 (1H, d, J =8,1Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30 -3,60 (2H, m), 3,46 (3H, d, J=4,6Hz), 1,75-2,05 (4H,
----	--	--

		m), 1,10-1,35 (4H, m); LRMS (ESI) m/z 496 [M+H] ⁺ .
57		¹ H-RMN (DMSO - d ₆) : δ 10,77 (1H, s), 8,89 (1H, s), 8,60 (1H, d, J=6,1Hz), 8,25-8,40 (3H, m), 8,15 (1H, d, J=8,5Hz), 7,75-8,05 (6H, m), 7,66 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,39 (2H, t, J=7,8Hz), 7,25 (1H, s a), 7,14 (1H, t, J=7,3Hz), 6,91 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,1Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,10-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 558 [M + H] ⁺ .
58		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) : δ 8,655 (1H, d, J=5,9Hz), 8,15-8,52 (2H, m), 7,74-8,05 (8H, m), 7,52 (1H, d, J=5,9Hz), 7,29 (1H, s a), 6,86 (1H, s), 6,79 (1H, d, J = 7,6Hz), 3,87 (3H, s), 2,81 (3H, d, J= 4,9Hz) ; LRMS (ESI) m/z 424 [M+H] ⁺ .
59		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) : δ 8,65 (1H, d, J=6,1Hz), 8,42 (1H, t, J=5,2Hz), 8,18 (1 H, d, J=8,8Hz), 8,04-7,91 (4H, m), 7,82-7,73 (4H, m), 7,52 (1H, d, J=5,9Hz), 7,27 (1H, s a), 6,94 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,80 (1H, d, J=8,1Hz), 4,08-3,99 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,83-3,75 (1 H, m), 3,70-3,62 (1H, m), 3,31-3,23 (1H, m), 3,18-3,08 (1H, m), 2,01-1,75 (3H,m). 1,65-1,52 (1H, m).
60		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) : δ 8,66 (1H, d, J=5,9Hz), 8,54-8,35 (3H, m), 8,18 (1H, d, J=8,5Hz), 8,05-7,91 (4H, m), 7,84-7,66 (5H, m), 7,53 (1H, d, J=5,9Hz), 7,36-7,24 (2 H, m), 6,98 (1H, s), 6,81 (1H, d, J=8,1Hz), 3,88 (3H, s), 3,43 (2H, d, J=6,6Hz), 2,93 (2H, t, J=6,6Hz) .

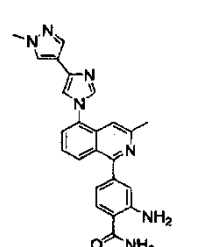
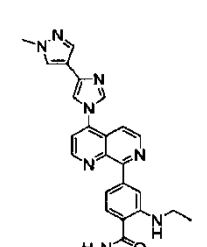
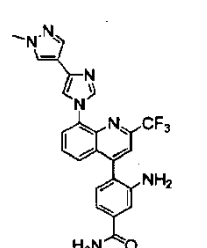
[Tabla 13]

61		¹ H-RMN (DMS-O-d ₆) : δ 8,66 (1H, d, J=5,9Hz), 8,24 (1H, d, J=7,3Hz), 8,17 (1 H, d, J=8,3Hz), 7,90-8,05 (4H, m), 7,73-7,80 (5H, m), 7,52 (1H, d, J=5,9Hz), 7,25 (1H, s a), 6,89 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=7,6Hz), 3,88 (3H, s), 3,60-3,70 (1H, m), 1,18 (6H, d, J=6,1Hz) ; LRMS (ESI) m/z 452 [M+H] ⁺ .
62		¹ H-RMN (CDCl ₃) 8,66 (1H, d, J=5,9Hz), 8,27 (1H, d, J=8,5Hz), 8,12 (1H, s a), 7,55-7,82 (6H, m), 7,34 (1H, d, J =1,2Hz), 7,01 (1H, d, J=1,5Hz), 6,89 (1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 3,98 (3H, s), 3,65 (2H, t, J=5,6Hz), 3,39-3,45 (5 H, m) ; LRMS (E S I) m/z 468 [M+H] ⁺ .

		
63		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,66 (1H, d, J=6,1Hz), 8,42 (1H, d, J=7,1Hz), 8,19 (1 H, d, J=8,5Hz), 7,90-8,05 (4H, m), 7,72-7,81 (4H, m), 7,52 (1H, d, J=5,9Hz), 7,25 (1H, s a), 6,83 (1H, s), 6,77 (1H, d, J=7,8Hz), 3,88 (3H, s), 3,00-3,20 (1H, m), 1,35-2,00 (12H, m) ;LRMS (ESI) <i>m/z</i> 505 [M+H] ⁺ .
64		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,26-8,33 (2H, m), 7,87-8,13 (9H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,73 (1H, s), 7,29 (1H, s a), 6,86 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J=7,9, 1,59Hz), 3,88 (3H, s), 3,65-3,75 (1H, m), 1,17 (6H, d, J=6,1Hz) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 520 [M+H] ⁺ .
65		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,41 (1H, t, J=4,6Hz), 8,28 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,80-8,05 (8H, m), 7,73 (1H, s), 7,30 (1H, s a), 6,84 (1H, s), 6,74 (1 H, d, J=8,1Hz), 3,88 (3H, s), 3,02 (2 H, t, J=6,0Hz), 1,00-1,20 (1H, m), 0,47-0,55 (2H, m), 0,20-26 (2H, m) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 531 [M+H] ⁺ .
[Tabla 14]		
66		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,16-8,26 (1H, m), 8,10 (1H, d, J=8,5Hz), 7,64-8,03 (8H, m), 7,33 (1H, s), 7,26 (1H, s a), 6,84 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=8,1Hz), 3,88 (3H, s), 3,05 - 3,25 (2H, m), 2,62 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,1Hz) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 452 [M+H] ⁺ .
67		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,25 (1H, d, J=7,1Hz), 8,10 (1H, d, J=8,5Hz), 7,64-8,03 (8H, m), 7,33 (1H, s), 7,24 (1H, s a), 6,85 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,1Hz), 3,88 (3H, s), 3,55-3,70 (1H, m), 2,62 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=6,1Hz) ;LRMS (ESI) <i>m/z</i> 46 [M+H] ⁺ .
68		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,32-8,40 (1H, m), 8,09 (1H, d, J=8,8Hz), 7,64-8,05 (8H, m), 7,33 (1H, s), 7,26 (1H, s a), 6,84 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=7,8Hz), 3,88 (3H, s), 2,98-3,05 (2H, m), 2,62 (3H, s), 1,00-1,25 (1H, m), 0,48-0,55 (2H, m), 0,22-0,30 (2H, m) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 478 [M+H] ⁺ .

		
69		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 8,29 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=7,3Hz), 8,04 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,80-8,00 (5H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,72 (1H, s), 7,25 (1H, s a), 6,93 (1H, s), 6,85 (2 H, s), 6,72 (1 H, d, J=7,6Hz), 3,88 (3H, s) ; LRMS (ESI) m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
70		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 8,25-8,35 (1H, m), 8,05-8,20 (2H, m), 7,63-8,00 (9 H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 3,88 (3H, s) ; LRMS (ESI) m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

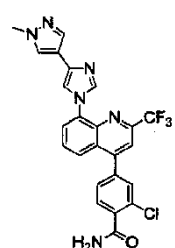
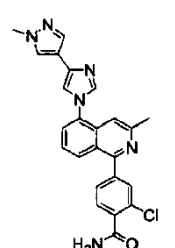
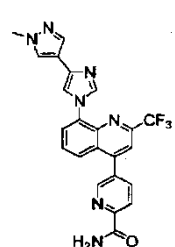
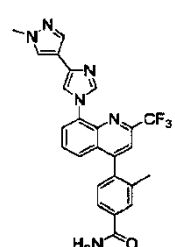
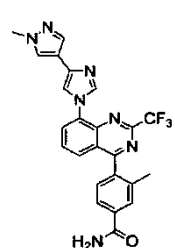
[Tabla 15]

71		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 8,11 (1H, d, J=8,8Hz), 8,00 (1H, d, J=1,5Hz), 7,97 (1 H, s), 7,86 (2H, d, J=6,8Hz), 7,65-7,75 (4H, m), 7,32 (1H, s), 7,19 (1H, s a), 6,98 (1H, d, J=1,7Hz), 6,78 (2H, s a), 6,73 (1H, dd, J=8,2. 1,6Hz), 3,88 (3H, s), 2,62 (3H, s) ; LRMS (ESI) m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
72		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 9,16 (1H, d, J=4,4Hz), 8,78 (1H, d, J=5,6Hz), 8,20 (1 H, s), 8,08 (1H, s a), 8,01 (1H, s), 7,88-7,98 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=5. H z), 7,76 (1H, s), 7,73 (1H, d, J=8,3H z), 7,14-7,30 (3H, m), 3,88 (3H, s), 2,62 (3H, s) ; LRMS (ESI) m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
73		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 8,30 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=7,6Hz), 7,96 (1H, s), 7,80 -7,98 (4H, m), 7,73 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=8,5Hz), 7,35 (1H, s), 7,30 (1H, s a), 7,20 (1H, d, J=8,1Hz), 7,13 (1H, d, J=8,1Hz), 5,12 (2H, s a), 3,88 (3 H, s) ; LRMS (ESI) m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
74		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6)$: δ 7,98 (1H, s), 7,83-7,90 (4H, m), 7,75 (1H, s), 7,72 (1 H, s), 7,64 (1H, d, J=7,9Hz), 7,38 (1 H, s), 7,32 (1H, s), 7,28 (1H, s a), 7,14-7,22 (2H, m), 5,19 (2H, s a), 3,88 (3H, s), 2,63 (3H, s) ; LRMS (ESI) m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

75		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,25-8,40 (2H, m), 7,80-8,10 (5H, m), 7,74 (1H, s a), 7,15-7,45 (4H, m), 5,53 (2H, s a) ; ; LRMS (ESI) m/z 479 [M+H] $^+$.
[Tabla 16]		
76		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,11 (1H, d, J=2,0Hz), 8,58 (1H, s), 8,47 (1H, dd, J=4,88, 1,5Hz), 8,41 (2H, s), 8,15-8,23 (2H, m), 8,07 (1H, d, J=8,8Hz), 7,90-8,02 (3H, m), 7,82 (1H, d, J=8,3Hz), 7,45 (1H, dd, J=7,9, 5,0Hz), 7,32 (1H, s a), 6,99 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,1Hz), 1,35 (9H, s) ; LRMS (ESI) m/z 531 [M+H] $^+$.
77		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,11 (1H, s), 8,51-8,44 (1H, m), 8,42 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,32-8,16 (3H, m), 8,13-7,80 (5H, m), 7,50-7,4 (1H, m), 7,33 (1H, s a), 6,86 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=7,8 Hz), 3,23-3,14 (2H, m), 1,21 (3H, t, J =7,1Hz)
78		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : 6,91 (1H, s), 8,47 (1H, d, J=4,6Hz), 8,42 (2H, s), 8,26 -8,16 (2H, m), 8,09 (1H, d, J=7,8Hz), 8,03-7,90 (3H, m), 7,78 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J=7,4, 4,8Hz), 7,27 (1H, s a), 6,94 (1H, s), 6,86 (2H, s a), 6,74 (1H, d, J=8,5Hz)
79		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,51 (1H, s), 8,35 (1H, d, J=7,8Hz), 8,32 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=8,5Hz), 8,00-8,07 (2H, m), 7,97 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=7,8Hz), 7,73 (1H, s), 7,37 (1H, s a), 7,25 (1H, s), 6,93 (1H, d, J=7,8 Hz), 3,88 (3H, s), 1,36 (9H, s) ; LRMS (ESI) m/z 535 [M+H] $^+$.
80		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO - d_6) : δ 8,36 (1H, d, J=7,6Hz), 8,33 (1H, s), 8,29-8,20 (2H, m), 8,09-8,00 (2H, m), 7,98 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, d, J=8,1Hz), 7,74 (1H, s), 7,40 (1H, s a), 7,03 (1H, s), 6,94 (1H, d, J=7,6Hz), 3,89 (3H, s), 3,23-3,14 (2H, m), 1,22 (3H, t, J=7,1Hz)

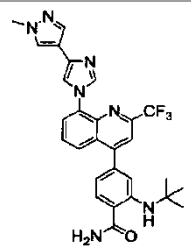
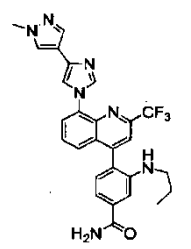
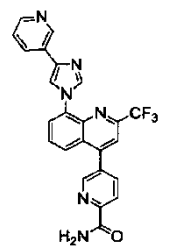
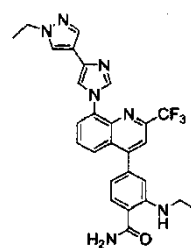
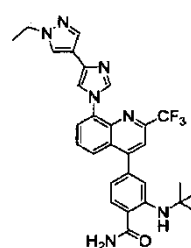


[Tabla 17]

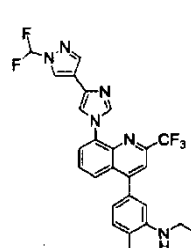
81		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,28 (1H, d, J = 1,5Hz), 8,14 (1H, dd, J=7,1, 1,7Hz), 8,07 (1H, s), 8,02 (1H, s a), 7,98-7,87 (4H, m), 7,83 (1H, d, J=1,7Hz), 7,75 (1H, s), 7,73-7,63 (3H, m), 3,87 (3H, s)
82		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,06-7,95 (4H, m), 7,89 (1H, d, J=7,3Hz), 7,78-7,62 (7H, m), 7,38 (1H, s), 3,87 (3H, s), 2,63 (3H, s)
83		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,90 (1H, s), 8,25-8,35 (4H, m), 8,21 (1H, s), 8,15 (1 H, t, J=4,4Hz), 7,88-7,98 (4H, m), 7,82 (1H, s a), 7,73 (1H, s), 3,8 (3H, s) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 464 [M+H] ⁺ .
84		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,31 (1H, s), 8,13-8,07 (2H, m), 8,02 (1H, s), 7,99-7,94 (2H, m), 7,92-7,82 (3H, m), 7,72 (1 H, s), 7,53-7,45 (2H, m), 7,42 (1H, d, J=7,8Hz), 3,88 (3H, s), 2,06 (3H, s)
85		¹ H-RMN (DMSO - <i>d</i> ₆) : δ 8,40-8,3 (2H, m), 8,14 (1H, s a), 8,03-7,91 (5H, m), 7,81-7,72 (2H, m), 7,60-7,50 (2 H, m), 3,89 (3H, s), 2,18 (3H, s)

[Tabla 18]

86		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,58 (1H, s), 8,28 (1H, d, J=1,5Hz), 8,11 (1H, d, J=6,1 Hz), 7,87-8,05 (6H, m), 7,81 (1H, d, J =8,1Hz), 7,72 (1H, s), 7,31 (1H, s a), 6,98 (1H, d, J=1,5Hz), 6,73 (1H, d d, J=7,8, 1,5Hz), 3,88 (3H, s), 1,34 (9H, s) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 534 [M+H] ⁺ .
----	--	--

		
87		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,30 (1H, s), 8,07 (1H, d, J=7,3Hz), 8,00 (1H, s a), 7,96 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,82 (1H, t, J=8,2Hz), 7,73 (1H, s), 7,63 (1H, d, J=8,8Hz), 7,36 (1H, s a), 7,22-7,30 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=7,8Hz), 4,94 (1H, s a), 3,88 (3H, s), 2,90-3,10 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 0,77 (3H, t, J=7,3Hz); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 520 [M+H] ⁺ .
88		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 9,11 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,40-8,50 (3H, m), 8,19-8,35 (7H, m) 7,93-8,02 (2H, m), 7,82 (1H, s a), 7,44-7,49 (1H, m); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 461 [M+H] ⁺ .
89		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,24-8,30 (2H, m), 8,11 (1H, d, J=7,3Hz), 7,95-8,06 (4H, m), 7,86-7,93 (2H, m), 7,82 (1H, d, J=8,1Hz), 7,74 (1H, s) 7,32 (1H, s a), 6,84 (1H, s) 6,74 (1H, dd, J=7,9, 1,6Hz), 4,17 (2H, c, J=7,2Hz), 3,10-3,25 (2H, m), 1,41 (3H, t, J=7,2Hz), 1,20 (3H, t, J=7,1Hz); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 520 [M+H] ⁺ .
90		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,58 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=7,3Hz), 7,70 -8,15 (7H, m), 7,31 (1H, s a), 6,98 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=8,1Hz), 4,17 (2H, c, J=7,2Hz), 1,40 (3H, t, J=7,2Hz), 1,34 (9H, s); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 548 [M+H] ⁺ .

[Tabla 19]

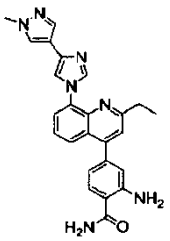
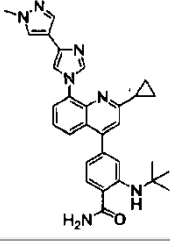
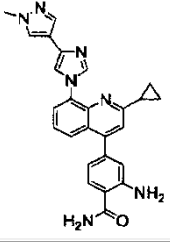
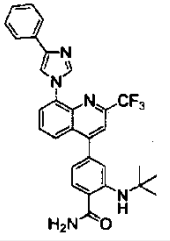
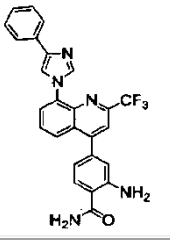
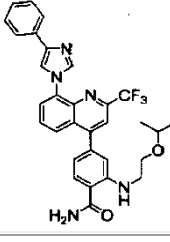
91		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,47 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,26 (1H, t, J=5,2Hz), 7,80 -8,16 (9H, m), 7,31 (1H, s a), 6,85 (1H, s) 6,74 (1H, d, J=9,0Hz), 3,10-3,25 (2H, m), 1,20 (3H, t, J=7,1Hz); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 520 [M+H] ⁺ .
92		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,58 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,33 (1H, d, J=1,2Hz), 7,79 -8,15 (9H, m), 7,31 (1H, s a), 6,99 (1H, d, J=1,2Hz), 6,74 (1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 1,35 (9H, s); LRMS (ESI) <i>m/z</i> 570 [M+H] ⁺ .

93		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,49 (1H, s), 8,12 (1H, d, J=8,5Hz), 8,01 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,96 (1H, s a), 7,85 (1H, d, J =7,3Hz), 7,75 (1H, d, J=8,1Hz), 7,74 (2H, s), 7,67 (1H, t, J=7,8Hz), 7,33 (1H, s), 7,26 (1H, s a), 7,06 (1H, s), 6,77 (1H, d, J=8,1Hz), 3,87 (3H, s), 2,62 (3H, s), 1,33 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 480 [M+H] $^+$.
94		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,47 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,85-8,15 (9H, m), 7,53 (1 H, d, J=8,3Hz), 7,49 (1H, s a), 7,43 (1H, d, J=7,8Hz), 2,06 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 513 [M+H] $^+$.
95		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,07 (1H, s a), 8,03 (1H, d, J=1,2Hz), 7,97 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,77 (1H, d, J=1,2Hz), 7,74 (1H, s), 7,56-7,66 (2H, m), 7,45 (1H, s a), 7,36-7,40 (2H, m), 3,88 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,05 (3H, s); LRMS (ESI) m/z 423 [M+H] $^+$.
[Tabla 20]		
96		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,66 (1H, d, J=5,9Hz), 8,49 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,90-8,05 (4H, m), 7,71-7,81 (4 H, m), 7,52 (1H, d, J=5,9Hz), 7,26 (1 H, s a), 7,09 (1H, s), 3,87 (3H, s), 1,35 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 466 [M+H] $^+$.
97		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,53 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=1,2Hz), 7,85-8,00 (4H, m), 7,82 (1H, d, J=1,2Hz), 7,77 (1H, d, J=8,1Hz), 7,72 (1H, s), 7,63 (1H, t, J=7,9Hz), 7,49 (1H, s), 7,26 (1H, s a), 6,91 (1H, d, J=1,2Hz), 6,65 (1H, d, J=8,1Hz), 3,87 (3H, s), 2,70 (3H, s), 1,34 (9H, s); LRMS (ESI) m/z 480 [M+H] $^+$.
98		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,36 (1H, s a), 8,10 (1H, d, J=8,8Hz), 7,63-8,02 (8 H, m), 7,33 (1H, s), 7,24 (1H, s a), 6,89 (1H, s), 6,77 (1H, d, J=8,1Hz), 3,87 (3H, s), 3,48-3,58 (2H, m), 2,62 (3 H, s); LRMS (ESI) m/z 482 [M+H] $^+$.

99		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,97 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,58 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,34 (1H, d, J=1,2Hz), 8,17 (1H, d, J=7,3Hz), 7,90-8,20 (7H, m), 7,81 (1H, d, J=8,1Hz), 7,31 (1H, d, J=8,1H z), 7,31 (1H, s a), 6,99 (1H, d, J=1,5 Hz), 6,74 (1H, dd, J=7,9, 1,6Hz), 2,06 (3 H, s), 1,35 (9H, s) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 545 [M+H] ⁺ .
100		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,97 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,85-8,23 (7 H, m), 7,54 (1H, d, J=8,5Hz), 7,49 (1 H, s a) 7,43 (1H, d, J=7,8Hz), 7,31 (1H, d, J=8,1Hz), 2,06 (3H, s) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 488 [M+H] ⁺ .

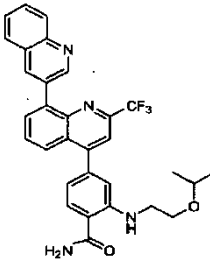
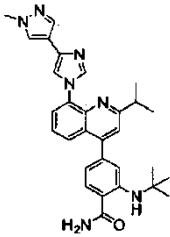
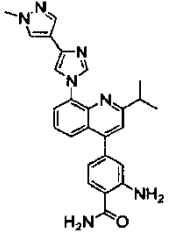
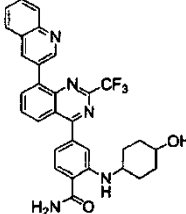
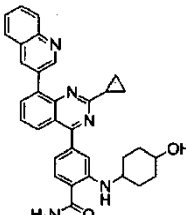
[Tabla 21]

101		¹ H-RMN (DMSO - <i>d</i> ₆) : δ 8,24 (1H, s), 7,60-7,96 (8H, m), 7,46 (1H, s), 7,20 (1 H, s a), 6,85 (1H, s), 6,80 (2H, s a), 6,63 (1H, d, J=8,1Hz), 3,87 (3H, s), 2,69 (3H, s) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 424 [M+ H] ⁺ .
102		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,27 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,06 (1H, s a), 7,95 (2H, s), 7,83-7,89 (3H, m), 7,73 (1H, s), 7,58 (1 H, t, J=7,9Hz), 7,44 (2H, s), 7,34 (1 H, d, J=7,6Hz), 3,87 (3H, s), 2,70 (3 H, s), 2,05 (3H, s) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 423 [M+H] ⁺ .
103		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,53 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,59-8,00 (5H, m), 7,77 (1 H, d, J=8,1Hz), 7,72 (1H, s), 7,64 (1 H, t, J=7,9Hz), 7,49 (1H, s), 7,26 (1 H, s a), 6,92 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=7,8 Hz), 3,87 (3H, s), 3,01 (2H, c, J= 7,5Hz), 1,30-1,40 (12H, m) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 494 [M + H] ⁺ .
104		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,30 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,94 (1H, s), 7,84-7,93 (4H, m), 7,70-7,75 (2H, m), 7,64 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,46 (1H, s), 7,20 (1H, s a), 6,85 (1H, d, J=1,2Hz), 6,80 (2H, s a), 6,64 (1H, dd, J=8,2, 1,6Hz), 3,87 (3H, s), 2,99 (2H, c, J=7,5Hz), 1,33 (1H, t, J=7,4Hz) ; LRMS (ESI) <i>m/z</i> 438 [M+H] ⁺ .

		
105		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,53 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,70-7,79 (7H, m), 7,53-7,62 (2H, m), 7,26 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 6,6 (1H, d, J=7,6Hz), 3,88 (3H, s), 2,35-2,45 (1H, m), 1,34 (9H, s) ; LRMS (ESI) m/z 506 [M+H] $^+$.
[Tabla 22]		
106		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,20 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,79-7,88 (4H, m), 7,69-7,75 (2H, m), 7,58 (1H, t, J=7,9Hz), 7,52 (1H, s), 7,20 (1H, s a), 6,85 (1H, s), 6,79 (2H, s a), 6,64 (1H, d, J=7,8 Hz), 3,87 (3H, s), 2,35-2,45 (1H, m), 1,02-1,12 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 450 [M+H] $^+$.
107		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,58 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 7,1Hz), 7,60-8,19 (6H, m), 7,81 (1H, d, J=8,1Hz), 7,42 (2H, t, J=7,6Hz), 7,31 (1H, s a), 7,26 (1H, t, J=7,3Hz), 6,99 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=8,1Hz), 1,35 (9H, s) ; LRMS (ESI) m/z 474 [M+H] $^+$.
108		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,36 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=7,3Hz), 8,06 (1H, d, J=8,8Hz), 7,85-7,99 (5H, m), 7,77 (1H, d, J=8,1Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,6Hz), 7,26 (1H, t, J=7,3Hz), 6,93 (1H, s), 6,86 (2H, s a), 6,72 (1H, d, J = 8,1Hz) ; LRMS (ESI) m/z 474 [M+H] $^+$.
109		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,48 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,79-8,10 (7H, m), 7,22-7,46 (4H, m), 6,90 (1H, s), 6,75 (1H, d, J = 7,8Hz), 3,50-3,68 (3H, m), 3,26-3,48 (5H, m), 1,10 (1H, d, J=6,1Hz) ; LRMS (ESI) m/z 560 [M+H] $^+$.
110		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,28 (1H, d, J=2,2Hz), 8,67 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,21 (1 H, d, J=6,8Hz), 8,06-8,15 (3H, m), 7,88-7,99 (3H, m), 7,84 (1H, t. J=7,2H z), 7,78 (1H, d, J=8,1Hz), 7,69 (1H, t, J=7,6Hz), 7,25 (1H, s a), 6,95 (1 H, d, J=1,5 Hz), 6,85 (2H, s a), 6,74 (1H, dd, J=8,2, 1,9Hz) ; LRMS (ESI) m/z 459 [M + H] $^+$.



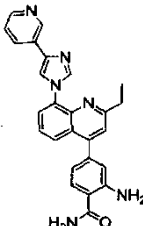
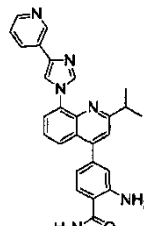
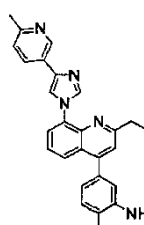
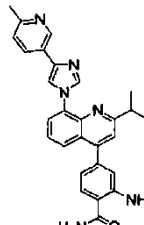
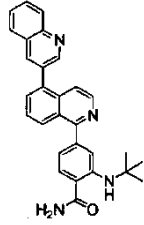
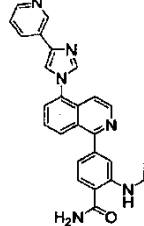
[Tabla 23]

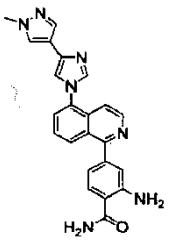
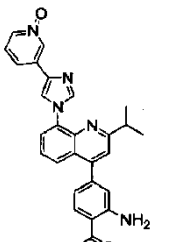
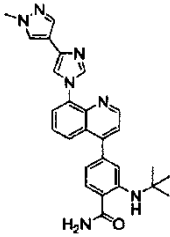
111		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 9,27 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,48 (1H, s a), 8,21 (1H, d, J=6,3Hz), 7,65-8,16 (9H, m), 7,31 (1 H, s a), 6,91 (1H, s), 6,77 (1H, d, J= 7,3Hz), 3,50-3,60 (3H, m), 3,24-3,42 (5H, m), 1,02-1,04 (6H, d, J=6,6H z) ; LRMS (ESI) m/z 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
112		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,54 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,85-8,00 (5H, m), 7,77 (1 H, d, J=8,3Hz), 7,72 (1H, s), 7,65 (1 H, t, J=7,9Hz), 7,52 (1H, s), 7,27 (1 H, s a), 6,92 (1H, s), 6,67 (1H, d, J= 7,3Hz), 3,87 (3H, s), 1,25-1,43 (15 H, m) ; LRMS (ESI) m/z 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
113		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 8,34 (1H, s), 7,83-7,96 (5H, m), 7,70-7,75 (2H, m), 7,64 (1H, t, J=8,1Hz), 7,50 (1H, s), 7,21 (1H, s a), 6,86 (1H, s), 6,80 (2H, s a), 6,64 (1H, d, J=9,3Hz), 3,87 (3H, s), 3,20-3,35 (1H, m), 1,33 (6H, d, J= 6,8Hz) ; LRMS (ESI) m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
114		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 9,31 (1H, d, J=2,2Hz), 8,73 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,48 (1 H, d, J=7,1Hz), 8,34 (1H, d, J=7,6H z), 8,29 (1H, d, J=8,5Hz), 8,16-7,98 (4H, m), 7,89-7,82 (2H, m), 7,71 (1H, t, J=7,6Hz), 7,36 (1H, s a), 7,10 (1 H, s), 6,90 (1H, d, J=8,1Hz), 4,52 (1 H, d, J=4,4Hz), 3,52-3,44 (1H, m), 3,39-3,32 (1H, m), 2,07-1,95 (2H, m), 1,89-1,71 (2H, m). 1,32-1,20 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
115		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 9,30 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,67 (1H, s), 8,29 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,21 (1H, d, J=7,1Hz), 8,14-8,04 (3H, m), 7,99 (1H, s a), 7,85-7,67 (4H, m), 7,30 (1H, s a), 7,02 (1H, s), 6,83 (1H, d, J=8,1Hz), 4,52 (1H, d, J= 4,1Hz), 3,52-3,44 (1H, m), 3,39-3,32 (1H, m), 2,36-2,28 (1H, m), 2,07-1,95 (2H, m), 1,89-1,71 (2H, m), 1,32-1,20 (4H, m), 1,13-1,04 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[Tabla 24]

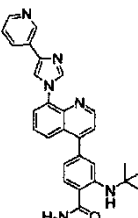
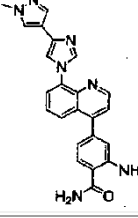
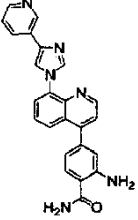
116		$^1\text{H-RMN (DMSO-}d_6\text{)} : \delta$ 9,35 (1H, d, J=2,2Hz), 8,71 (1H, s), 8,32 (1H, d, J=5,9 Hz), 8,26 (1H, d, J=7,3Hz), 8,14-8,08 (3H, m), 7,99 (1H, s a), 7,86-7,79 (3H, m), 7,69 (1H, t, J=7,7Hz), 7,30 (1H, s a), 7,03 (1H, s), 6,84 (1H, d, J =7,8Hz), 4,52 (1H, d, J = 4,4Hz), 3,52 -3,44 (1H, m), 3,39-3,32 (1H, m), 3,07 (2H, c, J=7,5Hz), 2,07-1,95 (2H, m), 1,89-1,71 (2H, m), 1,34 (3H, t, J
-----	--	--

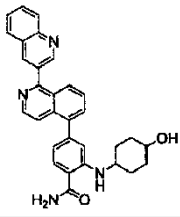
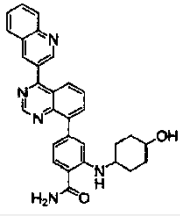
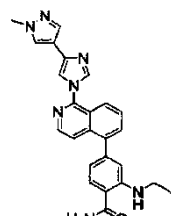
		= 7,6Hz), 1,32-1,20 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 518 [M+H] ⁺ .
117		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,22 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,96 (1H, d, J=4,4Hz), 8,59 (1 H, s), 8,34 (1H, d, J=7,9Hz), 7,70-8,14 (8H, m), 7,67 (1H, t, J=7,4Hz). 7,55 (1H, d, J=4,4Hz), 7,25 (1H, s a), 6,83 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=8,1Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,20-1,35 (4 H, m) LRMS (ESI) m/z 489 [M+H] ⁺ .
118		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8,96 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,39 (1H, d, J=1,2Hz), 8,34 (1 H, d, J=1,0 Hz), 8,18 (1H, d, J=7,6H z), 7,85-8,13 (5H, m), 7,77 (1H, d, J= 8,1Hz), 7,30 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,25 (1H, s a), 6,93 (1H, d, J=1,5Hz), 6,85 (2H, s a), 6,72 (1H, dd, J=8,2, 1,6H z), 2,49 (3H, s) ; LRMS (ESI) m/z 489 [M+H] ⁺ .
119		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 9,01 (1H, d, J=4,6Hz), 8,17-8,08 (2H, m), 8,00 (1H, s), 7,93-7,66 (8H, m), 7,17 (1H, s a), 6,88 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8,3H z), 3,88 (3H, s), 3,21-3,10 (2H, m), 1,21 (3H, t, J=7,1Hz).
120		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 9,32 (1H, s), 8,63 (1H, s), 7,60-8,20 (9H, m), 7,41 (1 H, s), 7,20 (1H, s a), 6,87 (1H, s), 6,80 (2H, s a), 6,66 (1H, d, J=7,8Hz), 2,92 (2H, c, J=7,6Hz), 1,28 (3H, t, J= 7,3Hz) ; LRMS (ESI) m/z 419 [M+H] ⁺ .
[Tabla 25]		
121		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 9,35 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,67 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,62-8,12 (9H, m), 7,44 (1H, s), 7,20 (1H, s a), 6,88 (1H, d, J=1,5 Hz), 6,82 (1H, s a), 6,67 (1H, dd, J=8,1, 1,7Hz), 3,20 -3,3 (1H, m), 1,27 (6H, d, J=6,8H z) : LRMS (ESI) m/z 433 [M+H] ⁺ .
122		¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 9,11 (1H, d, J=2,2Hz), 8,38-8,50 (3H, m), 8,22 (1H, d, J=7,8Hz), 7,81-8,02 (3H, m), 7,73 (1 H, d, J=8,1Hz), 7,67 (1H, t, J=8,1H z), 7,49 (1H, s) ; 7,44 (1H, dd, J=7,8, 4,9Hz), 7,21 (1H, s a), 6,8 (1H, d, J =1,2 Hz), 6,81 (2H, s a), 6,65 (1H, d, J=8,1Hz), 3,00 (2H, c, J = 7,4Hz) 1,34 (3H, t, J=7,6Hz) ; LRMS (ESI) m/z 435 [M+H] ⁺ .

		
123		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,14 (1H, s), 8,30-8,60 (3H, m), 8,26 (1H, d, J=7,6Hz), 7,80-8,04 (3H, m), 7,63-7,78 (2 H, m), 7,4-7,58 (2H, m), 7,21 (1H, s a), 6,82-6,93 (3H, m), 6,65 (1H, d, J= 8,3Hz), 3,20-3,48 (1H, m), 1,33 (6H, d, J=6,8Hz) ; LRMS (ESI) m/z 449 [M+ H] $^+$.
124		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,97 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,82-7,99 (3H, m), 7,73 (1H, d, J=8,1Hz), 7,67 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,29 (1H, d, J=8,1Hz), 7,21 (1H, s a), 6,86 (1H, s), 6,81 (2H, s a), 6,64 (1H, d, J=8,1Hz), 2,99 (2H, c, J=7,6Hz), 2,49 (3H, s), 1,34 (3H, t, J=7,6Hz) ; LRMS (ESI) m/z 44,9 [M+H] $^+$.
125		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 8,97 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,44 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J=8,1, 1,7Hz), 7,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,83-7,95 (2H, m), 7,73 (1 H, d, J = 8,1Hz), 7,67 (1H, t, J=8,1Hz), 7,51 (1H, s), 7,31 (1H, d, J=8,3Hz), 7,21 (1H, s a), 6,87 (1H, s), 6,81 (2H, s a), 6,65 (1H, d, J=8,1Hz), 3,20-3,48 (1H, m), 2,49 (3H, s), 1,33 (6 H, d, J=7,1Hz) ; LRMS (ESI) m/z 463 [M + H] $^+$.
[Tabla 26]		
126		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,07 (1H, d, J=2,2Hz), 8,8-8,61 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,09-8,21 (3H, m), 7,69-7,99 (7 H, m), 7,25 (1H, s a), 7,11 (1H, d, J = 1,5Hz), 6,81 (1H, dd, J=7,9, 1,3Hz), 1,36 (9H, s) ; LRMS (ESI) m/z 447 [M + H] $^+$.
127		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,12 (1H, d, J = 2,2Hz), 8,68 (1H, d, J=6,1Hz), 8,50 (1H, s), 8,47 (1H, dd, J=4,8, 1,3Hz), 8,31 (H del éster pinacólico del ácido 13- (terc-butilamino)-4- cianofenilborónico, s), 8,1 9-8,16 (3H, m), 8, 00 (1H, d, J=7,3Hz), 7,96 (1H, s a), 7,75 - 7,83 (2H, m), 7, 54 (1H, d, J = 5,9Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,9, 4,8Hz), 7,27 (1H, s a), 7,09 (1H, s), 6,79 (1H, d, J=8,1Hz), 1,35 (9H, s) ; LRMS (ESI) m/z 463 [M+H] $^+$.
128		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,64 (1H, d, J=5,9Hz), 8,17 (1H, d, J=8,5Hz), 8,02 (1 H, s), 7,97 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=7,1 Hz), 7,88 (1H, s a), 7,70-7,80 (4H, m), 7,51 (1H, d, J=6,1Hz), 7,20 (1H, s a), 7,00 (1H, d, J=1,5Hz), 6,73-6,82 (3H, m), 3,87 (3H, s) ; LRMS (ESI) m/z 41 [M+H] $^+$.

		
129		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,71 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,11 (1H, d, J= 6,3Hz), 8,02-7,85 (3H, m), 7,81 (1H, d, J=8,1Hz), 7,74 (1H, d, J=8,1Hz), 7,69 (1H, t, J=7,9Hz), 7,52 (1H, s), 7,47 (1H, t, J=7,2Hz), 7,22 (1H, s a), 6,87 (1H, s), 6,82 (2H, s), 6,66 (1 H, d, J=8,1Hz), 3,30-3,22 (1H, m), 1,33 (6H, d, J=6,8Hz) ; LRMS (ESI) m/z 465 [M+H] $^+$.
130		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,02 (1H, d, J=3,9Hz), 8,54 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,02 -7,92 (4H, m), 7,83-7,70 (4H, m), 7,61 (1H, d, J=4,1Hz), 7,2 (1H, s a), 6,94 (1H, s), 6,68 (1H, d, J=8,1Hz), 3,88 (3H, s), 1,35 (9H, s) ; LRMS (ESI) m/z 466 [M+H] $^+$.

[Tabla 27]

131		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,11 (1H, s), 9,03 (1H, d, J=3,9Hz), 8,54 (1H, s), 8,46 (1H, d, J=4,4Hz), 8,34 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,22 (1H, d, J=7,8Hz), 8,09-7,92 (3H, m), 7,80-7,73 (2H, m), 7,63 (1H, d, J=3,9Hz), 7,44 (1H, t, J=6,0Hz), 7,28 (1H, s a), 6,94 (1H, s), 6,69 (1H, d, J=7,6Hz) 1,35 (9H, s) ; LRMS (ESI) m/z 463 [M+H] $^+$.
132		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,01 (1H, d, J=4,1Hz), 8,17 (1H, s), 8,00-7,80 (5H, m), 7,77-7,69 (3H, m), 7,56 (1H, d, J= 4,4Hz), 7,21 (1H, s a), 6,89-6,78 (3 H, m), 6,65 (1H, d, J=9,0 Hz), 3,88 (3 H, s) ; LRMS (ESI) m/z 410 [M+H] $^+$.
133		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 9,02 (1H, d, J=4,4Hz), 8,36-8,20 (4H, m), 8,04-7,97 (2H, m), 7,88 (1H, s a), 7,81-7,72 (2 H, m), 7,63-7,32 (3H, m), 7,22 (1H, s a), 6,88 (1H, s), 6,83 (2H, s), 6,66 (1 H, d, J=8,3Hz) ; LRMS (ESI) m/z 407 [M + H] $^+$.
Ej. Comp. 1		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,22 (1H, d, J=2,2Hz), 8,74 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,66 (1 H, d, J=6,1Hz), 8,35 (1H, d, J=7,6Hz), 8,20-8,30 (3H, m), 7,70-7,96 (7 H, m), 7,22 (1H, s a), 6,78 (1H, s), 6,63 (1H, dd, J=8,1, 1,2Hz), 4,51 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75 -2,05 (4H, m) . 1,20- 1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 489 [M+H] $^+$.

		
Ej. Comp. 2		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 9,41 (1H, s), 9,31 (1H, d, J=2,2Hz), 8,90 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,10-8,28 (5H, m), 7,68-7,96 (5 H, m), 7,16 (1H, s a), 7,01 (1H, s), 6,80 (1H, d, J=8,1Hz), 4,52 (1H, d, J=4,2Hz), 3,30-3,60 (2H, m), 1,75-2,05 (4H, m), 1,20-1,35 (4H, m) ; LRMS (ESI) m/z 49 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
[Tabla 28]		
Ej. Comp. 3		$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) : δ 8,45 (1H, d, J=5,9Hz), 8,27-8,20 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,1Hz), 8,01 (1H, s), 7,94 (2H, s), 7,90-7,76 (5H, m), 7,25 (1H, s a), 6,73 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=7,8Hz), 3,88 (3H, s), 3,20-3,13 (2H, m), 1,20 (3 H, t, J=7,1Hz).

Ejemplo de prueba 1 Determinación de la actividad de unión a HSP90

- 5 En primer lugar, se preparó una solución de HSP90 purificada como sigue: una región del gen HSP90 α humano (n° de registro de la Secuencia de Referencia del NCBI NM_005348) correspondiente a los aminoácidos 2 a 236 de proteína de HSP90 α humana (n° de registro de la Secuencia de Referencia del NCBI NP_005339; longitud completa: 732 aminoácidos) se insertó en pET-19b (Novagen; Merck KGaA) para construir un plásmido pET-HSP90N para la expresión de la proteína N-terminal de HSP90 que tiene una etiqueta de His en el extremo N. *E. coli* (BL21 (DE3), Stratagene Corp.) se transformó con pET-HSP90N y a continuación se cultivó a 37°C durante 4 horas en presencia de isopropil- β -D-tiogalactopiranosido 0,5 mM (Sigma-Aldrich Corp.). La *E. coli* recogida se suspendió en un tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 200 mM) y se sometió a ultrasonidos. La solución celular sometida a ultrasonidos se centrifugó (40.000 x g, 20 minutos) y el sobrenadante se usó como un extracto en bruto. Este extracto en bruto se fraccionó usando cromatografía Ni Sefarose High Performance (GE Healthcare Japan Corp.) y HiLoad 26/60 Superdex 75 pg (GE Healthcare Japan Corp.). A continuación, se preparó una fracción de concentrados de proteína de HSP90 en una solución que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) y glicerol al 20% como una solución de HSP90 purificada. La solución de HSP90 purificada se dividió y se almacenó a -80°C hasta el uso.

- La actividad de unión a HSP90 se determinó mediante un sistema de ensayo competitivo AlfaScreen. La solución de HSP90 purificada se diluyó con un tampón de unión (Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, Triton-X 100 al 0,1%, DTT 1 mM, BSA al 0,1%) y se añadió a una placa de 384 pocillos (#3673, Corning Inc.) que contenía sustancias de prueba. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió a esto geldanamicina biotinilada en una concentración de 40 nM/pocillo y se hizo reaccionar adicionalmente durante 1 hora. Se añadió mezcla de detección (HEPES-KOH 20 mM (pH 7,5), BSA al 0,5%, 0,04 mg/ml de cuentas aceptoras de quelato de níquel, 0,04 mg/ml de cuentas donantes revestidas con estreptavidina) (#6760619C, PerkinElmer, Inc.) a cada pocillo en una cantidad igual a la cantidad de la solución de reacción y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora en la oscuridad. A continuación, la intensidad de fluorescencia se midió usando Multilabel Plate Reader EnVision (PerkinElmer, Inc.). El porcentaje de inhibición (%) de la unión de geldanamicina biotinilada por cada compuesto de la presente invención se determinó según la fórmula mostrada posteriormente con la señal de fluorescencia del grupo sin adición de sustancia de prueba como un control. Se determinó una concentración a la que la adición de cada compuesto inhibía la unión de geldanamicina biotinilada hasta 50% en comparación con el control (IC_{50} (μM)) y se usó como un índice relativo para la unión a HSP90.

Porcentaje de inhibición (%) = $(C - T) / C \times 100$, en donde

T: Señal del pocillo con adición de sustancia de prueba

C: Señal del pocillo sin adición de sustancia de prueba.

Como resultado, los compuestos de la presente invención exhibían una excelente actividad de unión a HSP90, mientras que ninguno de los compuestos comparativos exhibían actividad de unión a HSP90 (Tabla 29).

Ejemplo de prueba 2 Determinación de la inhibición del crecimiento celular

5 El crecimiento celular se ensayó mediante un método de tinción con violeta cristal. Células SK-BR-3 (HTB-30) adquiridas de American Type Culture Collection se inocularon a una concentración de 5.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos (#353075, BD Biosciences). Después del cultivo a 37°C durante 24 horas en una incubadora de CO₂ al 5%, cada sustancia de prueba se añadió a esto y las células se cultivaron adicionalmente durante 72 horas. Se añadió a esto una solución de glutaraldehído al 25% (#17025-25, Nacalai Tesque, Inc.) a una concentración de 20 µl/pocillo por 200 µl del medio y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos para fijar las células. La placa se lavó con agua y se secó. A continuación, se añadió a esto una solución que contenía 0,05% de violeta cristal (#038-17792, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y 20% de metanol a una concentración de 100 µl/pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos para teñir las células. La placa se lavó con agua y se secó. Se añadió a esto una solución mixta de NaH₂PO₄ 0,05 M y etanol (mezclados en cantidades iguales) a una concentración de 100 µl/pocillo. La absorbancia se midió a 540 nm usando un lector de microplacas (MTP-450, Corona Electric Co., Ltd.) y se usó como un índice para el número de células por pocillo. El porcentaje de inhibición (%) del crecimiento celular por cada compuesto de la presente invención se determinó según la fórmula mostrada posteriormente con la absorbancia del grupo sin adición de fármaco como control. Se determinó una concentración a la que la adición de cada compuesto inhibía el número de células hasta 50% en comparación con el control (IC₅₀ (µM)).

Porcentaje de inhibición (%) = (C - T) / C x 100, en donde

T: Absorbancia del pocillo con adición de sustancia de prueba

C: Absorbancia del pocillo sin adición de sustancia de prueba.

25 Como resultado, los compuestos de la presente invención inhibían el crecimiento de las células de cáncer de mama SK-BR-3, mientras que ninguno de los compuestos comparativos inhibía el crecimiento de SK-BR-3 (Tabla 29).

[Tabla 29]

Ejemplo	Actividad de unión a HSP IC50 (µM)	Inhibición del crecimiento celular IC50 (µM)
1	0,19	0,12
2	0,06	0,15
3	0,19	0,01
4	0,34	0,28
5	1,44	0,09
6	0,17	0,03
7	0,15	0,01
8	0,10	0,02
9	0,27	0,05
11	0,48	0,11
12	0,07	0,17
13	0,45	0,58
14	1,50	0,34
15	0,14	0,21
17	0,10	0,28
19	2,69	0,88
24	0,65	0,69

ES 2 598 830 T3

Ejemplo	Actividad de unión a HSP IC50 (μM)	Inhibición del crecimiento celular IC50 (μM)
25	0,13	0,11
27	0,15	0,54
28	0,23	0,50
31	0,80	0,58
32	0,08	0,02
33	0,45	0,08
34	0,14	0,05
35	1,49	0,46
37	0,37	0,06
38	0,98	0,04
39	0,13	0,01
40	0,15	0,54
41	0,39	1,27
43	0,69	1,10
45	0,22	0,03
48	0,07	0,02
49	1,56	0,40
52	0,28	0,11
53	0,12	0,04
54	0,47	0,48
56	0,37	0,47
58	0,25	1,44
59	0,10	0,09
60	0,11	0,15
61	0,19	0,07
62	0,27	0,26
63	0,27	0,03
64	0,17	0,01
65	0,22	0,01
66	0,15	0,02
67	0,21	0,02
68	0,19	0,01
69	0,15	0,02
70	0,27	0,06
71	0,17	0,21
72	0,74	1,74
73	0,19	0,07
74	0,44	1,12
75	0,21	0,33
76	0,20	0,04

ES 2 598 830 T3

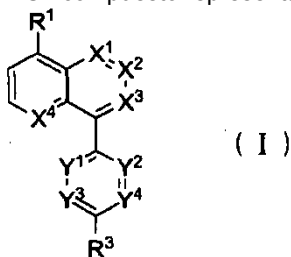
Ejemplo	Actividad de unión a HSP IC50 (μM)	Inhibición del crecimiento celular IC50 (μM)
77	0,17	0,01
78	0,18	0,03
79	0,32	0,02
80	0,14	0,02
81	0,87	0,76
83	0,27	0,10
84	0,22	0,11
85	0,31	0,42
86	0,10	0,01
87	0,28	0,08
88	0,35	0,07
89	0,22	0,01
90	0,58	0,03
91	0,23	0,01
92	0,79	0,02
93	0,10	0,02
94	0,50	0,11
95	0,40	1,02
96	0,14	0,06
97	0,16	0,02
98	0,08	0,01
99	0,27	0,04
100	0,34	0,26
101	0,12	0,12
102	0,25	0,63
103	0,12	0,01
104	0,06	0,01
105	0,40	0,02
106	0,10	0,00
107	3,39	0,24
108	3,75	0,34
109	4,36	0,27
110	0,38	0,10
111	0,84	0,06
112	0,50	0,02
113	0,08	0,01
114	0,07	0,01
115	0,14	0,01
117	0,29	0,05
118	0,25	0,06

ES 2 598 830 T3

Ejemplo	Actividad de unión a HSP IC50 (μM)	Inhibición del crecimiento celular IC50 (μM)
119	0,83	0,84
120	0,19	0,03
121	0,18	0,02
122	0,09	0,01
123	0,16	0,01
124	0,13	0,02
125	0,16	0,01
126	1,53	0,35
127	0,21	0,05
128	0,31	1,06
129	0,09	0,01
130	0,11	0,06
131	0,26	0,14
132	0,32	0,96
133	0,84	1,32
Ej. Comp. 1	>100	8,42
Ej. Comp. 2	>100	>10
Ej. Comp. 3	>100	7,63

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal del mismo:



5 en donde al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 representa N o N-óxido y el resto de los mismos son iguales o diferentes y cada uno representa C-R²;

uno cualquiera o dos de Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 representan C-R⁴ y el resto de los mismos son iguales o diferentes y cada uno representa CH o N;

10 R^1 representa un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O; en donde, cuando el sustituyente es un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilamino, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo acilamino, un grupo hidrocarburo aromático, un grupo heterocíclico insaturado o un grupo heterocíclico saturado, el sustituyente está opcionalmente sustituido;

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono o un grupo alquenilo opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono;

15 R^3 representa un grupo ciano o -CO-R⁵;

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, -CO-R⁶, -N (R⁷) (R⁸) o -S-R⁹;

20 R^5 representa un grupo hidroxilo, un grupo amino, o un grupo alquilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; en donde, cuando el sustituyente es un grupo alquilamino, el resto alquilo del sustituyente está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo;

R^6 representa un grupo hidroxilo, un grupo amino que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo, o un grupo alquilamino opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

25 R^7 y R^8 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado opcionalmente sustituido, o R^7 y R^8 forman juntos un grupo heterocíclico saturado junto con el átomo de nitrógeno unido a los mismos; y

R^9 representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, o un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido;

30 en donde

el sustituyente opcional es

35 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que es un grupo alcanilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo aroilo que tiene de 7 a 12 átomos de carbono, un grupo aciloxi que es un grupo oxi sustituido con el grupo acilo que se define anteriormente, un grupo alcocarbonilo que es un grupo carbonilo sustituido con el grupo alcoxi que se define anteriormente, un grupo heterocíclico saturado que es un grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros

monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, un grupo heterocíclico insaturado que es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que es un grupo en el que de uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo que se define anteriormente están reemplazados por el átomo o los átomos de halógeno, un grupo aralquilo que es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, un grupo alquilo heterocíclico insaturado que es el grupo alquilo que se define anteriormente sustituido con el grupo heterocíclico insaturado que se define anteriormente, un grupo alquilamino que es un grupo amino monosustituido o disustituido con el grupo alquilo que se define anteriormente, un grupo acilamino que es un grupo amino sustituido con el grupo acilo que se define anteriormente, un grupo alcoxicarbonilamino que es un grupo amino sustituido con el grupo alcoxicarbonilo que se define anteriormente, un grupo aralquiloxi que es un grupo oxi que tiene el grupo aralquilo que se define anteriormente, un grupo aminoaciloxi que es un grupo oxi sustituido con el grupo acilo que se define anteriormente unido a un grupo amino, un grupo aciloxi heterocíclico insaturado que es un grupo oxi sustituido con el grupo acilo que se define anteriormente unido al grupo heterocíclico insaturado que se define anteriormente y un grupo heterocíclico insaturado con alquilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde R^1 es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2 o una sal del mismo, en donde X^2 es $C-R^2$, al menos uno de X^1 , X^3 y X^4 es N o N-óxido y cada uno del resto de X^1 , X^3 y X^4 es CH.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico saturado; o un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal del mismo, en donde R^3 es un grupo ciano o $-CO-R^5$ en donde R^5 es un grupo amino o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (el resto alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo).

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal del mismo, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o $-N(R^7)(R^8)$, en donde

R^7 es un átomo de hidrógeno y

R^8 es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado y un grupo heterocíclico insaturado; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoaciloxi y un grupo aciloxi heterocíclico saturado; o un grupo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal del mismo, en donde Y^4 es $C-R^4$ o N y cada uno de Y^1 a Y^3 es CH, o cada uno de Y^2 a Y^4 es CH e Y^1 es $C-R^4$.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal del mismo, en donde en la fórmula general (I),

X^2 es $C-R^2$,

X^4 es CH,

al menos uno de X^1 y X^3 es N o N-óxido y el otro de X^1 y X^3 es CH,

Y^4 es $C-R^4$ o N y cada uno de Y^1 a Y^3 es CH, o cada uno de Y^2 a Y^4 es CH e Y^1 es $C-R^4$,

R^1 es un grupo heterocíclico insaturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

R² es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono,

R³ es -CO-R⁵ en donde R⁵ es un grupo amino y

R⁴ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o -N (R⁷) (R⁸), en donde

R⁷ es un átomo de hidrógeno y

R⁸ es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado y un grupo heterocíclico insaturado; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoaciloxi y un grupo aciloxi heterocíclico saturado; o un grupo heterocíclico saturado monocíclico o bicíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo, en donde en la fórmula general (I),

X² es C-R²,

X⁴ es CH,

al menos uno de X¹ y X³ es N o N-óxido y el otro de X¹ y X³ es CH,

Y⁴ es C-R⁴ o N y cada uno de Y¹ a Y³ es CH, o cada uno de Y² a Y⁴ es CH e Y¹ es C-R⁴,

R¹ es un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros monocíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de: un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un grupo acilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un grupo hidroxilo; y un grupo heterocíclico insaturado que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico insaturado de 9 a 10 miembros bicíclico que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo acilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R² es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un átomo de halógeno; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono,

R³ es -CO-R⁵ en donde R⁵ es un grupo amino y

R⁴ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o -N (R⁷) (R⁸), en donde

R⁷ es un átomo de hidrógeno y

R⁸ es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocíclico saturado y un grupo heterocíclico insaturado; o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo aminoaciloxi y un grupo aciloxi heterocíclico saturado.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un agente para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implica HSP90, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo.

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la sal del mismo, para el uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implica HSP90.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la sal del mismo, para el uso en la prevención o el tratamiento del cáncer.