

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 829**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/12** (2006.01)  
**C07D 215/14** (2006.01)  
**C07D 277/64** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 417/06** (2006.01)  
**C07D 409/06** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2012 PCT/GB2012/050132**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2016 WO2012098416**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2012 E 12701370 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2665709**

54 Título: **Inhibidores de tirosina quinasa que contienen diarilacetileno hidrazida**

30 Prioridad:

**21.01.2011 IN MM01842011**

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

**17.04.2017**

73 Titular/es:

**SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH  
 COMPANY LIMITED (100.0%)  
 17/B Mahal Industrial Estate Off Mahakali Caves  
 Road  
 Andheri (East)Mumbai 400 093, IN**

72 Inventor/es:

**THENNATI, RAJAMANNAR;  
 SENGUPTA, PRABAL;  
 CHOKSHI, HEMANT ASHVINBHAI;  
 PURI, CHETAN SURJITSINGH;  
 CHIMANWALA, SABBIRHUSEN YUSUFBHAI;  
 MEHTA, VARUN ANILKUMAR;  
 DESAI, DIPALI MANUBHAI y  
 CHITTURI, TRINADHA RAO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 608 829 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

Inhibidores de tirosina quinasa que contienen diarilacetileno hidrazida

5 La presente invención se relaciona con novedosas diarilacetileno hidrazidas como inhibidores de tirosina quinasa, con el proceso de preparación de las mismas y con el uso de los compuestos en la preparación de composiciones farmacéuticas, para el tratamiento terapéutico de desórdenes relacionados con tirosina quinasa, en animales de sangre caliente.

Fundamento de la invención

10 Las tirosina quinasa de proteína son reconocidas actualmente como importantes objetivos moleculares para el desarrollo de fármacos en el tratamiento de varios desórdenes, en particular en el tratamiento de desórdenes proliferativos. La desregulación de actividad de tirosina quinasa ha surgido como un mecanismo importante mediante el cual las células de cáncer evaden las restricciones fisiológicas normales de crecimiento, proliferación y supervivencia.

15 Las tirosina quinasa (TKs) son enzimas que catalizan la transferencia de fosfato desde ATP hasta residuos de tirosina en polipéptidos. El genoma humano contiene aproximadamente genes de 90 TK y 43 genes tipo TK, cuyos productos controlan una amplia variedad de eventos celulares, incluyendo proliferación, supervivencia, diferenciación, función y movilidad celulares.

20 Las TKs se dividen en dos clases principales, a saber, TKs receptoras y TKs no receptoras. Las actividades de ambos tipos de TKs están bajo estrecho control de modo que las células no proliferativas tienen muy bajos niveles de proteínas fosforiladas en tirosilo. Las TKs receptoras se activan cuando el ligando se une al dominio extracelular dando como resultado la oligomerización del receptor, la interrupción de la interacción autoinhibitoria de la yuxtamembrana y autofosforilación de una tirosina reguladora dentro del bucle de activación de la quinasa. Después de la activación, la autofosforilación genera sitios de unión para proteínas de señalización, reclutándolas hasta la membrana y activando rutas múltiples de señalización.

25 Las TKs no receptoras tales como c-Abl, son mantenidas en un estado inactivo por proteínas celulares inhibitoras, lípidos y a través de la autoinhibición intramolecular. Las TKs no receptoras son activadas por diversas señales intracelulares a través de la disociación de los inhibidores, mediante el reclutamiento a receptores transmembrana (causando oligomerización y autofosforilación) y a través de transfosforilación por otras quinasa. La señalización de TK es terminada en parte por la acción de fosfatasas de tirosina, que hidrolizan los fosfatos de tirosilo y mediante la inducción de moléculas inhibitoras.

30 La desregulación de la actividad de TK que surge de la mutación, sobreexpresión o mecanismos autorreguladores disfuncionales ha estado implicada en muchas enfermedades incluyendo cáncer. Dados los múltiples niveles de regulación de TKs, no es sorprendente que las TKs sean desreguladas en células de cáncer por diferentes vías. Un mecanismo común de activación de TK en cánceres hematológicos es la fusión de una TK receptora o no receptora con una proteína asociada, usualmente como una consecuencia de una translocación cromosómica balanceada. Un ejemplo primario de este mecanismo es Bcr-Abl, la TK de fusión, no receptora en CML, en la cual un dominio de formación de tetrámeros en Bcr supera la autoinhibición de actividad catalítica de Abl, a través de la oligomerización y autofosforilación. Con algunas TKs receptoras, la ausencia del dominio inhibitor de yuxtamembrana en la proteína de fusión contribuye a la activación. Un segundo mecanismo importante de desregulación de TK es una mutación que interrumpe la autorregulación de la quinasa. Las mutaciones en el receptor de tirosina quinasa 3 (FLT3) tipo Fms en leucemia mieloide aguda (AML) activan esta TK en ausencia de ligando; en otro ejemplo, pequeñas eliminaciones y mutaciones puntuales en el dominio de quinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en un subconjunto de cánceres de pulmón de células no pequeña, aumentan la sensibilidad del receptor a su ligando y alteran la señalización del receptor. Un tercer mecanismo de desregulación de TK es la expresión aumentada o aberrante de una TK receptora, su ligando o ambos. Los ejemplos incluyen sobreexpresión de la TK receptora ErbB2 (HER-2/neu) en cáncer de mama y sobreexpresión de una forma mutante de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un ligando de TK receptora, en dermatofibrosarcoma protuberans con t(11;17). Finalmente, el aumento en la actividad de TK puede ser el resultado de un descenso en factores que limitan la actividad de TK, tal como actividad deteriorada de fosfatasa de tirosina o descenso en la expresión de proteínas que inhiben TK. La activación de TK aberrante puede aumentar la supervivencia, proliferación y resistencia a fármacos citotóxicos de células malignas; en tumores puede aumentar el potencial de angiogénesis, invasión y metástasis.

55 La familia de enzimas TK ha surgido como una clase importante de objetivos para intervención terapéutica. Las TKs pueden ser inhibidas farmacológicamente mediante múltiples mecanismos. Una de las áreas foco clave en el descubrimiento de fármacos anti-TK es el diseño y desarrollo de pequeñas moléculas que puedan inhibir directamente la actividad catalítica de la quinasa, mediante interferencia con la unión de ATP o sustratos. Una

ventaja importante de la terapia dirigida de TK en la posibilidad de realizar estudios farmacodinámicos que correlacionen la inhibición de la TK objetivo en células de cáncer con respuestas clínicas al fármaco.

La TK desregulada en los cánceres hematológicos es Bcr–Abl, la cual ha estado implicada como la causa directa de CML. El Imatinib mesilato (Gleevec®), un compuesto de 2–fenilaminopirimidina en virtud de su inhibición a varias TKs, por ejemplo Abl, producto de gen relacionado con Abl (ARG), kit c y receptor de PDGF (PDGFR), ha demostrado notable eficacia clínica en CML. Él induce completas remisiones hematológicas y citogenéticas en la mayoría de los pacientes con fase crónica, sin embargo es mucho menos efectivo en las fases acelerada y de explosión de crisis de la enfermedad. Es el primer inhibidor de TK que ha sido aprobado como monoterapia de primera línea y ha revolucionado el tratamiento de CML. Recientemente se ha mostrado que el imatinib mesilato previene la apoptosis de células  $\beta$  bajo condiciones de tensión de células  $\beta$  (PNAS, 2008, vol. 105, 18895–18900). Esto, junto con la observación según la cual se ha notado mejoras en diabetes tipo II en pacientes con terapia con imatinib, conduce a la hipótesis según la cual los inhibidores de quinasa pueden probar ser benéficos en el tratamiento de diabetes. El EGFR de tirosina quinasa ha sido enfocado hacia inhibidores de molécula pequeña tales como Tarceva® y Iressa® para el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeña (NSCLC). Sutent® está aprobado para el tratamiento de ciertos tumores debido a su acción multimodal sobre las tirosina quinasas incluyendo el receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), kit y PDGFR. La inhibición de otras quinasas con inhibidores de molécula pequeña incluye la tirosina quinasa FLT3 que es expresada en explosiones en la mayoría los casos de leucemia mieloide aguda (AML), las FGFR1, FGFR3, c–FMS, JAK y SYK de tirosina quinasas en un rango de desórdenes hematológicos malignos y ALK, c–met y RET en un huésped de tumores sólidos.

La inhibición de TKs con inhibidores de quinasa que compiten por ATP bloquea la actividad enzimática de las quinasas. Frecuentemente las terapias de tratamiento dan como resultado resistencia al fármaco durante un periodo. Con bastante frecuencia, la resistencia al fármaco está de modo importante por cuenta de mutaciones que ocurren para prevenir las presiones ejercidas por la unión del fármaco. Así, independientemente del éxito con Gleevec® para tratar CML a través de la inhibición del oncogen Bcr–crbl, se ha observado resistencia clínica al medicamento. De los múltiples mecanismos de resistencia al medicamento, las mutaciones de la quinasa de Bcr–Abl han sido particularmente problemáticas, donde 50–90% de la resistencia a Gleevec® surge de mutaciones en el dominio de quinasa. A la fecha se han reportado más de más de 22 mutaciones, donde algunas de las más comunes son G250E, Q252H, Y253F/H, E255K/V, T315A/I, F317L/V, M351T, F359V y H396R.

La segunda generación de agentes tales como nilotinib (Tasigna®) y dasatinib (Sprycel®) son capaces de inhibir un gran número de mutaciones clínicamente relevantes. Sin embargo, ninguna de estas inhibe la mutación T315I (también conocida como la mutación portero), aunque esta mutación es la mutación de mayor ocurrencia individual para el estándar actual de cuidado de CML, por ejemplo Gleevec®. El residuo de mutación de portero habilita la proteína para ligar ATP y continuar funcionando. Al mismo tiempo, Gleevec® es rechazado de manera selectiva puesto que hace uso de un bolsillo hidrófobo cerca al sitio de unión de ATP, cuyo ATP no utiliza. En efecto, casi todos los inhibidores de molécula pequeña que compiten por ATP, utilizan este bolsillo hidrófobo para tener mucha mayor potencia sobre ATP, Gleevec® no es la excepción. Por ello, no es sorprendente que el portero y su mutación a través de numerosas quinasas son bien conocidos dado que la mayoría de los inhibidores de molécula pequeña de quinasas compiten por ATP.

La familia Src que consiste en por lo menos ocho miembros (Src, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Fgr, Hck y Blk) que participan en una variedad de rutas de señalización, representa la mayor familia de tirosina quinasas de proteína citoplasmática. El miembro prototipo de esta familia de tirosina quinasa es Src, el cual está involucrado en respuestas de proliferación y migración en muchos tipos de células. Se ha mostrado que la actividad Src es elevada en diferentes cánceres, por ejemplo tumores de mama, colon, pancreático e hígado. Un elevado incremento en la actividad de Src está asociado también con metástasis y pronóstico pobre. El mensaje Src antisentido impide el crecimiento de células de tumor en ratones lampiños, sugiriendo que los inhibidores Src podrían retardar el crecimiento del tumor. Además, adicionalmente a su papel en la proliferación celular, Src actúa también en rutas de respuesta a la tensión, incluyendo respuesta a la hipoxia.

Adicionalmente, la familia Src de quinasas tales como Lyn y Src es importante en la desgranulación inducida del receptor épsilon Fc de células de mastocitos y basófilos, que juega un papel importante en asma, rinitis alérgica y otras enfermedades alérgicas.

La quinasa específica de linfocito (Lck), que pertenece a la familia Src de tirosina quinasas, se expresa en células T y células asesinas naturales (NK) y es responsable por la activación de y señalización a través del receptor de células T. Esta cascada de activación da como resultado la sobreexpresión de citoquinas inflamatorias tales como IL–2 e interferón (IFN)– $\gamma$ , y finalmente en la activación y proliferación de linfocitos T para generar una respuesta inmune. Por ello, es probable que la inhibición de Lck provoque un efecto inmunosupresor que podría ser útil en el tratamiento de enfermedades mediadas con células, como artritis reumatoide, enfermedad

inflamatoria del intestino, psoriasis, y rechazo de injerto de órganos.

En la siguiente literatura de patentes se describen los inhibidores clásicos de tirosina quinasa, que son predominantemente los inhibidores de Bcr-Abl quinasa que están actualmente en uso clínico:

- 5 • Patente de EEUU No. 5,521,184 (la patente '184): ejemplifica 4-[(metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida metanosulfonato (Imatinib mesilato, Gleevec®)
- Patente de EEUU No. 7,169,791 (la patente '791): ejemplifica 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida (Nilotinib, Tasigna®)
- Patente de EEUU No 6,596,746 (la patente '746): ejemplifica N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(2-hidroxietyl) piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazole-5-carboxamida (Dasatinib, Sprycel®)

10 Mientras la segunda generación de inhibidores de TK en clínica, por ejemplo nilotinib y dasatinib ha suministrado opción de tratamiento adicional a pacientes que han desarrollado resistencia a imatinib, existen algunas deficiencias respecto a sus efectos laterales. En particular en el caso de dasatinib, el aumento en la potencia puede estar asociado con toxicidades adversas fuera de rango, que se relacionan probablemente con su actividad inhibitoria contra un rango más amplio de proteína quinasas tales como kit, PDGFR y receptor de efrina (Efa2) de

15 tirosina quinasas, las cuales están directamente implicadas en hematopoyesis, control de presión de fluido intersticial de tejidos y angiogénesis. Estos efectos pueden suministrar la explicación fisiológica para algunas de las toxicidades asociadas con terapia con dasatinib, tal como mielosupresión y efusión pleural. Además, el tratamiento con inhibición altamente potente de quinasa Abl tiene el potencial de desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con CML.

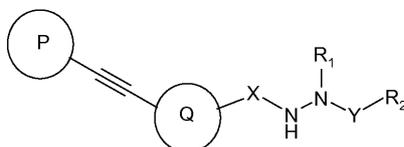
20 Aunque la segunda generación de inhibidores de TK en clínica suministra alternativas de tratamiento para pacientes que desarrollan resistencia a la terapia con imatinib, el pronóstico para los pacientes que tienen mutación T315I no es bueno dado que ninguna de estas terapias comercializadas actualmente, es efectiva. Existe así una necesidad médica no suplida respecto al tratamiento de pacientes que tienen la mutación T315I. Omacetaxine (homoharringtonina) está siendo evaluada actualmente por la FDA para pacientes de CML con

25 T315I. Sin embargo, es un fármaco intravenoso con un mecanismo de acción no específico. Otros fármacos candidatos en fase clínica incluyen el compuesto Deciphera DCC-2036 (documento WO 2008/046003) y el compuesto Ariad AP24534 (Ponatinib, documento WO 2007/075869).

30 Existe así una necesidad por nuevos inhibidores de TK selectivos que sean oralmente activos, más seguros que las terapias existentes, particularmente respecto al descenso en la toxicidad cardiaca asociada con la prolongación hERG/ QT, y eficaces contra las mutaciones de quinasa, incluyendo el mutante T315I, para el cual actualmente no hay terapia aprobada. La presente invención describe novedosos compuestos que contienen diarilacetileno hidrazida, que son potentes inhibidores de Abl tirosina quinasa sus formas mutadas, incluyendo el mutante T315I.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I),



35

Fórmula (I)

o con sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que;

40 el anillo P y el anillo Q son seleccionados independientemente de un anillo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono, o de un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N, opcionalmente sustituido por uno o más radicales R<sub>3</sub> iguales o diferentes, con la condición de que cuando el anillo Q es piridilo entonces el anillo P es heteroarilo;

45 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical -alquilo C<sub>1-8</sub>, -alquenilo C<sub>2-10</sub>, -alquinilo C<sub>2-12</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -cicloalquilalquilo C<sub>4-12</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3-12</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que el anillo arilo contiene 6 a 14 átomos de carbono, y el anillo heteroarilo contiene un sistema de anillo de 5 a 14 miembros con uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, y están sustituidos opcionalmente por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o

diferentes;

X es seleccionado del grupo que consiste en de C=O y C=S;

Y es C=O;

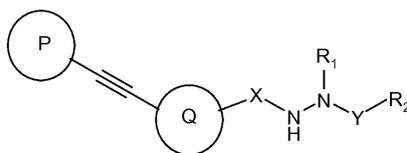
5 R<sub>3</sub> es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -alquilo C<sub>1-8</sub>, - cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -  
 (alquilo C<sub>1-8</sub>)-cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -heterocicloalquilo que contiene 3 a 12 átomos de anillo que tiene uno o dos  
 heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, -(alquilo C<sub>1-8</sub>)-heterocicloalquilo que  
 contiene 3 a 12 átomos de anillo que tiene uno o dos heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de  
 O, S y N, el grupo -O-alquilo C<sub>1-8</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -O-arilo, -O-heteroarilo, -alquilo C<sub>1-8</sub> -O- alquilo C<sub>1-8</sub>,  
 10 -O-alquilo C<sub>1-8</sub> -O- alquilo C<sub>1-8</sub>, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -O-alquilo C<sub>1-8</sub> -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -O-  
 alquilo C<sub>1-8</sub> -(heteroarilo), -C(O)- alquilo C<sub>1-8</sub>, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH- alquilo C<sub>1-8</sub>, -C(O)N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>,  
 -C(O)O- alquilo C<sub>1-8</sub>, - haloalquilo C<sub>1-8</sub>, - alqueno C<sub>2-10</sub>, - alquino C<sub>2-12</sub>, -OC(O)-NH<sub>2</sub>, -OC(O)-NH(alquilo  
 C<sub>1-8</sub>), -OC(O)-N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquilo  
 C<sub>1-8</sub>)-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-(alquilo C<sub>1-8</sub>), -NH-C(O)- alquilo C<sub>1-8</sub>,  
 15 -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)- alquilo C<sub>1-8</sub>, - NHC(O)-NH<sub>2</sub>. -NH-C(O)-NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-  
 NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)-NH-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-  
 C(O)-NHSO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -S alquilo C<sub>1-8</sub>, - S(O)-  
 alquilo C<sub>1-8</sub>, -SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -S-arilo, -S(O)-arilo, SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-8</sub>), -  
 SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>; -arilo, -(C<sub>1-4</sub>-alquil)-arilo, heteroarilo o -(C<sub>1-4</sub>-alquil)-heteroarilo, en el que el anillo arilo  
 contiene 6 a 14 átomos de carbono, y el anillo heteroarilo contiene un sistema de anillo de 5 a 14 miembros con  
 uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, en el que cada uno de los  
 20 grupos R<sub>3</sub> mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un grupo individual seleccionado  
 del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, -COOH, -CN, -NO<sub>2</sub>, halo-, -NH<sub>2</sub> y -  
 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

25 La invención también suministra el uso del compuesto de la fórmula (I) o sal o N-óxidos del mismo para la  
 preparación de una composición farmacéutica que comprende compuestos de la fórmula (I) o N-óxidos del mismo  
 y un vehículo, diluyente o excipiente del mismo, farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención también suministra un método para el tratamiento de desórdenes que dependen de  
 tirosina quinasas, que comprende la administración a un mamífero que requiere tal tratamiento, de una cantidad  
 efectiva del compuesto de la fórmula (I) o sal o N- óxidos del mismo.

30 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I),



Fórmula (I)

o sales del mismo farmacéuticamente aceptables, en los que;

35 el anillo P y el anillo Q son seleccionados independientemente de un anillo arilo que tiene 6 a14 átomos de  
 carbono, o de un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados  
 cada uno independientemente de O, S y N, opcionalmente sustituido por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o  
 diferentes, con la condición de que cuando el anillo Q es piridilo entonces el anillo P es heteroarilo;

40 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, radical -alquilo C<sub>1-8</sub>, -  
 alqueno C<sub>2-10</sub>, -alquino C<sub>2-12</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -cicloalquilalquilo C<sub>4-12</sub>, -cicloalqueno C<sub>3-12</sub>, arilo, heteroarilo,  
 arilalquilo y un heteroarilalquilo, en el que el anillo arilo contiene 6 a 14 átomos de carbono, y el anillo heteroarilo  
 contiene un sistema de anillo de 5 a 14 miembros con uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno  
 independientemente de O, S y N, y está opcionalmente sustituidos por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o  
 diferentes;

45 X es seleccionado del grupo que consiste en C=O y C=S;

Y es C=O;

R<sub>3</sub> es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -alquilo C<sub>1-8</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, - (C<sub>1-8</sub>-alquil)-cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -heterocicloalquilo que contiene 3 a 12 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, -(alquilo C<sub>1-8</sub>)-heterocicloalquilo que contiene 3 a 12 anillos de átomos que tienen uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de O, S y N, grupo -O-alquilo C<sub>1-8</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -O-arilo, -O-heteroarilo, -alquilo C<sub>1-8</sub> -O- alquilo C<sub>1-8</sub>, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> -O- alquilo C<sub>1-8</sub>, -alquilo O-C<sub>1-8</sub> -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -O-alquilo C<sub>1-8</sub> -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -O-alquilo C<sub>1-8</sub> -(heteroarilo), -C(O)- alquilo C<sub>1-8</sub>, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH- alquilo C<sub>1-8</sub>, -C(O)N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)O- alquilo C<sub>1-8</sub>, -haloalquilo C<sub>1-8</sub>, -alqueno C<sub>2-10</sub>, -alquinilo C<sub>2-12</sub>, -OC(O)-NH<sub>2</sub>, -OC(O)-NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -OC(O)-N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-8</sub>, -NH-C(O)-(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-(alquilo C<sub>1-8</sub>), -NH-C(O)O- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)O- alquilo C<sub>1-8</sub>, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NHC(O)-NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-NH-SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-NHSO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -S- alquilo C<sub>1-8</sub>, -S(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, -SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -S-arilo, -S(O)-arilo, SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-8</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>; -arilo, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-arilo, heteroarilo o -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-heteroarilo, en el que el anillo arilo contiene 6 a 14 átomos de carbono, y el anillo heteroarilo contiene un sistema de anillo de 5 a 14 miembros con uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, en el que cada uno de los grupos R<sub>3</sub> mencionados anteriormente puede estar sustituido opcionalmente con un grupo individual seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, -COOH, -CN, -NO<sub>2</sub>, halo, -NH<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. La invención suministra también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, se suministra un compuesto para el uso en el tratamiento de una condición asociada con por lo menos una enzima tirosina quinasa que comprende la administración a una especie de mamíferos que requiere tal tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente.

Las siguientes son definiciones de los términos usados en esta especificación. La definición inicial suministrada para un grupo o término aplica aquí a aquel grupo o término a través de la presente especificación, individualmente o como una parte de otro grupo, a menos que se indique de otro modo.

Los términos generales usados aquí antes y a continuación tienen preferiblemente, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo.

El término "alquilo C<sub>1-8</sub>" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono), ambos inclusive. Por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados aquí pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "alqueno C<sub>2-10</sub>" se refiere a una cadena hidrocarburo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, ambos inclusive (por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono) e incluye por lo menos un doble enlace carbono-carbono el cual no está en la posición 1, y puede tener configuración (E) o (Z). Ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen 2-propenilo (alilo), 2-metil-2-propenilo, y (Z)-2-butenilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos alqueno descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alquino C<sub>2-12</sub>" se refiere a un radical hidrocarburo que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono, el cual no está en la posición 1, y que tiene 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono), ambos inclusive (donde se prefieren radicales que tienen 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono (por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono)). Ejemplos no limitantes de grupos alquino incluyen 2-propinilo y 3-butinilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos alquino descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

El término "alcoxi" u "-O-alquilo C<sub>1-8</sub>" denota un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Son ejemplos representativos de tales grupos -OCH<sub>3</sub> y -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados aquí pueden ser de cadena recta o ramificada, sustituidos o no sustituidos.

Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) o yodo (yodo).

De modo similar, "haloalquilo" o "haloalcoxi" se refiere a un grupo alquilo -C<sub>1-8</sub> o alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógenos.

El término "cicloalquilo C<sub>3-12</sub>" denota un sistema de anillo no aromático mono-, o multicíclico de 3 a

aproximadamente 12 átomos de carbono, (por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono). Los anillos monocíclicos incluyen, pero no están limitados a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen perhidronaftilo, perhidroindenilo etc.; los grupos multicíclicos con puente incluyen adamantilo y norbornilo etc., y grupos espiromulticíclicos incluyen por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquilalquilo C<sub>4-12</sub>" se refiere a un radical cíclico que contiene anillo, que tiene 4 a aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono) unido directamente a un grupo alquilo. El grupo cicloalquilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos no limitantes de tales grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "cicloalquenilo C<sub>3-12</sub>" se refiere a un radical cíclico que contiene anillo que tiene 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono) con por lo menos un doble enlace carbono-carbono que no está en la posición 1, tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos cicloalquenilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "heterocicloalquilo que contiene 3 a 12 átomos de anillos, que tiene uno o dos heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N" denota un sistema de anillo no aromático mono-, o multicíclico de 3 a aproximadamente 12 átomos de anillo, (por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de anillo). Los anillos monocíclicos incluyen, pero no están limitados a piperidina, tetrahidro-2Hpirano, tetrahidro-2H-tiopirano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, hexahidropirimidina, 1,3-oxazina y 1,3-tiazinanciclopropilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los heterocicloalquilo que contienen 3 a 12 átomos de anillo, que tienen uno o dos heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos arilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilo", a menos que se especifique de otro modo, se refiere a radicales de anillo heterocíclico aromático con 5 a 14 miembros, sustituidos o no sustituidos, con uno o más heteroátomo(s) seleccionados independientemente de N, O o S. El heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico. El radical anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable. los ejemplos de tales radicales de anillo heteroarilo incluyen, pero no están limitados a oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, benzopiranilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tiadiazolilo, indolizínilo, acridinilo, fenazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridina y ftalazinilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos heteroarilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente, unido directamente a un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. Un grupo arilalquilo puede, de modo alternativo, ser denominado como por ejemplo -(alquil C<sub>1-6</sub>)-arilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos arilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical anillo heteroarilo unido directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable. De modo alternativo, un grupo heteroarilalquilo puede ser denominado como por ejemplo -(alquil C<sub>1-6</sub>)-heteroarilo. A menos que se enuncie o diga lo contrario, todos los grupos heteroarilalquilo descritos o reivindicados aquí pueden ser sustituidos o no sustituidos.

Con los grupos de compuestos preferidos de la fórmula (I) y N-óxidos de ellos mencionados en lo sucesivo, pueden usarse razonablemente las definiciones de sustituyentes de las definiciones generales mencionadas anteriormente, por ejemplo para reemplazar definiciones más generales con definiciones más específicas o especialmente con definiciones caracterizadas, como se prefiera.

Cualquier átomo asimétrico de carbono puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R, S). Los compuestos pueden estar así presentes como mezclas de estereoisómeros o como estereoisómeros puros. La invención se refiere también a posibles tautómeros de los compuestos de la fórmula (I).

5 Cuando se usa la fórmula plural para los compuestos, sales y similares, esto es tomado como indicativo también de un compuesto sal o similar individuales.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) son las sales fisiológicamente aceptables. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas, debido a su mayor solubilidad en agua comparada con los compuestos base o de partida. Las sales de adición ácida fisiológicamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención pueden ser sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares o de ácidos orgánicos, tales como por ejemplo ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido glutámico o ácido aspártico, y similares. Son ejemplos de sales básicas fisiológicamente aceptables adecuadas, las sales de amonio, o aminas orgánicas adecuadas tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tris(2-hidroxietil)amina etc., sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio y sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio. Cuando en la misma molécula están presentes un grupo básico y un grupo ácido, un compuesto de la fórmula (I) puede formar también sales internas.

20 Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible usar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico sólo se usan sales o compuestos libres farmacéuticamente aceptables y estos son por ello preferidos novedosos compuestos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales y que pueden ser usados.

25 En vista de la cercana relación entre los como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, anteriormente y en lo sucesivo cualquier referencia a los compuestos libres debe ser entendida como referencia también a las correspondientes sales según sea apropiado y oportuno.

Las realizaciones a continuación son ilustrativas de la presente invención y no se pretende que limiten las reivindicaciones, a las realizaciones específicas ejemplificadas. También debe entenderse que las realizaciones definidas aquí pueden ser usadas independientemente o en conjunto con cualquier definición, reivindicación o cualquier otra realización definida aquí. Así, la invención contempla todas las posibles combinaciones y permutaciones de las diferentes realizaciones descritas independientemente.

30 En una realización, se suministran específicamente compuestos de la fórmula (I) en la cual el anillo P y el anillo Q son seleccionados independientemente de un anillo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono, o un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos) seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o diferentes, con la condición de que cuando el anillo Q es piridilo entonces el anillo P es heteroarilo.

En una realización, P es seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, piridinilo, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridazinilo, pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo, quinazolinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, naftilo y 2H-pirazolilo.

40 En una realización, P es sustituido con un radical R<sub>3</sub> individual o dos radicales R<sub>3</sub> seleccionados independientemente. Preferiblemente, P es sustituido con un radical R<sub>3</sub> individual. En una realización, cuando P es sustituido con un radical R<sub>3</sub> individual, el radical R<sub>3</sub> es seleccionado del grupo que consiste en: halo (por ejemplo Cl o F) y alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, y 1,1-dimetiletilo (t-butilo)). Preferiblemente, cuando P es sustituido con un radical R<sub>3</sub> individual, el radical R<sub>3</sub> es seleccionado del grupo de consiste en: Cl, F, Me y t-bu. Preferiblemente, cuando P es sustituido con dos radicales R<sub>3</sub> seleccionados independientemente, el radical R<sub>3</sub> es seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y arilo (por ejemplo fenilo).

En una realización, P es no sustituido.

50 En una realización, P es seleccionado del grupo que consiste en 3-quinolinilo, 3-piridinilo, 6-quinolinilo, 2-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridazinilo, 3-pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 2-pirazinilo, 7-cloro-3-quinazolinilo, 3-quinazolinilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 6-metil-3-quinolinilo, 3-naftilo, 5-t-butil-2-fenil-2H-pirazolilo, 6-cloro-3-quinolinilo, 6-fluoro-3-quinolinilo y 2-quinolinilo.

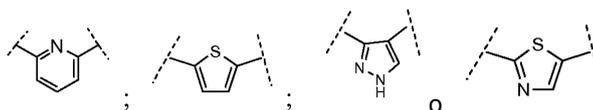
De acuerdo con otra realización, se suministran específicamente compuestos de la fórmula (I) en la que el anillo P es un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros, que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N. Preferiblemente el anillo heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste en piridina, tiofeno, pirazole, tiazole, quinolina, benzotiazole, pirazina, pirimidina, quinoxalina, quinazolina, imidazo[1,2-a]pirazina, imidazo[1,2-a]piridazina, imidazo[1,2-a]piridina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirido[2,3-b]pirazina, cinolina, ftalazina, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o diferentes.

Todavía en otra realización, los compuestos preferidos de la fórmula (I) son seleccionados de los compuestos en los que el anillo P es un anillo naftilo opcionalmente sustituido. El anillo naftilo es opcionalmente sustituido con uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o diferentes.

Todavía en otra realización, se suministran específicamente compuestos de la fórmula (I) en los que el anillo Q es un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de O, S y N. Preferiblemente el anillo heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste en piridina, tiofeno, pirazole y tiazole, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o diferentes. En una realización en la cual Q es un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, el anillo heteroarilo es no sustituido.

En una realización, Q es sustituido con un radical R<sub>3</sub> individual. En una realización, Q es sustituido con dos radicales R<sub>3</sub> seleccionados independientemente. En una realización, Q es no sustituido.

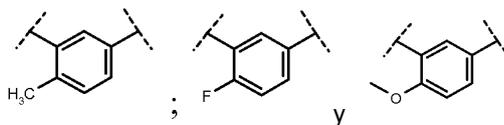
En una realización, el Q es un anillo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:



en el que las líneas punteadas indican el punto de unión al resto del compuesto de la fórmula (I) (es decir la línea punteada de la mano izquierda es el punto de unión al enlace 1,2-acetilénico y la línea punteada de la mano derecha es el punto de unión a X).

Todavía en otra realización, los compuestos preferidos de la fórmula (I) son seleccionados de los compuestos en los que el anillo Q es un anillo fenilo opcionalmente sustituido, en el que el sustituyente es seleccionado de –alquilo C<sub>1-8</sub>, –O–alquilo C<sub>1-8</sub> o grupo halo. Preferiblemente, el grupo –alquilo C<sub>1-8</sub> es un metilo, el –O–alquilo C<sub>1-8</sub> es metoxi y el grupo halo es seleccionado de flúor (es decir fluoro), cloro (es decir cloro) y bromo (es decir bromo). Más preferiblemente, el grupo halo es flúor (es decir fluoro). En una realización, Q es sustituido con un radical R<sub>3</sub> individual o es no sustituido.

En una realización, Q es un anillo arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo;



En otra realización, los compuestos preferidos de la fórmula (I) son seleccionados de los compuestos en los que X es seleccionado de C=O y C=S. Preferiblemente, X es C=O. En otra realización, los compuestos preferidos de la fórmula (I) son seleccionados de los compuestos en los que X & Y pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, X & Y son ambos C=O.

Todavía en otra realización, los compuestos preferidos de la fórmula (I) son seleccionados de los compuestos en los que X es C=S. Todavía en otra realización, los compuestos preferidos de la fórmula (I) son seleccionados de los compuestos en los que X es C=S y Y es C=O.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) son seleccionados de los compuestos en los que R<sub>1</sub> es hidrógeno.

Todavía en otra realización, se suministran específicamente compuestos de la fórmula (I), en la que R<sub>1</sub> es seleccionado de un grupo –alquilo C<sub>1-8</sub>, –alqueno C<sub>2-10</sub>, –alquino C<sub>2-12</sub>, –cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, –cicloalquilalquilo C<sub>4-12</sub> o un –cicloalqueno C<sub>3-12</sub>.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) son seleccionados de los compuestos en los que R<sub>1</sub> es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>, preferiblemente hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub> alquilo (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, y 1,1-dimetiletilo (t-butilo)). En



Todavía en otra realización, la presente invención suministra un compuesto de la fórmula (I) y una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

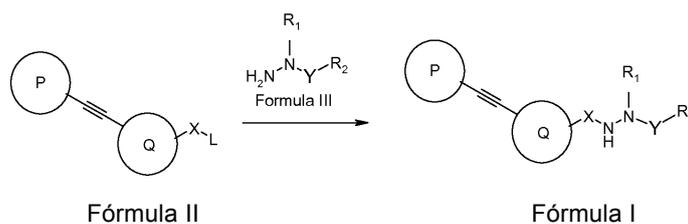
Los compuestos de la presente invención pueden ser ejemplificados mediante los siguientes ejemplos no limitantes:

5

Compuesto No.	Nombre químico
I.1	2,4,6-tricloro-N'-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzoil]-benzohidrazida
I.2	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]-benzohidrazida
I.3	4-metil-N'-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)benzoil]-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.4	N'-(2-yodo-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]-benzohidrazida
I.5	N'-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]-benzohidrazida
I.6	N'-[2,6-bis(trifluorometil)benzoil]-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.7	4-metil-N'-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoil]-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.8	2,4,6-trimetil-N'-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzoil]-benzohidrazida
I.9	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-piridil)etnil]-benzohidrazida
I.10	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(6-quinolil)etnil]-benzohidrazida
I.11	N'-(2-bromo-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]-benzohidrazida
I.12	3-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etnil]-N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metilbenzohidrazida
I.13	N'-(2-metoxi-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.14	N'-(2-Fluoro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]-benzohidrazida
I.15	2,4,6-tricloro-N'-[3-[2-(2-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)etnil]-4-metilbenzoil]benzohidrazida
I.16	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-[2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil]-4-metilbenzohidrazida
I.17	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-[2-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)etnil]-4-metilbenzohidrazida
I.19	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etnil]-4-metilbenzohidrazida
I.20	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(pirazin-2-il)etnil]benzohidrazida
I.21	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-fluoro-3-[2-(3-quinolil)etnil]-benzohidrazida
I.22	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metoxi-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.23	N'-(2-Fluoro-6-yodobenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]-benzohidrazida
I.24	N'-[2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil]-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.25	N'-[2-Fluoro-6-(trifluorometil)benzoil]-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.26	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-[2-(7-cloroquinoxalin-2-il)etnil]-4-metilbenzohidrazida
I.27	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(quinoxalin-2-il)etnil]benzohidrazida
I.28	N'-(Benzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.29	N'-(2-cloronicotil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.30	N'-(2-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
I.31	N'-(2-cloro-6-etilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]-benzohidrazida

I.32	N'-(2-cloro-6-isopropilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)-etinil] benzo hidrazida
I.33	N'-[2-cloro-6-(imidazol-1-il)metilbenzoil]-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]benzohidrazida
I.34	N'-(2-cloro-6-metoxibenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)-etinil]benzo hidrazida
I.35	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[3-(pirazolo(1,5-a)-pirimidin-6-
I.36	N'-(2-metil-6-nitrobenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]-benzohidrazida
I.37	N'-[3,5-bis-trifluorometilbenzoil]-4-metil-3-[2-(3-quinolil)-etinil]benzo hidrazida
I.38	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[(pirido(2,3-b)pirazin-7-il) etinil] benzohidrazida
I.39	N'-(2-cloro-6-yodobenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]-benzohidrazida
I.40	N'-(2-clorobenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]benzo-hidrazida
I.41	N'-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-3-[(imidazo(1,2-b)piridazin-3-il)etinil]benzohidrazida
I.42	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[(imidazo(1,2-a)piridin-3-il)etinil] benzohidrazida
I.43	N-tert-butil-N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]benzohidrazida
I.44	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(6-metil-3-quinolil)etinil]benzohidrazida
I.45	N-metil-N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]benzohidrazida
I.46	N'-(2,6-dimetilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]benzohidrazida
I.47	N'-(4-cloro-3-trifluorometilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)-etinil]benzohidrazida
I.48	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-naftil)etinil]-benzohidrazida
I.49	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(5-tert-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-il)etinil]benzohidrazida
I.50	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(6-cloro-3-quinolil)-etinil]benzohidrazida
I.51	N'-(3-cloro-2-tiofenil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]-benzohidrazida
I.52	N'-(2-Azido-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]-benzohidrazida
I.53	N'-(3,5-dicloroisonicotinoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]-benzohidrazida
I.54	N'-(5-tert-butil-1-benzenesulfonil-1-pirazolil)-4-metil-3-[2-(3-
I.55	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(6-fluoro-3-quinolil)-etinil] benzo hidrazida
I.56	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-quinolil)etinil]-benzohidrazida
I.57	N'-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]-benzohidrazida
I.58	N'-(2-cloro-6-metilnicotinoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)-etinil]benzohidrazida
I.59	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-[2-(3-quinolil)etinil]benzo-hidrazida
I.60	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-6-[2-(3-quinolil)etinil]piridine-2-carboxilic acid hidrazida
I.61	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-5-[2-(3-quinolil)etinil]tiofene-2- carboxilic acid hidrazida
I.62	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-[2-(3-quinolil)etinil]pirazole-4-carboxilic acid hidrazida
I.63	N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-2-[2-(3-quinolil)etinil]tiazole-5-carboxilic acid hidrazida
I.64	2-cloro-6-metil-N-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etinil]-tiobenzoil]benzohidrazida

La presente invención suministra un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) mediante condensación de la hidrazida de la fórmula (III) con el compuesto diarilacetilénico de la fórmula (II), en la que P, Q, X, Y, R<sub>1</sub> & R<sub>2</sub> son como se definió previamente para compuestos de la fórmula (I), y L es un grupo saliente y se reproduce abajo en el esquema 1.



Esquema 1

5 Preferiblemente la reacción de condensación es llevada a cabo en presencia de una base inerte y/o un catalizador adecuado en un solvente inerte. El compuesto de la fórmula (II), el cual está en la forma activada, puede ser generado de manera alternativa *in situ* a partir del correspondiente ácido (es decir cuando X = CO y L = OH), y ser entonces condensado con el compuesto de la fórmula (III) para generar el compuesto de la fórmula (I).

Un derivado de la fórmula (II) en forma activada (es decir -X-L) es especialmente haluro de ácido, un éster, un éster reactivo, un anhídrido reactivo o una amida cíclica reactiva.

10 Puede obtenerse la fórmula (II) en la que X-L es un grupo haluro de ácido, por ejemplo mediante tratamiento del correspondiente ácido (es decir cuando X = CO y L = OH) con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo.

Los ésteres reactivos de la fórmula (II) son especialmente por ejemplo vinil ésteres obtenibles, por ejemplo, mediante transesterificación de un éster correspondiente con vinil acetato, carbamoilvinil ésteres o mediante 15 tratamiento con un alcoxiacetileno C<sub>2-5</sub>. Otros ésteres activos son del tipo amidino, tales como ésteres de amidino disustituídos en N,N' (obtenibles, por ejemplo, mediante el tratamiento del correspondiente ácido con una carbodiimida disustituída en N,N' adecuada, por ejemplo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida), o amidino ésteres disustituídos en N,N' (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con cianamida disustituída en N,N), ésteres de arilo adecuados, especialmente fenil ésteres sustituidos de manera adecuada mediante sustituyentes que atraen electrones (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente 20 ácido con un fenol sustituido de manera adecuada, por ejemplo, 4-nitrofenol, 2,4,5-triclorofenol, o 2,3,4,5,6-pentacloro-fenol en presencia de un agente de condensación, tal como N,N'-díciclohexilcarbodiimida). Otros ésteres activos adecuados incluyen cianometil ésteres (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con cloroacetitrilo en presencia de una base), tioésteres, especialmente no sustituidos o sustituidos, por ejemplo sustituidos con nitro, feniltio ésteres (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con tiofenoles no sustituidos o sustituidos, por ejemplo sustituidos con nitro, entre otros por el método de anhídrido o carbodiimida), amino o amido ésteres (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con un compuesto N-hidroxiamino o N-hidroxiamido, por ejemplo, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxipiperidina, N-hidroxiftalimida o 1-hidroxibenzotriazole, por ejemplo mediante el método del anhídrido o 30 carbodiimida).

Otras formas activadas de la fórmula (II) pueden ser como anhídridos. Los anhídridos pueden ser con ácido carbónico semiderivados, tales como ésteres correspondientes, por ejemplo semiésteres de alquilo ácido carbónico (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con ácido halofórmico, tal como ácido clorofórmico); alquil ésteres o con una 1-alcoxicarbonil-2-alcoxi-1,2-dihidroquinolina, por ejemplo 1- 35 alcoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina; anhídrido con ácido fosfórico dihalogenado, especialmente diclorado (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con oxiclورو fosforoso), o anhídridos con ácidos orgánicos, tales como anhídridos mixtos con ácidos carboxílicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con un haluro de acilo no sustituido o sustituido, por ejemplo, cloruro de pivaloilo o cloruro de trifluoroacetilo). Los anhídridos pueden ser también con ácidos sulfónicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento de una sal, tal como una sal de metal alcalino, del correspondiente ácido con un haluro de ácido sulfónico orgánico adecuado, tal como cloruro de alcano o arilo, por ejemplo metano o p-toluenosulfonilo), o con ácidos fosfónicos orgánicos (obtenibles, por ejemplo, mediante 40 tratamiento del correspondiente ácido con un cianuro fosfónico o anhídrido fosfónico orgánico adecuado).

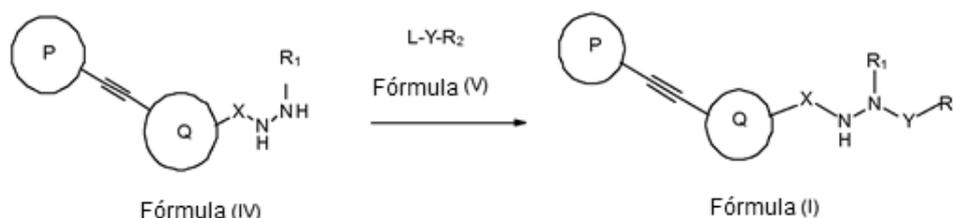
Las amidas cíclicas adecuadas son especialmente amidas con ciclos diaza con carácter aromático con cinco miembros, tales como con imidazoles (obtenibles, por ejemplo, mediante tratamiento del correspondiente ácido con N,N'-carbonildiimidazole; método de imidazolida), o pirazoles, por ejemplo 3,5-dimetilpirazole.

La fórmula (II) en forma activada es generada preferiblemente *in situ* a partir del correspondiente ácido (es decir cuando X = CO y L = OH). Por ejemplo, pueden formarse amidino ésteres disustituídos en N,N' *in situ* mediante reacción en la mezcla del ácido de la fórmula (II) (es decir cuando X = CO y L = OH) y el compuesto de la fórmula 50 (III) en presencia de un agente adecuado de condensación por ejemplo N,N'-díciclohexilcarbodiimida. Los

anhídridos de ácido mixtos reactivos pueden ser generados *in situ* también con un ácido fosfónico orgánico mediante reacción con anhídrido propilfosfónico o dietilcianofosfonato en presencia de una base adecuada por ejemplo trietilamina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

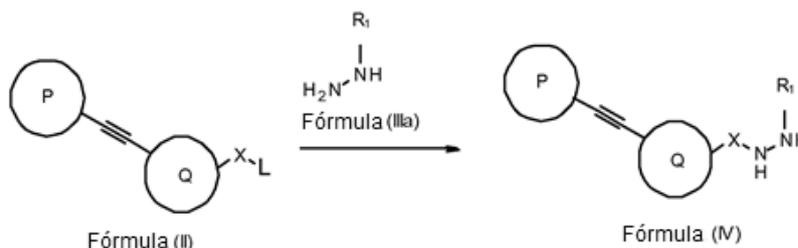
5 La reacción puede ser llevada a cabo de una manera conocida *per se*, donde las condiciones de reacción dependen especialmente de cómo ha sido activado el grupo ácido de la fórmula (II), usualmente en presencia de un solvente o diluyente adecuado o de una mezcla de ellos y, si es necesario, en presencia de un agente de condensación. Los agentes acostumbrados de condensación son, por ejemplo, carbodiimidias tales como N,N'-dietil-, N,N'-diisopropilo, N,N'-diclohexil- o N-etil-N'-(3-dietilaminopropil)-carbodiimida; compuestos adecuados de carbonilo, por ejemplo carbonildiimidazole, o compuestos de 1,2-oxazolio, por ejemplo 2-etil-5-  
10 fenil-1,2-oxazolio 3'-sulfonato y 2-tert-butil-5-metil-isoxazolio perclorato, o un compuesto adecuado de acilamino, por ejemplo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Las bases usadas normalmente para ayudar en la condensación son tanto bases inorgánicas tales como carbonatos de potasio o sodio, o bases orgánicas tales como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina.

15 De modo alternativo, la preparación de compuestos de la fórmula (I) en la presente invención puede ser ejecutada mediante reacción de compuestos de la fórmula (IV) con los compuestos de la fórmula (V), Esquema 2, usando métodos similares de condensación como se describió anteriormente (para el Esquema 1); en la que P, Q, X, Y, R<sub>1</sub> & R<sub>2</sub> y L son como se definió previamente.



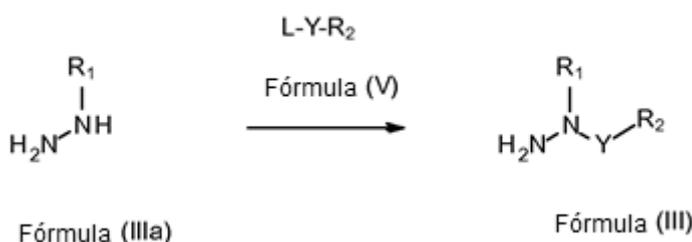
Esquema 2

20 Pueden prepararse los compuestos de la fórmula (IV) a partir de compuestos de la fórmula (II) e hidrazina de la fórmula (IIIa), Esquema 3, utilizando los procesos de acoplamiento como se describe para el Esquema 1, véase arriba.



Esquema 3

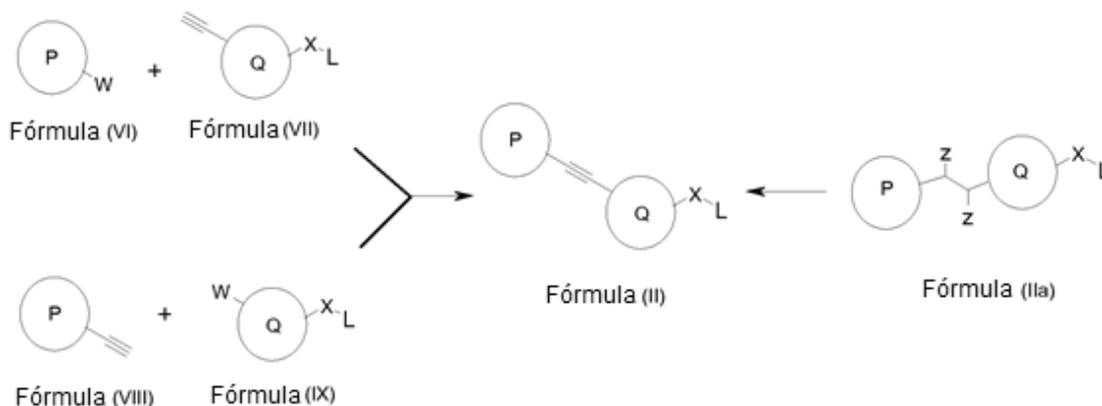
25 De una manera similar, pueden prepararse los compuestos de la fórmula (III) mediante la reacción de compuestos de la fórmula (IIIa) y fórmula (V), Esquema 4.



Esquema 4

Donde los compuestos (II), (IIIa) y (IV) de partida anteriores contienen grupos funcionales que pueden interferir con la reacción de acoplamiento, preferiblemente ellos son protegidos usando grupos protectores adecuados como grupos trialquilsililo, uretano tales como tert-butiloxycarbonilo, benziloxycarbonilo, tetrahidropiraniilo, bencil ésteres etc. que pueden ser retirados de manera conveniente posteriormente.

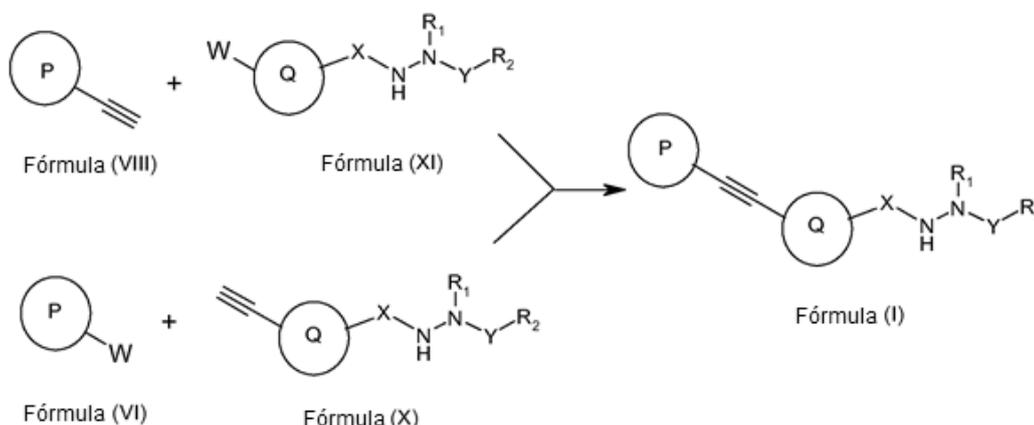
Los compuestos de la fórmula (II) pueden ser preparados mediante métodos conocidos en la literatura. En el esquema 5 se suministran aproximaciones adecuadas para la preparación de los compuestos para la fórmula (II).



Esquema 5

Como se ilustra en el esquema 5, el fragmento etínico del anillo P de la fórmula (VIII) se acopla con el anillo Q de la fórmula IX, o el fragmento etínico del anillo Q de la fórmula (VII) se acopla con el anillo P de la fórmula VI; en la que 'W' representa OTf, Cl, Br o I, preferiblemente Br o I; X como se definió anteriormente y L representa OH u O-alquilo. La reacción de acoplamiento puede ser ejecutada usando métodos bien conocidos de la técnica anterior, tales como reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, por ejemplo una reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada con paladio (referirse a Malleron, J-L., Fiaud, J-C., Legros, J-Y. Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions, San Diego: Academic Press, 1997). De modo alternativo, el compuesto de la fórmula (II) es preparado a partir del compuesto dihalo vecinal de la fórmula (IIa) (donde Z representa halo) deshidrohalogenaciones en tándem.

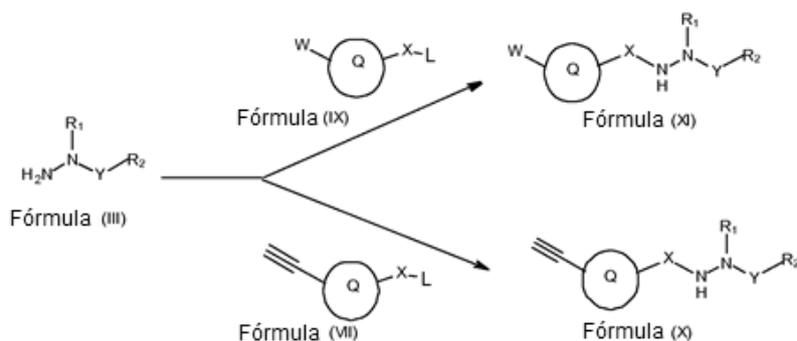
Puede utilizarse un estrategia similar a la anterior para la síntesis de compuestos de la fórmula (I) como se muestra en el esquema 6, es decir acoplamiento del fragmento etínico del anillo P de la fórmula (VIII) al anillo Q en la fórmula (XI), o el fragmento etínico del anillo Q de la fórmula (X) al anillo P en la fórmula (VI); en la que P, Q, W, X, Y, R<sub>1</sub> & R<sub>2</sub> son como se definió anteriormente.



Esquema 6

Los compuestos de la fórmula (X) & fórmula (XI) pueden ser preparados de manera conveniente mediante introducción de grupo acilo en la hidrazida de la fórmula (III) con compuestos de la fórmula (VII) & fórmula (IX),

respectivamente, como se muestra en el esquema 7; en el que L, Q, W, X, Y, R1 & R2 son como se definió anteriormente.



Esquema 7

- 5 Donde los compuestos (VI), (VII), (VIII) y (IX) de partida anteriores contienen grupos funcionales que pueden interferir con la reacción de acoplamiento, son protegidos usando grupos protectores adecuados que pueden ser retirados de manera conveniente posteriormente.

10 Con las aproximaciones de síntesis descritas anteriormente, combinadas con los ejemplos que siguen y la información adicional suministrada aquí, el facultativo puede preparar el rango completo de compuestos divulgados aquí.

Si se desea, un compuesto obtenible de la fórmula (I) es convertido en otro compuesto de la fórmula I o un N-óxido del mismo, un compuesto libre de la fórmula (I) es convertido en una sal, una sal obtenible de un compuesto de la fórmula (I) es convertida en el compuesto libre u otra sal, y/o una mezcla de compuestos isoméricos de la fórmula (I) es separada en los isómeros individuales.

- 15 Pueden prepararse sales de un compuesto de la fórmula (I) con un grupo que forma sal, de una manera conocida por aquellos expertos en la técnica. Las sales de adición ácida de compuestos de la fórmula (I) pueden ser así obtenidas mediante tratamiento con un ácido, intercambio salino, o con un reactivo de intercambio iónico adecuado.

20 Pueden separarse mezclas de estereoisómeros en sus correspondientes estereoisómeros individuales, por medio de métodos de separación adecuados bien conocidos. Por ejemplo, las mezclas de diastereoisómeros pueden ser separadas en su diastereoisómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de solvente y otros procedimientos conocidos. Esta separación puede ser conducida bien sea en un compuesto de la fórmula (I) en sí mismo o al nivel de un compuesto precursor. Los enantiómeros pueden ser resueltos por técnicas bien conocidas, por ejemplo mediante la formación de sales de diastereoisómeros con enantiómero quiralmente puro de ácido o una base; mediante formación de derivado con un agente quiral adecuado formador de derivado y separación tal como cristalización fraccionada, destilación fraccionada o mediante resolución cinética tal como hidrólisis enzimática o química del derivado. De modo alternativo, los enantiómeros pueden ser resueltos por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC quiral, usando una fase estacionaria cromatográfica quiral.

- 30 Debe enfatizarse que pueden tener lugar también reacciones análogas a las conversiones mencionadas aquí, a nivel de los productos intermedios apropiados.

En todos los compuestos de partida y transitorios pueden estar presentes sales, si aquellos contienen grupos formadores de sal. Las sales pueden estar presentes también durante la reacción de tales compuestos, siempre y cuando la reacción no se perturbe por ello.

- 35 En todas las etapas de reacción, pueden separarse las mezclas de isómeros que ocurren, en sus isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros.

En la realización preferida, se prepara un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con o de manera análoga a los procesos y pasos de proceso definidos en los ejemplos.

- 40 Los compuestos de la fórmula (I), incluyendo sus sales, son obtenibles también en la forma de hidratos o solvatos.

Los compuestos de la fórmula (I) incluyendo sus sales y N-óxidos de ellos, donde sea aplicable, tienen propiedades farmacológicas valiosas, como se describió anteriormente y se describe a continuación.

5 En una realización, la presente invención suministra un compuesto para uso en el tratamiento de desórdenes que dependen de tirosina quinasas, que comprende la administración a un mamífero que necesita de tal tratamiento, de una cantidad efectiva de compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo.

10 Un compuesto de la fórmula (I), incluyendo sus sales o un N-óxido del mismo, inhiben en grados variables las tirosina quinasas receptoras y no receptoras, todas las cuales juegan un papel en la regulación del crecimiento y transformación en células de mamíferos, incluyendo células humanas. Las tirosina quinasas receptoras pueden ser quinasas de la familia EGF, por ejemplo quinasa ErbB2 (HER-2), quinasa ErbB3, quinasa ErbB4; quinasa receptora de factor de crecimiento similar a la insulina (quinasa IGF-1), especialmente miembros de la familia tirosina quinasa receptora de PDGF, tal como quinasa receptora de PDGF- $\alpha$  & PDGF- $\beta$ , JAK-2, quinasa receptora de CSF-1, fosfatidilinositol 3- quinasas (quinasas PI 3 o PI3Ks), AKT, CDK, mTOR, quinasa receptora de kit, Flt-3, Flt-4, FGFR-1, FGFR-3, FGFR-4, c-met, RON, c-Ret, ALK y quinasa receptora de VEGF. Las tirosina quinasas no receptoras pueden ser quinasas tales como quinasa Abl/Bcr-Abl quinasa, Arg, quinasas de la familia Src, quinasa c-Src, c-yes, Lck, Lyn y Fyn.

15 Se ha hallado que los compuestos de la presente invención inhiben especialmente la Abl/Bcr-Abl, incluyendo sus formas mutantes; quinasas Lyn y Lck.

20 Un compuesto de la fórmula (I), incluyendo sus sales o un N-óxido del mismo, inhibe en grados variables las formas mutantes de quinasa Abl/Bcr-Abl, lo cual incluye los mutantes del bucle P de la quinasa es decir L248V, G250E, Q252H, Y253F & E255K; los mutantes de hélice C de la quinasa es decir D276G & E279K; los mutantes de región de unión de ATP de la quinasa es decir V299L, T315I & F317L; el mutante de contacto SH2 de la quinasa es decir M351T; mutante de región de unión de sustrato de la quinasa es decir F359V; los mutantes de bucle A de la quinasa es decir L384M, H396P, H396R & G398R; y el mutante del lóbulo terminal en C de la quinasa es decir F486S.

25 Se ha hallado que los compuestos de la presente invención inhiben especialmente los mutantes importantes de la quinasa Abl/Bcr-Abl, por ejemplo Q252H, Y253F, M351T, H396P, y más particularmente los compuestos de la fórmula (I) inhiben la forma altamente resistente en la de quinasa mutada es decir el mutante T315I.

30 Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para tratar desórdenes que dependen de tirosina quinasas, especialmente leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielóide aguda (AML), síndrome mielodisplásico, melanoma, tumores de célula germinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), mastocitosis, neuroblastoma, glioblastoma, astrocitoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de célula renal, cáncer de mama, esclerosis sistémica cutánea, cáncer de próstata y colorectal y otros tumores sólidos, remisión de diabetes.

35 Sobre la base de estos estudios, un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica, especialmente contra desórdenes que dependen TK, especialmente en enfermedades proliferativas.

40 La presente invención se refiere además a un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica que responde a una inhibición de una actividad de proteína quinasa, el cual comprende la administración de compuesto de la fórmula (I) o un N-óxido o una sal del mismo farmacéuticamente aceptables, en la que los radicales y símbolos tienen los significados como se definió anteriormente para la fórmula (I), en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

45 En particular la invención se refiere a un compuesto para uso en el tratamiento de desórdenes proliferativos, especialmente leucemia, independientemente de la etiología del desorden, los cuales responden a la inhibición de las tirosina quinasas mencionadas anteriormente, particularmente la tirosina quinasa Abl/ Bcr-Abl y una o más de sus varias formas multadas. El tratamiento comprende la administración de un compuesto de la fórmula (I) o un N-óxido o una sal del mismo farmacéuticamente aceptables, en los que los radicales y símbolos tienen los significados como se definió anteriormente para la fórmula (I), en una cantidad efectiva contra el desorden particular, a un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

50 Un compuesto de la fórmula (I) puede ser administrado solo o en combinación con uno o más otros agentes terapéuticos, donde la posible combinación de terapias toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más otros agentes terapéuticos escalonados o dados independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más de otros agentes terapéuticos. Un compuesto de la fórmula (I) puede, además o adicionalmente, ser administrado especialmente para terapia del cáncer, tal como leucemia o terapia de tumor, en combinación con quimioterapia,

radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica una combinación de estas. Igualmente es posible la terapia de largo plazo como una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapias para mantener el estado del paciente después de la regresión del tumor, o incluso de quimioterapia preventiva, por ejemplo en pacientes en riesgo.

- 5 Los agentes terapéuticos para posible combinación incluyen pero no están limitados a, uno o más inhibidores de tirosina quinasa no receptora tales como imatinib, nilotinib, dasatinib e inhibidores de tirosina quinasa receptora tales como sorafenib, lapatinib, sunitinib, gefitinib, erlotinib, sirolimus, everolimus, temsirolimus; uno o más de otros compuestos citostáticos o citotóxicos, por ejemplo un agente quimioterapéutico o varios seleccionados del grupo que comprenden antimetabolitos tales como antifolatos (metotrexate, pemetrexed etc.), antagonistas de purina (6–mercaptapurina, fludarabina etc.) o antagonistas de pirimidina (5–fluorouracilo, capecitabine, gemcitabine etc.); indarubicina, hidroxiaurea, busulfan, agente que introduce grupos alquilo/produce intercalación en ADN, un inhibidor de biosíntesis de poliamina, inhibidor de despolimerización de microtúbulos, inhibidor de topoisomerasa I & II, inhibidor de proteosoma, un inhibidor de proteína quinasa, especialmente proteína quinasa de serina/treonina, tal como proteína quinasa C, un inhibidor de aromatasa. Otros fármacos biológicos para combinación posible pero no limitados a, incluyen interferones (IFN– $\beta$ ), TGF– $\beta$ ; receptor soluble u otros antagonistas de receptor implicados en cáncer tales como herceptina, avastina, etc.

Un compuesto de acuerdo con la invención está no sólo para el manejo (profiláctico y preferiblemente terapéutico) de humanos, sino también para el tratamiento de otros animales de sangre caliente, por ejemplo de animales comercialmente útiles, por ejemplo roedores, tales como ratones, conejos o ratas o conejillos de indias. Tal compuesto puede ser usado también como un estándar de referencia en los sistemas de prueba descritos anteriormente para permitir una comparación con otros compuestos.

En general, la invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) o un N–óxido del mismo para la inhibición de actividad de tirosina quinasa bien sea *in vitro* o *in vivo*.

La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o un N–óxido del mismo como ingrediente activo, que puede ser usado especialmente en el tratamiento de enfermedades mencionadas al comienzo. Se prefieren especialmente las composiciones para administración externa, tales como administración nasal, bucal, rectal o especialmente oral, y para administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular o subcutánea, a animales de sangre caliente, especialmente humanos. Las composiciones comprenden el ingrediente activo sólo o preferiblemente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosificación del ingrediente activo depende de la enfermedad que va a ser tratada y de la especie, su edad, peso y condición individual, los datos farmacocinéticos del individuo individual y el modo de administración.

La presente invención se refiere especialmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), un tautómero, un N–óxido o una sal del mismo farmacéuticamente aceptables, o un hidrato o solvato del mismo, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas para uso en un método para el manejo profiláctico o especialmente terapéutico del cuerpo humano o animal, a un proceso para la preparación del mismo (especialmente en la forma de composiciones para el tratamiento de tumores).

La invención se refiere también a procesos y al uso de compuestos de la fórmula (I) o N–óxidos del mismo para la preparación de preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula (I) o N–óxidos del mismo, como componente activo (ingrediente activo). En la realización preferida, una preparación farmacéutica es adecuada para la administración a animales de sangre caliente, especialmente humanos o mamíferos útiles comercialmente, que sufren de enfermedades que responden a la inhibición de tirosina quinasa(s), por ejemplo inhibición de la tirosina quinasa Bcr–Abl para leucemia mielógena crónica (CML), y comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o N–óxidos del mismo para la inhibición de la proteína de fusión Bcr–Abl, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, si están presentes grupos formadores de sal, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De modo similar se prefiere composición farmacéutica para el manejo profiláctico o especialmente terapéutico de enfermedades neoplásicas y otros desórdenes proliferativos de un animal de sangre caliente, especialmente un humano o mamífero comercialmente útil, que requiere tal tratamiento, especialmente que sufre tal enfermedad, que comprende como ingrediente activo en una cantidad que es profiláctica o terapéuticamente activa contra la mencionada enfermedad, un compuesto novedoso de la fórmula (I) o N–óxidos del mismo.

Las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 95% de ingrediente activo, donde las formas de administración de dosificación individual comprenden en una realización preferida desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90% de ingrediente activo y donde las formas que

no son de tipo de dosificación individual comprenden en la presente realización desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 20% de ingrediente activo. Las formas de dosificación unitaria son, por ejemplo, comprimidos recubiertos y no recubiertos, ampollas, viales, supositorios o cápsulas. Otras formas de dosificación son, por ejemplo, ungüentos, cremas, pastas, espumas, tinturas, atomizados, etc. Son ejemplos cápsulas que contienen desde aproximadamente 0.005 g a aproximadamente 1.0 g de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son preparadas de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procesos conocidos de mezcla, formación de gránulos, recubrimiento, disolución y liofilización.

Se da preferencia al uso de soluciones de ingrediente activo y también suspensiones o dispersiones, especialmente soluciones, dispersiones o suspensiones acuosas isotónicas que, por ejemplo en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo sólo o junto con un vehículo, pueden ser hechas antes de uso. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsificantes, agentes de solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores, y son preparadas de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procesos convencionales de disolución y liofilización. Dichas soluciones suspensiones pueden comprender agentes para incrementar la viscosidad o agentes de solubilidad.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden ser obtenidas, por ejemplo, mediante combinación del ingrediente activo con uno o más vehículos sólidos, si se desea, formación de gránulos de la mezcla resultante, y procesamiento de la mezcla o gránulos, si se desea o es necesario, mediante la inclusión de excipientes adicionales, para formar comprimidos o núcleos de comprimidos.

Los vehículos adecuados son especialmente agentes de relleno, tales como azúcares, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, también agentes aglutinantes tales como almidones y/o poli(vinilpirrolidona), y/o, si se desea, agentes de desintegración. Los excipientes adicionales son especialmente acondicionadores de flujo y lubricantes.

Pueden suministrarse núcleos de comprimidos con recubrimientos adecuados opcionalmente entéricos, a través del uso de, entre otros, soluciones concentradas de azúcar que pueden comprender goma arábiga, talco, poli(vinilpirrolidona), poli(etileno glicol) y/o dióxido de titanio, o soluciones de recubrimiento en solventes o mezclas de solventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de recubrimientos entéricos, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen también cápsulas duras que consisten en gelatina, también cápsulas blandas selladas que consisten en gelatina y un plastificante. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo en mezclas con agentes de relleno, agentes aglutinantes y/o agentes deslizantes, y opcionalmente estabilizantes. En cápsulas blandas, el ingrediente activo es disuelto o suspendido preferiblemente en excipientes líquidos adecuados, a los cuales pueden añadirse también estabilizantes y detergentes.

Son composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación del ingrediente activo y una base de supositorio.

Para administración parenteral, son especialmente adecuadas soluciones acuosas de un ingrediente activo en forma soluble en agua, por ejemplo de una sal soluble en agua, o suspensiones acuosas para inyección que contienen sustancias que incrementan la viscosidad, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano, y si se desea, estabilizantes. El ingrediente activo, opcionalmente junto con excipientes, puede estar también en forma de un liofilizado y puede ser llevado a solución antes de la administración parenteral mediante la adición de solventes adecuados. Las soluciones que son usadas, por ejemplo, para administración parenteral pueden ser empleadas también como soluciones para infusión.

La invención se refiere similarmente a un compuesto para uso en el tratamiento de una de las condiciones patológicas mencionadas anteriormente, especialmente una enfermedad que responde a una inhibición de una tirosina quinasa, especialmente una correspondiente enfermedad neoplásica. Los compuestos de la fórmula (I) o N-óxidos del mismo pueden ser administrados como tal o especialmente en la forma de composiciones farmacéuticas, de manera profiláctica o terapéutica, preferiblemente en una cantidad efectiva contra dicha enfermedad, a un animal de sangre caliente, por ejemplo un humano, que requiere tal tratamiento. En el caso de un individuo que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, la dosificación administrada diariamente puede estar desde aproximadamente 0.005 g hasta aproximadamente 5 g, preferiblemente desde aproximadamente 0.05 g hasta aproximadamente 1.0 g, de un compuesto de la fórmula (I).

La presente invención se refiere especialmente también al uso de un compuesto de la fórmula (I) o N-óxidos del

mismo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como tal o en la forma de una formulación farmacéutica con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para el manejo terapéutico y también profiláctico de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente, preferiblemente una enfermedad que responde a una inhibición de una tirosina quinasa, especialmente una enfermedad neoplásica.

- 5 La dosificación preferida, composición y preparación de formas farmacéuticas de dosificación que están para ser usadas en cada caso, están descritas anteriormente.

#### Experimental

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin imitar la invención en su alcance. Los métodos de preparación de algunos de los compuestos de partida usados en los ejemplos son descritos como ejemplos de referencia.

#### Método general de preparación

Los compuestos descritos aquí, incluyendo compuestos de la fórmula general (I), pueden ser preparados mediante técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante el esquema de reacción representado en los Esquemas 1-7. Además, en los siguientes ejemplos, donde se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, solventes, etc. específicos, se entienden que pueden usarse otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, etc. adecuados y están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Se conciben como partes de la presente invención modificaciones a las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura, duración de la reacción o combinaciones de ellas. Los compuestos obtenidos usando el esquema general de reacción pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos pueden ser purificados mediante cualquiera de los métodos de purificación de compuestos orgánicos conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o cromatografía en columna de gel de sílice o alúmina, usando diferentes solventes en diferentes relaciones.

En el texto se usan las siguientes abreviaturas:

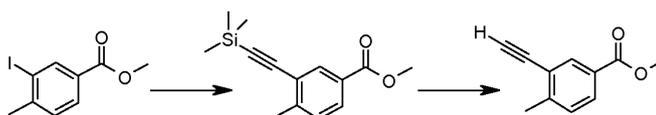
DMSO – dimetil sulfóxido; DMF – N,N-dimetilformamida; THF–tetrahidrofurano;

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> – tetrakis(trifenilfosfina)paladio; CuI – yoduro el cobre (I).

#### 25 Ejemplos

##### Ejemplo de referencia 1

##### Metilo 3-etinil-4-metilbenzoato



30 Se calentó a 50 °C por 12 horas una mezcla de metilo 3-yodo-4-metilbenzoato (2.0g, 7mmol), trimetilsililacetileno (1.2ml, 8mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.42g, 0.3mmol), CuI (0.137g, 0.7mmol) y diisopropiletamina (2.5ml, 11.4mmol) en THF (20ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho Celite®. Se concentró el filtrado claro y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 2% en n-hexano) para suministrar metilo 4-metil-3-[(trimetilsilil)etinil]benzoato.

35 A la solución de metilo 4-metil-3-[(trimetilsilil)etinil]benzoato (2.3g) en THF (40ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1.0M en THF, 3.2ml, 11mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 15 minutos, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 2 % en n-hexano) para suministrar metilo 3-etinil-4-metilbenzoato.

40 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>), δ2.50 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H).

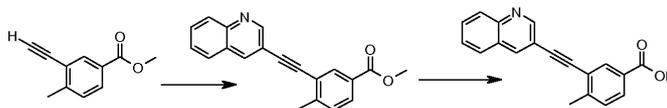
De modo similar se prepararon los siguientes compuestos de éster a partir de sus correspondientes ésteres de yodo:

Metilo 3-etinil-4-fluorobenzoato

Metilo 3-etinil-4-metoxibenzoato

## Ejemplo de referencia 2

## Acido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etini]benzoico



5 Se agitó a temperatura ambiente por 12 horas una mezcla de metil 3-etinil-4-metilbenzoato (0.341g, 2mmol), 3-yodoquinolina (0.5g, 2mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.11g, 0.01mmol), CuI (0.179g, 0.1mmol) y diisopropiletilamina (0.5ml, 3mmol) en DMF (15ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto crudo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 10% en n-hexano) para suministrar metilo 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etini]benzoato.

10 Se añadió hidróxido de sodio (0.15g, 3.71mmol) a una solución del metil éster de arriba en metanol (20ml) y agua (3ml) y se agitó a 50°C por 3 horas y entonces se concentró el vacío. Se añadió agua (10ml) al residuo, se ajustó el pH a 4.0-4.5 con ácido cítrico. Se filtró el sólido obtenido, se lavó sucesivamente con agua y dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener ácido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etini]benzoico.

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>), δ2.66 (s, 3H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J1 = 15.1 Hz, J2 = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (t, J1 = 13.7 Hz, J2 = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).

De modo similar se prepararon los siguientes compuestos ácidos a partir de los correspondientes ésteres:

Acido 4-metil-3-[(piridin-3-il)etini]benzoico

Acido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etini]benzoico

Acido 4-metil-3-[(benzotiazol-3-il)etini]benzoico

20 Acido 4-Fluoro-3-[(quinolin-3-il)etini]benzoico

Acido 4-metoxi-[(3-quinolin-3-il)etini]benzoico

Acido 4-metil-3-[(pirido(2,3-b)pirazin-7-il)etini]benzoico

Acido 4-metil-3-[(6-metil-3-quinolin-3-il)etini]benzoico

Acido 4-metil-3-[(naft-3-il)etini]benzoico

25 Acido 4-metilo -3-[5-tert-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-iletini]benzoico

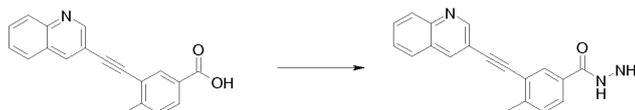
Acido 4-metil-3-[(6-cloro-3-quinolin-3-il)etini]benzoico

Acido 4-metil-3-[(6-fluoro-3-quinolin-3-il)etini]benzoico

Acido 4-metil-3-[(2-quinolin-3-il)etini]benzoico

## Ejemplo de referencia 3

30 4-metil-3-[2-(3-quinolil)etini]benzohidrazida



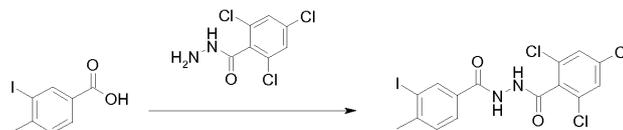
35 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de ácido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etini]benzoico (0.15g, 0.5mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0.15g, 0.7mmol) y 1-hidroxibenzotriazole (0.1g, 0.7mmol) en N,N-dimetilformamida (15ml) por 1hr. Se añadió entonces hidrato de hidrazina (1.52ml, 0.5mmol) y se agitó la mezcla por otras 3hrs. La concentración y trituración del residuo con agua produjo un sólido que fue filtrado, lavado sucesivamente con agua y dietil éter, y finalmente secado al vacío para obtener la hidrazida como un sólido amarillo claro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>), δ2.63 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J1 = 14.7 Hz, J2 = 7.6 Hz, 1H), 7.85-7.96 (m, 2H), 8.09-8.13 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).

De modo similar se prepararon los siguientes compuestos ácidos de hidrazida a partir de los correspondientes ácidos:

- 4-metil-3-[2-(3-piridil)etnil]benzohidrazida
- 4-metil-3-[2-(6-quinolil)etnil]benzohidrazida
- 5 3-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etnil]-4-metilbenzohidrazida
- 4-fluoro-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
- 4-metoxi-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida
- 4-metil-3-[(pirido(2,3-b)pirazin-7-il)etnil]benzohidrazida
- 4-metil-3-[(6-metil-3-quinolin-3-il)etnil]benzohidrazida
- 10 4-metil-3-[(naft-3-il)etnil]benzohidrazida
- 4-metilo-3-[5-tert-butil-2-fenil-2H-pirazol-3-iletinil]benzohidrazida
- 4-metil-3-[(6-cloro-3-quinolin-3-il)etnil]benzohidrazida
- 4-metil-3-[(6-fluoro-3-quinolin-3-il)etnil]benzohidrazida
- 4-metil-3-[(2-quinolin-3-il)etnil]benzohidrazida
- 15 Ejemplo de referencia 4

N'-(3-yodo-4-metilbenzoil)-2,4,6-triclorobenzohidrazida



- Se preparó N'-(3-yodo-4-metilbenzoil)-2,4,6-triclorobenzohidrazida mediante la reacción de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico con 2,4,6-triclorobenzohidrazida. La reacción de acoplamiento fue ejecutada de una manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 3.

De modo similar se prepararon los siguientes compuestos a partir de los compuestos ácidos apropiados y las hidrazidas:

- N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-yodo-4-metilbenzohidrazida
- 3-yodo-4-metil-N'-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)benzoil] benzohidrazida
- 25 3-yodo-N'-(2-yodo-6-metilbenzoil)-4-metilbenzohidrazida
- N'-(2,6-diclorobenzoil)-3-yodo-4-metilbenzohidrazida
- N'-[2,6-bis(trifluorometil)benzoil]-3-yodo-4-metilbenzohidrazida
- 3-yodo-4-metil-N'-[3-(4-metilimidazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoil]benzohidrazida
- N'-(3-yodo-4-metilbenzoil)-2,4,6-trimetilbenzohidrazida
- 30 N'-(2-bromo-6-metilbenzoil)-3-yodo-4-metilbenzohidrazida
- 3-yodo-N'-(2-metoxi-6-metilbenzoil)-4-metilbenzohidrazida
- N'-(2-fluoro-6-metilbenzoil)-3-yodo-4-metilbenzohidrazida
- N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-fluoro-3-yodobenzohidrazida
- N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-yodo-4-metoxibenzoilbenzohidrazida
- 35 N'-(2-fluoro-6-yodobenzoil)-3-yodo-4-metilbenzohidrazida

N'-[2-cloro-6-(trifluorometil)benzoil]-3-yodo-4-metilbenzohidrazida

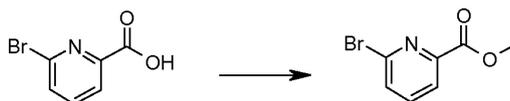
N'-[2-Fluoro-6-(trifluorometil)benzoil]-3-yodo-4-metilbenzohidrazida

N-tert-butil-N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-yodo-4-metilbenzohidrazida

N-metil-N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-yodo-4-metilbenzohidrazida

5 Ejemplo de referencia 5

Metil 6-bromo-2-piridincarboxilato



Se calentó a reflujo por 2 horas una mezcla de ácido 6-bromo-2-piridincarboxílico (0.3g, 1.5mmol), cloruro de tionilo (0.27ml, 3.7mmol) y DMF (cantidad catalítica) en metanol (10ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad para suministrar metil 6-bromo-2-piridincarboxilato.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz en  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  3.95 (s, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.12 (m, 1H).

De modo similar se prepararon los siguientes compuestos de éster a partir de sus correspondientes ácidos de yodo:

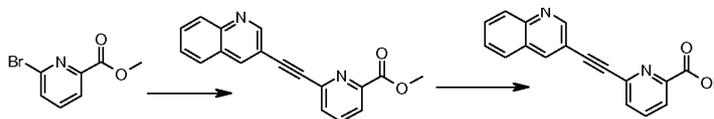
Metil 5-etinil-2-tiofenecarboxilato

15 Metil 3-etinil-4-pirazolecarboxilato

Metil 2-etinil-5-tiazolecarboxilato

Ejemplo de referencia 6

Acido 6-[(quinolin-3-il)etinil]piridin-2-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente por 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de metil 6-bromo-2-piridincarboxilato (0.3g, 1.3mmol), 3-etinilquinolina (0.3g, 1.3mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.11g, 0.01mmol),  $\text{CuI}$  (0.179g, 0.1mmol) y diisopropiletilamina (0.5ml, 3mmol) en DMF (15ml). Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto crudo mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 10% en n-hexano) para suministrar metil 6-[(quinolin-3-il)etinil]piridin-2-carboxilato. Se agregó hidróxido de sodio (0.15g, 3.71mmol) a una solución del metil éster anterior en metanol (20ml) y agua (3ml) y se agitó a  $50^\circ\text{C}$  por 3 horas y entonces se concentró al vacío. Se añadió agua (10ml) al residuo, se ajustó el pH a 4.0-4.5 con ácido cítrico. Se filtró el sólido obtenido, se lavó sucesivamente con agua y dietil éter y se secó a temperatura ambiente para obtener ácido 6-[(quinolin-3-il)etinil]piridin-2-carboxílico.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz en  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  3.85 (s, 3H), 7.75 (t,  $J_1 = 15.1$  Hz,  $J_2 = 8.2$  Hz, 1H), 7.89 (t,  $J_1 = 13.7$  Hz,  $J_2 = 8.5$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.12-8.20 (m, 4H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

De modo similar se prepararon los siguientes compuestos ácidos a partir de sus correspondientes halo ésteres:

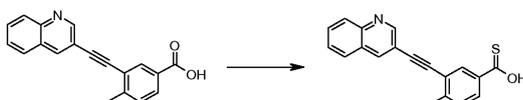
Acido 5-[(quinolin-3-il)etinil]tiofeno-2-carboxílico

Acido 3-[(quinolin-3-il)etinil]pirazole-4-carboxílico

Acido 2-[(quinolin-3-il)etinil]tiazole-5-carboxílico

35 Ejemplo de referencia 7

Acido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etinil]tiobenzoico

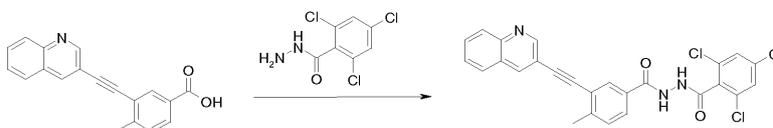


Se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, una mezcla de ácido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etnil]benzoico (0.3g, 1.3mmol) y reactivo de Lawesson (0.5ml, 1.3mmol) en THF (10ml), bajo una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla de reacción y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con acetato de etilo al 10% en n-hexano) para suministrar ácido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etnil]tiobenzoico.

Ejemplo I.1

2,4,6-tricloro-N'-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzoil]benzohidrazida

Método A:

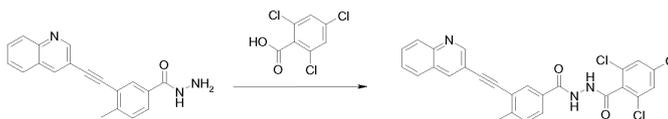


Se agitó a temperatura ambiente por 1 hora una mezcla de ácido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etnil]benzoico (0.15g, 0.5mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0.15g, 0.7mmol) y 1-hidroxibenzotriazole (0.1g, 0.7mmol) en N,N-dimetilformamida (15ml). Se añadió 2,4,6-triclorobenzohidrazida (0.125g, 0.5mmol) y se agitó la mezcla por 12 horas a temperatura ambiente. La concentración y trituración del residuo con agua produjo un sólido que fue filtrado, lavado con agua y se purificó el producto obtenido mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con metanol al 10% en diclorometano) para obtener 2,4,6-tricloro-N'-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzoil] benzohidrazida como un sólido blanco.

Método B:

Se preparó también 2,4,6-tricloro-N'-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzoil] benzohidrazida mediante la reacción de ácido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etnil]benzoico con 2,4,6-triclorobenzohidrazida en dietil cianofosfonato. La reacción de condensación fue ejecutada de una manera similar a la descrita en el Método A.

Método C:

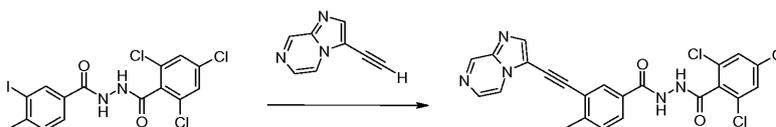


Se prepararon también 2,4,6-tricloro-N'-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzoil]benzohidrazida mediante la reacción de 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etnil]benzohidrazida con cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo. La reacción de condensación fue ejecutada de una manera similar a la descrita en el Método A.

Se prepararon los compuestos 1.2 a 1.14, 1.21 a 1.34, 1.36 A 1.40, y 1.43 A 1.59 de manera similar al Ejemplo 1.1, siguiendo cualquiera de los métodos A, B o C, usando los sustratos apropiados.

Ejemplo I.15

2,4,6-tricloro-N'-[3-[2-(2-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)etnil]]-4-metil-benzoil]benzohidrazida

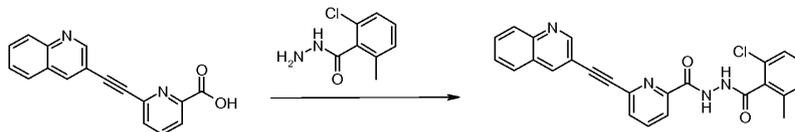


Se agitó a temperatura ambiente por 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3-etnilimidazo[1,2-a]pirazina (0.09g, 0.6mmol), N'-(3-yodo-4-metilbenzoil)-2,4,6-triclorobenzohidrazida (0.3g, 0.6mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.036g, 0.03mmol), CuI (0.008g, 0.03mmol) y diisopropiletilamina (0.75ml, 0.9mmol) en DMF (10ml). Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con metanol 10% en diclorometano) para suministrar 2,4,6-tricloro-N'-[3-[2-(2-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)etnil]]-4-metil-benzoil] benzohidrazida.

Se prepararon los compuestos 1.16 a 1.20, 1.35, y 1.41–1.42 de una manera análoga usando los alquinos apropiados.

Ejemplo 1.60

Hidrazida del ácido N'-(2-cloro-6-metilbenzoi)-6-[2-(3-quinolil)etnil]piridin-2-carboxílico

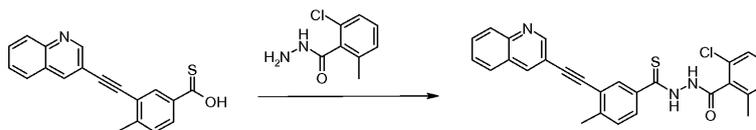


Se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, una mezcla de ácido 6-[(quinolin-3-il)etnil]piridin-2-carboxílico (0.05g, 0.2mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0.04g, 0.2mmol) y 1-hidroxibenzotriazole (0.03g, 0.2mmol) en N,N-dimetilformamida (10ml). Se añadió 2-cloro-6-metilbenzohidrazida (0.03g, 0.2mmol) y se agitó la mezcla por 12 horas a temperatura ambiente. La concentración y trituración del residuo con agua produjo un sólido que fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío. La lixiviación del producto con metanol y secado al vacío dio hidrazida del ácido N'-(2-cloro-6-metilbenzoi)-6-[2-(3-quinolil)etnil]piridin-2-carboxílico como un sólido blanco.

Se prepararon también los compuestos 1.61 a 1.63 de una manera similar al ejemplo 1.60, siguiendo cualquiera de los métodos A, B o C, usando los sustratos heterocíclicos apropiados.

Ejemplo 1.64

2-cloro-6-metil-N'-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzoi]tiobenzo-hidrazida



Se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, una mezcla de ácido 4-metil-3-[(quinolin-3-il)etnil]tiobenzoico (0.15g, 0.5mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0.15g, 0.7mmol) y 1-hidroxibenzotriazole (0.1g, 0.7mmol) en N,N-dimetilformamida (15ml). Se añadió 2-cloro-6-metilbenzohidrazida (0.125g, 0.5mmol) y se agitó la mezcla por 12 horas a temperatura ambiente. La concentración y trituración del residuo con agua produjo un sólido el cual fue filtrado, lavado con agua y finalmente purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con metanol 10% en diclorometano) para obtener 2-cloro-6-metil-N'-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]tiobenzoil] benzohidrazida como un sólido blanco.

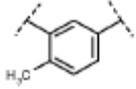
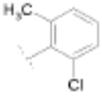
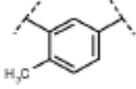
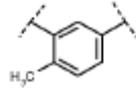
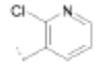
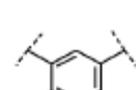
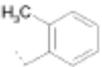
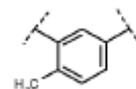
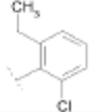
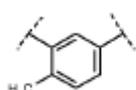
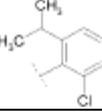
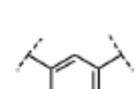
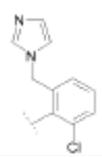
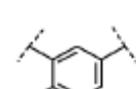
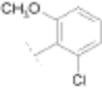
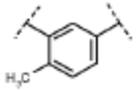
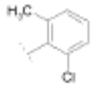
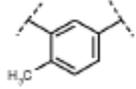
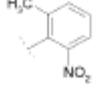
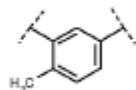
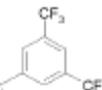
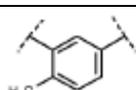
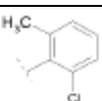
La tabla 1 ilustra a continuación las estructuras químicas de compuestos de la fórmula (I):

Tabla 1

<p>Fórmula (I)</p>						
No.	P	Q	X	R <sub>1</sub>	Y	R <sub>2</sub>
1.1	3-Quinolilil		C=O	H	C=O	

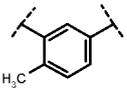
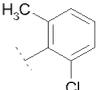
I.2	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.3	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.4	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.5	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
No.	P	Q	X	R <sub>1</sub>	Y	R <sub>2</sub>
I.6	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.7	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.8	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.9	3-Piridinil		C=O	H	C=O	
I.10	6-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.11	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.12	2-benzotiazolil		C=O	H	C=O	
I.13	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	

I.14	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.15	Imidazo[1,2-a]pirazinil,		C=O	H	C=O	
I.16	Imidazo[1,2-a]piridazinil		C=O	H	C=O	
I.17	Imidazo[1,2-a]pirazinil		C=O	H	C=O	
No.	P	Q	X	R <sub>1</sub>	Y	R <sub>2</sub>
I.18	3-Pirimidinil		C=O	H	C=O	
I.19	Imidazo[1,2-a]piridinil		C=O	H	C=O	
I.20	2-Pirazinil		C=O	H	C=O	
I.21	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.22	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.23	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.24	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.25	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.26	7-cloro-3-quinazolinil		C=O	H	C=O	

I.27	3-quinazolinil		C=O	H	C=O	
I.28	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.29	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.30	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
No.	P	Q	X	R <sub>1</sub>	Y	R <sub>2</sub>
I.31	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.32	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.33	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.34	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.35	Pirazolo[1,5-a]pirimidinil		C=O	H	C=O	
I.36	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.37	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.38	Pirido[2,3-b]pirazinil		C=O	H	C=O	

I.39	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.40	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.41	Imidazo[1,2-b]piridazinil		C=O	H	C=O	
I.42	Imidazo[1,2-a]piridinil		C=O	H	C=O	
No.	P	Q	X	R <sub>1</sub>	Y	R <sub>2</sub>
I.43	3-Quinolinil		C=O	<sup>t</sup> Bu	C=O	
I.44	6-metil-3-quinolinil		C=O	H	C=O	
I.45	3-Quinolinil		C=O	CH <sub>3</sub>	C=O	
I.46	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.47	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	
I.48	3-Naftil		C=O	H	C=O	
I.49	5-t-butil-2-fenil-2H-pirazolil		C=O	H	C=O	
I.50	6-cloro-3-quinolinil		C=O	H	C=O	
I.51	3-Quinolinil		C=O	H	C=O	

I.52	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.53	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.54	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
No.	P	Q	X	R <sub>1</sub>	Y	R <sub>2</sub>
I.55	6-Fluoro-3-quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.56	2-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.57	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.58	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.59	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.60	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.61	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.62	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	
I.63	3-Quinolilinil		C=O	H	C=O	

I.64	3-Quinolinil		C=S	H	C=O	
------	--------------	---	-----	---	-----	---

En la tabla 2 se suministran datos espectrales de los compuestos de la fórmula (I).

Tabla 2

Compuesto número	<sup>1</sup> H RMN (δ ppm)
I.1	2.67 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz), 7.86 (s, 2H), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.89 (s, 2H).
Compuesto número	<sup>1</sup> H RMN (δ ppm)
I.2	2.53 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.32–7.34 (m, 1H), 7.39–7.41 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 14.3$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).
I.3	2.40 (s, 3H), 2.68 (m, 8H), 3.77 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.98 (t, 2H, $J_1 = 18.1$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz), 8.23 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.31 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).
I.4	2.67 (s, 3H), 7.14 (t, 1H, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.74–7.77 (m, 2H), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz), 8.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 10.47 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.5	2.68 (s, 3H), 7.53–7.62 (m, 4H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).
I.6	2.67 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.97–7.99 (m, 2H), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 8.23 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).
I.23	2.67 (s, 3H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.58–7.64 (m, 1H), 7.73–7.77 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.87–7.91 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.10–8.14 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).
I.24	2.67 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.74–7.78 (m, 2H), 7.87–7.91 (m, 2H), 7.95–7.99 (m, 2H), 8.10–8.14 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).
I.25	2.67 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.76–7.87 (m, 4H), 7.89–7.98 (m, 2H), 8.10–8.13 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.87 (s, 2H).
I.26	2.53 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.32–7.34 (m, 1H), 7.40–7.42 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.02–8.06 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 8.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).
I.27	2.53 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.32–7.34 (m, 1H), 7.40–7.42 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.96–8.05 (m, 3H), 8.17–8.21 (m, 2H), 8.37 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 9.24 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).
I.28	2.66 (s, 3H), 7.45–7.48 (m, 1H), 7.56–7.60 (m, 2H), 7.73–7.77 (m, 2H), 7.87–7.90 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.08–8.13 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 13.52 (m, 2H).

ES 2 608 829 T3

I.29	2.67 (s, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.63–7.65 (m, 1H), 7.74–7.77 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 1H), 7.96–7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.12 (dd, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.60–8.62 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.78 (m, 2H).
I.30	2.50 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.33–7.37 (m, 2H), 7.45 (t, 1H, $J_1 = 14.6$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).
I.31	1.27 (t, 3H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 2.67 (s, 3H), 2.87–2.91 (m, 2H), 7.36–7.47 (m, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.88–7.91 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).
Compuesto número	<sup>1</sup> H RMN ( $\delta$ ppm)
I.32	1.29 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.45–3.51 (m, 1H), 7.39–7.41 (m, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 8.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).
I.33	2.48 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.27 (s, 1H), 7.44–7.54 (m, 3H), 7.67 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.81–7.84 (m, 2H), 7.93 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.04 (t, 2H, $J_1 = 19.0$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.79 (m, 2H).
I.34	2.67 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.14–7.16 (m, 2H), 7.48 (t, 1H, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 14.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).
I.35	2.52 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.40–7.41 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.22 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.36	2.55 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 7.51 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.68 (t, 1H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.83 (t, 1H, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.04 (t, 2H, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).
I.37	2.68 (s, 3H), 7.61 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 14.6$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).
I.38	2.53 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 7.32–7.33 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.31 (s, 1H), 8.86 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 9.19 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.40 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 10.54 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).
I.39	2.67 (s, 3H), 7.25 (t, 1H, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.58–7.63 (m, 2H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz), 8.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).
I.40	2.67 (s, 3H), 7.53–7.63 (m, 5H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.9$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).
I.41	2.65 (s, 3H), 7.42–7.71 (m, 5H), 7.97 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.23–8.34 (m, 3H), 8.79 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 10.85 (s, 2H).

ES 2 608 829 T3

I.42	2.54 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.99 (t, 1H, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz), 7.33–7.40 (m, 4H), 7.51 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.38 (s, 1H), 8.63–8.65 (m, 2H), 10.49 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).
I.43	1.60 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 7.12 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.20–7.23 (m, 1H), 7.35–7.44 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 8.12–8.13 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).
I.44	2.66 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.98–8.01 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.45	2.36 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 7.20–7.29 (m, 2H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.42–7.53 (m, 2H), 7.72–7.78 (m, 2H), 7.86–7.91 (m, 1H), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz), 8.72 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).
Compuesto número	<sup>1</sup> H RMN ( $\delta$ ppm)
I.46	2.43 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 7.14 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).
I.47	2.68 (s, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.74–7.77 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.10–8.13 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).
I.48	2.53 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 7.32–7.33 (m, 1H), 7.40–7.43 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.64–7.65 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.04–8.06 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).
I.49	1.39 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.50–7.56 (m, 2H), 7.60–7.63 (m, 2H), 7.85 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.11 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).
I.50	2.53 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.32–7.35 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.89 (dd, 1H, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz), 7.99 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).
I.51	2.67 (s, 3H), 7.28 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.52	2.48 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.18 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (t, 1H, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 18.2$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).
I.53	2.67 (s, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.87–7.91 (m, 1H), 7.96–8.00 (m, 1H), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 11.08 (s, 1H).
I.54	1.25 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (s, 2H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 8.11 (t, 2H, $J_1 = 18.5$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz), 8.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).
I.55	2.67 (s, 3H), 7.37–7.40 (m, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.80 (m, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 7.99 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

I.56	2.68 (s, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.61 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.73 (m, 1H), 7.87 (t, 1H, $J_1 = 20.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 8.10 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 9.10 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).
I.57	2.67 (s, 3H), 7.40–7.43 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.58–7.63 (m, 2H), 7.74–7.77 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 8.10–8.14 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).
I.58	2.65 (s, 3H), 7.42 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.73–7.76 (m, 1H), 7.87–7.93 (m, 3H), 8.09–8.13 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.64 (s, 2H).
I.59	2.53 (s, 3H), 7.32–7.34 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.69–7.77 (m, 2H), 7.88–7.93 (m, 2H), 8.06–8.13 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.58 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).
Compuesto número	<sup>1</sup> H RMN ( $\delta$ ppm)
I.60	2.52 (s, 3H), 7.31–7.34 (m, 1H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.78 (t, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz), 7.91–7.95 (m, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.13–8.23 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 9.15 (m, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).
I.61	2.44 (s, 3H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.32–7.36 (m, 2H), 7.58 dt, 1H, $J = 3.9$ Hz), 7.67–7.70 (m, 1H), 7.81–7.85 (m, 1H), 7.93 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 8.01–8.06 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.01 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).
I.62	2.53 (s, 3H), 7.32–7.33 (m, 1H), 7.39–7.41 (m, 2H), 7.73–7.76 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 1H), 8.08–8.13 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.06 (m, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.74 (s, 1H).
I.63	2.55 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.33–7.34 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.75–7.78 (m, 1H), 7.90–7.93 (m, 1H), 8.14–8.19 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 9.25 (m, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

## Actividad farmacológica

Ensayo de proliferación celular *in-vitro*

- 5 Se incubaron células K562/U937 ( $2 \times 10^4$  por pozo) con los compuestos de prueba/vehículo en un volumen total de 200  $\mu$ L de medio a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. El día 4, se añadieron 20  $\mu$ L de MTT 5mg/ml y se incubaron las células por 4–5 horas seguidos de adición de 100  $\mu$ L de 10% de SDS preparado en HCl 0.06N. Se incubaron las células durante la noche a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>. El día 5 se midió la densidad óptica a 570nm, con 630nm como longitud de onda de referencia. Se compara la densidad óptica en los pozos trazados con vehículo la de los pozos trazados con el compuesto de prueba.

- 10 Tabla 3 –inhibición de proliferación celular en células K562 (*in vitro*)

Compuesto número	% de inhibición		Compuesto número	% de inhibición	
	10 nM	100 nM		10 nM	100 nM
I.1	101,0	104,9	I.26	71,8	78,2
I.3	14,6	73,4	I.27	79,3	75,3
I.4	102,1	100,5	I.29	27,7	78,5
I.5	99,8	99,9	I.30	49,0	85,0
I.7	12,6	43,1	I.31	74,2	81,4
I.8	53,6	80,3	I.32	50,6	81,9
I.11	78,9	79,9	I.34	75,5	82,2
I.13	52,2	73,5	I.36	75,9	77,3
I.14	68,5	71,7	I.39	77,1	80,5

I.15	82,8	85,0	I.40	59,9	84,3
I.16	103,6	102,1	I.41	82,5	81,1
I.18	11,6	69,5	I.44	77,7	84,4
I.19	60,2	80,2	I.45	10,2	78,2
I.21	40,9	98,6	I.46	77,9	83,9
I.23	68,1	72,6	I.50	69,6	75,0
I.24	71,1	71,3	I.60	8,6	8,5
Compuesto número	10 nM	100 nM	Compuesto número	10 nM	100 nM
I.25	71,5	73,0	Imatinib	9,2	34,0

Cuando se discriminaron de manera similar respecto a la proliferación celular usando células U937, los compuestos de la fórmula (I) no mostraron sin embargo ninguna inhibición significativa, indicando selectividad sólo para las células que portaban Bcr–Abl.

#### 5 Ensayos de quinasa

Los ensayos de quinasa fueron ejecutados por Millipore Farma Services en su laboratorio de farmacología en Reino Unido.

##### Abl quinasa

10 En un volumen final de reacción de 25µL, se incubó Abl (humano) (5–10mU) con MOPS 8mM con pH 7.0, EDTA 0.2mM, EAIYAAPFAKKK 50mM, Mg(OAc)<sub>2</sub> 10mM y [γ-<sup>33</sup>P–ATP] [gravedad específica aprox. 500cpm/pmol, concentración como era requerida). Se inició la reacción mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación por 40 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante la adición de 5µL de una solución al 3% de ácido fosfórico. Se aplican entonces 10µL de la reacción sobre un filtermat P30 y se lava tres veces por 5 minutos en ácido fosfórico 75mM y una vez en metanol antes de secar y hacer el recuento de escintilación.

##### Quinasas de Abl mutado

El procedimiento permanece exactamente igual al descrito anteriormente para quinasa Abl quinasa, donde se reemplaza la quinasa Abl (humana) por quinasas Abl (Q252H) (humana), Abl (Y253F) (humana), Abl (T315I) (humana), Abl (M351T) (humana) y Abl (H396P) (humana) mutadas.

#### 20 Quinasas Lck

25 En un volumen final de reacción de 25µL, se incubó Lck (humana) (5–10mU) con Tris 50mM de pH 7.5, EGTA 0.1mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0.1mM, KVEKIGEGTYGVVYK 250mM [Cdc2 péptido), Mg(OAc)<sub>2</sub> 10mM y [γ-<sup>33</sup>P–ATP] [gravedad específica aprox. 500cpm/pmol, concentración como fuera requerido). Se inicia la reacción mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación por 40 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante la adición de 5µL de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se aplican entonces 10µL de la reacción sobre un filtermat P30 y se lava tres veces por 5 minutos en ácido fosfórico 75mM y una vez en metanol antes de secar y hacer el recuento de escintilación.

##### Quinasas Lyn

30 En un volumen final de reacción de 25µL, se incubó Lyn (humana) (5–10mU) con Tris 50mM pH 7.5, EGTA 0.1mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0.1mM, β–mercaptoetanol 0.1%, poli(Glu, tir) 4:1 0.1mg/ml, Mg(OAc)<sub>2</sub> 10mM y [γ-<sup>33</sup>P–ATP] [gravedad específica aprox. 500cpm/pmol, concentración como fuera requerido). Se inicia la reacción mediante la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación por 40 minutos a temperatura ambiente se detiene la reacción mediante la adición de 5µL de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se aplican 10µL de la reacción sobre un filtermat A y se lava tres veces por 5 minutos en ácido fosfórico 75mM y una vez en metanol antes de secar y hacer el recuento de escintilación.

##### Análisis de datos de porcentaje de inhibición

En cada ensayo de quinasa, se calcularon los valores porcentuales de control para cada punto de dato bruto de

compuesto de prueba, con base en los controles mínimo promedio (0%) y máximo promedio (100%) (n = 4 por control) para aquella quinasa (muestra–mínimo promedio/máximo promedio–mínimo promedio x 100%). Se calculó el porcentaje de inhibición a partir de esos valores (100– porcentaje promedio de control).

Tabla 4 – inhibición de quinasa Abl–t315I (*in vitro*)

Compuesto número	% de inhibición de quinasa Abl–T315I			
	3 nM	30 nM	100 nM	1000 nM
I.4			90,0	100,0
Compuesto número	3 nM	30 nM	100 nM	1000 nM
I.16			70,0	93,0
I.5	30,0	83,0		
I.25	26,0	65,0		
I.14	1,0	60,0		
I.26	3,0	41,0		
I.27	0,0	55,0		
Imatinib			0,0	0,0

5

Tabla 5 – Inhibición de quinasas Abl mutadas (*in vitro*)

Compuesto número	% de inhibición a 100 nM			
	Q252H	Y253F	M351T	H396P
I.2	100,0	101,0	100,0	99,0
I.4	100,0	98,0	99,0	100,0
I.16	98,0	98,0	100,0	99,0

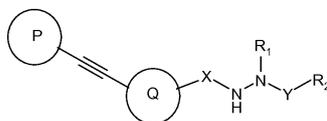
Tabla 6 – inhibición de quinasas Lck y Lyn (*in vitro*)

Compuesto número	% de inhibición a 100 nM	
	Lck	Lyn
I.2	84,0	97,0
I.4	81,0	97,0
I.16	65,0	74,0
Imatinib	–	19,5

10 Todas las publicaciones y documentos citados en este documento son incorporados aquí como referencia en la misma extensión como si cada publicación o documento individual fuera indicado específica e individualmente para ser incorporado aquí por referencia.

## Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I),



Fórmula (I)

5 o sales del mismo farmacéutica mente aceptables, en el que;

el anillo P y el anillo Q son seleccionados independientemente de un anillo arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono, o anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros, que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o diferentes, con la condición de que cuando el anillo Q es piridilo entonces el anillo P es heteroarilo;

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, radical -alquilo C<sub>1-8</sub>, -alquenilo C<sub>2-10</sub>, -alquinilo C<sub>2-12</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -cicloalquilalquilo C<sub>4-12</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3-12</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo y un heteroarilalquilo, en el que el anillo arilo contiene 6 a 14 átomos de carbono, y el anillo heteroarilo contiene un sistema de anillo de 5 a 14 miembros con uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, y están opcionalmente sustituidos por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o diferentes;

X es seleccionado del grupo que consiste en C=O y C=S;

Y es C=O;

R<sub>3</sub> es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -alquilo C<sub>1-8</sub>, -C<sub>3-12</sub>-cicloalquilo, - (C<sub>1-8</sub>-alquil)-C<sub>3-12</sub>-cicloalquilo, -heterocicloalquilo que contiene de 3 a 12 átomos de anillo que tienen uno o dos heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de O, S y N, grupo -(alquil C<sub>1-8</sub>)-heterocicloalquilo que contiene 3 a 12 átomos de anillo que tiene uno o dos heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, -O-alquilo C<sub>1-8</sub>, -O- cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -O-arilo, -O-heteroarilo, -alquil C<sub>1-8</sub>-O- alquilo C<sub>1-8</sub>, -O-alquil C<sub>1-8</sub>-O- alquilo C<sub>1-8</sub>, -alquil O-C<sub>1-8</sub>-NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -O-alquil C<sub>1-8</sub>-N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -O-alquil C<sub>1-8</sub>-(heteroarilo), -C(O)- alquilo C<sub>1-8</sub>, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH- alquilo C<sub>1-8</sub>, -C(O)N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)O- alquilo C<sub>1-8</sub>, -haloalquilo C<sub>1-8</sub>, -alquenilo C<sub>2-10</sub>, -alquinilo C<sub>2-12</sub>, -OC(O)-NH<sub>2</sub>, -OC(O)-NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -OC(O)-N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -NH-C(O)- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, -NH-C(O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(O)-NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)-C(O)-NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquil C<sub>1-8</sub>)-C(O)-N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -NH-C(O)-NH-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquil C<sub>1-8</sub>)-C(O)-NHSO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -N(alquil C<sub>1-8</sub>)-C(O)-N(alquil C<sub>1-8</sub>)-SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -S- alquilo C<sub>1-8</sub>, -S(O)- alquilo C<sub>1-8</sub>, -SO<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-8</sub>, -S-arilo, -S(O)-arilo, SO<sub>2</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-8</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>; -arilo, -(C<sub>1-4</sub>-alquil)-arilo, heteroarilo o -(C<sub>1-4</sub>-alquil)-heteroarilo, en los que el anillo arilo contiene 6 a 14 átomos de carbono, y el anillo heteroarilo contiene un sistema de anillo de 5 a 14 miembros con uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, en el que cada uno de los grupos R<sub>3</sub> mencionados anteriormente puede estar  
35 opcionalmente sustituido con un grupo individual seleccionado de entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, -COOH, -CN, -NO<sub>2</sub>, halo, -NH<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo P y el anillo Q son seleccionados independientemente de fenilo, naftilo, piridina, tiofeno, pirazole, tiazole, quinolina, benzotiazole, pirazina, pirimidina, quinoxalina, quinazolina, imidazo[1,2-a]pirazina, imidazo[1,2-a]piridazina, imidazo[1,2-a]piridina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, pirido[2,3-b]pirazina, cinolina, ftalazina, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o diferentes.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R<sub>1</sub> es seleccionado de hidrógeno, grupo -alquilo C<sub>1-8</sub>, -alquenilo C<sub>2-10</sub>, -alquinilo C<sub>2-12</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -cicloalquilalquilo C<sub>4-12</sub> o un -cicloalquenilo C<sub>3-12</sub>.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que R<sub>2</sub> es seleccionado de un radical arilo, heteroarilo, arilalquilo o a heteroarilalquilo, en el que el anillo arilo contiene de 6 a 14 átomos de carbono, y el anillo heteroarilo contiene un sistema de anillo de 5 a 14 miembros con uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, y están opcionalmente sustituidos por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o diferentes.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que R<sub>2</sub> es un anillo arilo o un anillo heteroarilo seleccionado de fenilo, piridina, tiofeno o pirazole, opcionalmente sustituidos por uno o más radicales R<sub>3</sub> idénticos o diferentes.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que tanto X como Y son C=O.
7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 en el que X es C=S y Y es C=O.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R<sub>3</sub> es seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -alquilo C<sub>1-8</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, -O-alquilo C<sub>1-8</sub>, -O-cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, - haloalquilo C<sub>1-8</sub>, -(alquil C<sub>1-8</sub>)-heterocicloalquilo que contiene 3 a 12 átomos de anillo que tiene uno o dos heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, grupo arilo, grupo heteroarilo, o grupo -(alquil C<sub>1-4</sub>)-heteroarilo, en el que el anillo arilo contiene 6 a 14 átomos de carbono, y el anillo heteroarilo contiene un sistema de anillo de 5 a 14 miembros con uno a cuatro heteroátomos seleccionado cada uno independientemente de O, S y N; en el que cada uno de los grupos R<sub>3</sub> mencionados anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un grupo individual seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OH, -COOH, -CN, -NO<sub>2</sub>, halo,-NH<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X y Y son C=O, R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub>, el anillo P y el anillo Q son arilo o heteroarilo.
10. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en
- 2,4,6-tricloro-N'-[4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzoil]benzohidrazida,
- N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida,
- N'-(2-yodo-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida,
- N'-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida,
- N'-(2-fluoro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida,
- 2,4,6-tricloro-N'-[3-[2-(2-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)etnil]-4-metilbenzoil] benzohidrazida,
- N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-[2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)etnil]-4-metilbenzohidrazida,
- N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-3-[2-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)etnil]-4-metilbenzohidrazida,
- N'-(2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil] benzohidrazida,
- N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(quinoxalin-2-il)etnil]benzohidrazida,
- N'-(2,6-diclorobenzoil)-4-metil-3-[(imidazo(1,2-b)piridazin-3-il)etnil] benzohidrazida,
- N'-(2-cloro-6-metilbenzoil)-4-metil-3-[2-(6-fluoro-3-quinolil)etnil] benzohidrazida,
- N'-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-4-metil-3-[2-(3-quinolil)etnil]benzohidrazida, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.