

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 958**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
C07D 217/22	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 417/06	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 407/06	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 409/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2013 PCT/EP2013/053689**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO2013127729**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2013 E 13705799 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2819996**

54 Título: **6-Alquinil piridinas como miméticos de SMAC**

30 Prioridad:

27.02.2012 EP 12157199

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

27.06.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**REISER, ULRICH;
BADER, GERD;
SPEVAK, WALTER;
STEFFEN, ANDREAS y
PARKES, ALASTAIR L.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

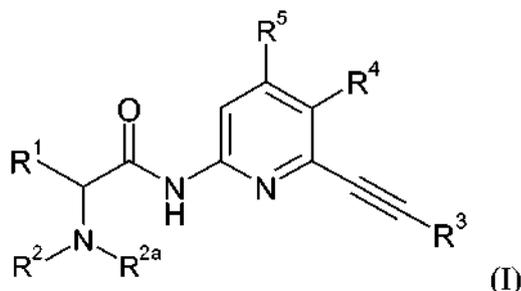
ES 2 619 958 T3

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

6-Alquinil piridinas como miméticos de SMAC

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



10 en la que los grupos R^1 a R^5 tienen los significados dados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva. Los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por proliferación celular excesiva o anómala, preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y sus usos como un medicamento. Los compuestos de la invención modulan la actividad de IAP.

15 Antecedentes de la invención

La apoptosis, una forma de muerte celular programada, por lo general se produce en el normal desarrollo y mantenimiento de tejidos sanos en organismos pluricelulares. Es un proceso complejo, que da como resultado la eliminación de células dañadas, enfermas o con desarrollo redundante, sin signos de inflamación o necrosis. Por lo tanto, la apoptosis se produce como una parte normal del desarrollo, el mantenimiento de la homeostasis celular normal, o como consecuencia de estímulos tales como quimioterapia y radiación.

20 Se sabe que la vía apoptótica intrínseca está desregulada en cáncer y síndromes linfoproliferativos, así como en trastornos autoinmunes como esclerosis múltiple y artritis reumatoide. Además, se han descrito alteraciones en la respuesta apoptótica del hospedador en el desarrollo o mantenimiento de infecciones virales y bacterianas. Las células cancerosas ganan la capacidad de superar o eludir la apoptosis y continúan con una proliferación inapropiada a pesar de fuertes señales proapoptóticas tales como hipoxia, citoquinas endógenas, tratamientos de radiación y quimioterapia. En las enfermedades autoinmunes, las células efectoras patógenas pueden volverse resistentes a las señales apoptóticas normales. La resistencia puede estar causada por numerosos mecanismos, incluyendo alteraciones en la maquinaria apoptótica debido a un aumento de la actividad de las vías antiapoptóticas o a la expresión de genes antiapoptóticos. Por lo tanto, los enfoques que reduzcan el umbral de inducción apoptótica en células cancerosas al superar los mecanismos de resistencia pueden ser de utilidad clínica significativa.

35 Las caspasas sirven como moléculas efectoras fundamentales en la señalización de la apoptosis. Las caspasas (cisteína que contiene proteasas específicas de aspartato) son proteasas fuertes y una vez activadas, hacen digestión de proteínas de células vitales desde dentro de la célula. Dado que las caspasas son proteasas altamente activas, es necesario un control estricto de esta familia de proteínas para prevenir la muerte celular prematura. En general, las caspasas se sintetizan como zimógenos en gran parte inactivos que requieren procesamiento proteolítico para su activación. Este procesamiento proteolítico es solo una de las formas en que se regulan las caspasas. El segundo mecanismo de regulación es a través de una familia de proteínas que se unen e inhiben las caspasas.

40 Una familia de moléculas que inhiben las caspasas son los Inhibidores de la Apoptosis (IAP) (Deveraux *et al.*, J Clin Immunol (1999), 19: 388-398). Los IAP se descubrieron originalmente en baculovirus por su capacidad para sustituir la función de la proteína P35, un gen antiapoptótico (Crook *et al.*, (1993) J Virology 67, 2168-2174). Los IAP humanos se caracterizan por la presencia de uno a tres dominios estructurales homólogos conocidos como dominios de repetición de IAP de baculovirus (BIR). Algunos miembros de la familia de IAP también contienen un dominio de dedos de cinc RING en el extremo C-terminal, con la capacidad de hacer que las proteínas diana sean ubicuas mediante su función de ligasa E3. Cada uno de los IAP humanos, XIAP, HIAP1 (también denominado cIAP2) e HIAP2 (cIAP1) tiene tres dominios BIR, y un dedo de cinc RING carboxi terminal. Otro IAP, NAIP, tiene tres dominios BIR (BIR1, BIR2 y BIR3), pero ningún dominio RING, mientras que Livin, TSIAP y MLIAP tienen un solo dominio BIR y un dominio RING. El inhibidor de la apoptosis relacionado con el cromosoma X (XIAP) es un ejemplo de un IAP, que puede inhibir la caspasa iniciadora, Caspasa-9, y las caspasas efectoras, Caspasa-3 y Caspasa-7, mediante unión directa. XIAP también puede inducir la degradación de caspasas a través de la ruta de proteasoma mediada por formación de ubicuidad a través de la actividad de ligasa E3 de un dominio de dedo de cinc RING. La inhibición de Caspasa-9 está mediada por los dominios BIR3 de XIAP, mientras que las caspasas efectoras son inhibidas por

unión al dominio de conector-BIR2. Los dominios BIR también median las interacciones de los IAP con factor asociado a receptor de factor de necrosis tumoral (TRAFs)-1 y -2, y con TAB1, proteínas adaptadoras que afectan a la señalización de supervivencia a través de la activación de NFkB. Por lo tanto, las proteínas IAP pueden funcionar como frenos directos en la cascada de apoptosis inhibiendo caspasas activas o redirigiendo la señalización celular a un modo pro-supervivencia. La survivina es otro miembro de la familia IAP de las proteínas antiapoptóticas. Se muestra que se conserva en función a través de la evolución dado que algunos homólogos de la proteína se encuentran tanto en vertebrados como en invertebrados.

Las células cancerosas y células implicadas en enfermedades autoinmunes pueden evitar la apoptosis mediante la sobreexpresión sostenida de uno o más miembros de la familia de proteínas IAP. Por ejemplo, se ha demostrado que la sobreexpresión de IAP es un pronóstico de resultados clínicos deficientes en múltiples cánceres y la disminución de la expresión de IAP a través de estrategias de ARNi sensibiliza células tumorales a una gran diversidad de daños apoptóticos incluyendo quimioterapia, radioterapia y ligandos de receptor de muerte. Para XIAP, esto se muestra en cánceres tan diversos como leucemia y cáncer de ovario. La expresión excesiva de cIAP1 y cIAP2 resultante de la frecuente amplificación cromosómica de la región 11q21-q23, que abarca ambos genes, se ha observado en una diversidad de neoplasias malignas, incluyendo meduloblastomas, carcinomas de células renales, glioblastomas y carcinomas gástricos.

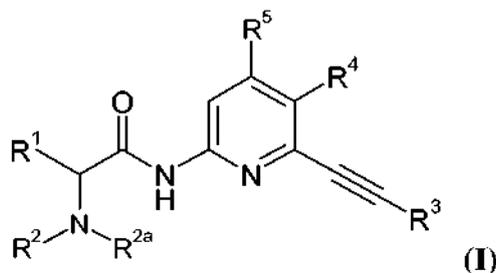
La interacción entre el dominio de repetición 3 de IAP de baculovirus (BIR3) de inhibidor de apoptosis relacionado con el cromosoma X (XIAP) y caspasa-9 es de interés terapéutico porque esta interacción se inhibe mediante los restos de siete aminoácidos NH₂-terminales del denominado "segundo activador de caspasa obtenido a partir de mitocondrias" (Smac de forma abreviada y en lo sucesivo en el presente documento), un antagonista de origen natural de los IAP. Se han generado miméticos de Smac de molécula pequeña que esperan tener eficacia en el cáncer mediante la reconstitución de la señalización apoptótica.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar miméticos de SMAC útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala, tal como cáncer.

El documento WO2008/073306 desvela miméticos de SMAC como antagonistas de los IAP para el tratamiento de cáncer.

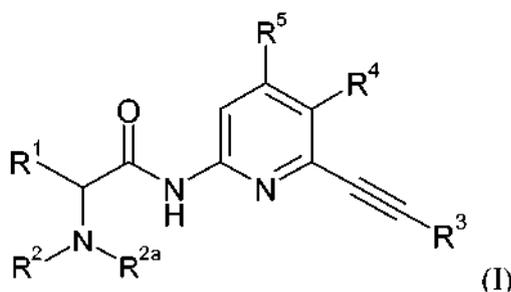
Descripción detallada de la invención

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



en la que R¹ a R⁵ son como se definen en la descripción y en las reivindicaciones. Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) actúan como miméticos de Smac. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar por ejemplo para el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por un aumento del umbral de la apoptosis debido a sobreexpresión de proteína IAP. Preferentemente, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de cáncer.

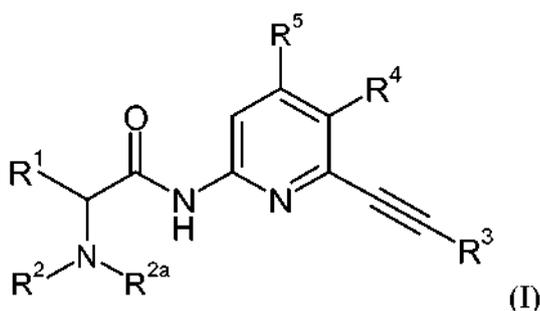
Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que

- R^1 es -H o -alquilo C_{1-5} ;
 R^2, R^{2a} se seleccionan independientemente entre -H o -alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con uno o más -F;
 R^3 se selecciona entre -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^6 , seleccionados independientemente; o R^3 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{4-7} , -cicloalqueno C_{4-7} , o sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{6a} , seleccionados independientemente;
 R^6 se selecciona entre -CN, halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{12} , heteroarilo de 5-6 miembros, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} ; o R^6 es fenilo, que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con -O-alquilo C_{1-3} .
 R^{6a} se selecciona entre =O, -CN, halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{12} , heteroarilo de 5-6 miembros, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} ; o R^{6a} es fenilo, fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con -O-alquilo C_{1-3} ;
 R^{12} se selecciona entre -NH₂, -NH-alquilo C_{1-3} , heterociclilo de 5-7 miembros, u -O-alquilo C_{1-3} , grupos -alquilo C_{1-3} que pueden estar opcionalmente sustituidos con un heterociclilo de 5-7 miembros;
 R^4 se selecciona entre -H, -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, estando cada uno de estos grupos opcional e independientemente sustituido con uno o más R^7 , seleccionados independientemente, o R^4 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, -cicloalquilo C_{5-7} , pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{7a} , seleccionados independientemente, o R^4 se selecciona entre -N(R^8, R^9) en el que
 R^8, R^9 se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{10} -S(O)₂- R^{11} , R^{10}, R^{11} se seleccionan independientemente entre heterociclilo de 5-7 miembros, -cicloalquilo C_{5-7} , -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros;
 R^7 se selecciona entre -CN, halógeno, -CF₃, -NO₂, -alquilo C_{1-3} , -S-alquilo C_{1-3} , -NH-alquilo C_{1-3} , -N(alquilo C_{1-3})₂, -NHC(O)-alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{13} , -O-alquilo C_{1-3} , heteroarilo de 5-14 miembros, -O-fenilo, -CH₂-fenilo, fenilo, grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, o heterociclilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 5-6 miembros que 5 puede estar opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} ;
 R^{7a} se selecciona entre =O, -CN, halógeno, -CF₃, -NO₂, -alquilo C_{1-3} , -S-alquilo C_{1-3} , -NH-alquilo C_{1-3} , -N(alquilo C_{1-3})₂, -NHC(O)-alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{13} , -O-alquilo C_{1-3} , heteroarilo de 5-14 miembros, -O-fenilo, -CH₂-fenilo, fenilo, grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, o heterociclilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 5-6 miembros que 5 puede estar opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} ; en el que
 R^{13} se selecciona entre -OH, -NH₂, -NH-alquilo C_{1-3} , -alquilo C_{1-3} ;
 R^5 se selecciona entre -H, halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , grupos -alquilo C_{1-3} que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno;
o R^4 y R^5 tomados en conjunto forman un -arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-14 miembros, y en la que los compuestos de fórmula (I) pueden estar opcionalmente presentes en forma de sales.

En una realización preferente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I),



en la que

- R^1 es -H o -alquilo C_{1-5} ;
 R^2, R^{2a} se seleccionan independientemente entre -H o -alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con uno o más -F;
 R^3 se selecciona entre -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^6 , seleccionados independientemente; o R^3 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{4-7} , -cicloalqueno C_{4-7} , o sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{6a} , seleccionados independientemente;
 R^6 se selecciona entre -CN, halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{12} , heteroarilo de 5-6 miembros, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} ; o R^6 es fenilo, fenilo que

puede estar opcionalmente sustituido con -O-alkilo C₁₋₃

R^{6a} se selecciona entre =O, -CN, halógeno, -alkilo C₁₋₃, -O-alkilo C₁₋₃, -C(O)-R¹², heteroarilo de 5-6 miembros, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con -alkilo C₁₋₃; o R^{6a} es fenilo, fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con -O-alkilo C₁₋₃;

R¹² se selecciona entre -NH₂, -NH-alkilo C₁₋₃, heterociclilo no aromático de 5-7 miembros, u -O-alkilo C₁₋₃, grupos -alkilo C₁₋₃ que pueden estar opcionalmente sustituidos con un heterociclilo no aromático de 5-7 miembros;

R⁴ se selecciona entre -H, -arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, estando cada uno de estos grupos opcional e independientemente sustituido con uno o más R⁷, seleccionados independientemente, o R⁴ se selecciona entre alkilo C₁₋₆, sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, -cicloalkilo C₅₋₇, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{7a}, seleccionados independientemente, o R⁴ se selecciona entre -N(R⁸, R⁹) en el que

R⁸, R⁹ se seleccionan independientemente entre H, -alkilo C₁₋₃, -C(O)-R¹⁰ -S(O)₂-R¹¹

R¹⁰, R¹¹ se seleccionan independientemente entre heterociclilo no aromático de 5-7 miembros, -cicloalkilo C₅₋₇, -arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros;

R⁷ se selecciona entre -CN, halógeno, -CF₃, -NO₂, -alkilo C₁₋₃, -S-alkilo C₁₋₃, -NH-alkilo C₁₋₃, -N(alkilo C₁₋₃)₂, -NHC(O)-alkilo C₁₋₃, -C(O)-R¹³, -O-alkilo C₁₋₃, heteroarilo de 5-14 miembros, -O-fenilo, -CH₂-fenilo, fenilo, pudiendo cada uno de estos grupos fenilo estar opcionalmente sustituido con halógeno, o heterociclilo no aromático de 5-6 miembros, heterociclilo no aromático de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con -alkilo C₁₋₃;

R^{7a} se selecciona entre =O, -CN, halógeno, -CF₃, -NO₂, -alkilo C₁₋₃, -S-alkilo C₁₋₃, -NH-alkilo C₁₋₃, -N(alkilo C₁₋₃)₂, -NHC(O)-alkilo C₁₋₃, -C(O)-R¹³, -O-alkilo C₁₋₃, heteroarilo de 5-14 miembros, -O-fenilo, -CH₂-fenilo, fenilo, pudiendo cada uno de estos grupos fenilo estar opcionalmente sustituido con halógeno, o heterociclilo no aromático de 5-6 miembros, heterociclilo no aromático de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con -alkilo C₁₋₃; en el que

R¹³ se selecciona entre -OH, -NH₂, -NH-alkilo C₁₋₃, -alkilo C₁₋₃;

R⁵ se selecciona entre -H, halógeno, -alkilo C₁₋₃, -O-alkilo C₁₋₃, grupos -alkilo C₁₋₃ que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más halógeno;

o R⁴ y R⁵ tomados en conjunto forman un -arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-14 miembros, y en la que los compuestos de fórmula (I) pueden estar opcionalmente presentes en forma de sales.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ se selecciona entre -CH₃, -CH₂-CH₃.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² y R^{2a} se seleccionan independientemente entre -H, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH-(CH₃)₂, -(CH₂)₂-CH₃.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ se selecciona entre -H, -Cl, -F, -CF₃, -OCH₃, -CH₃.

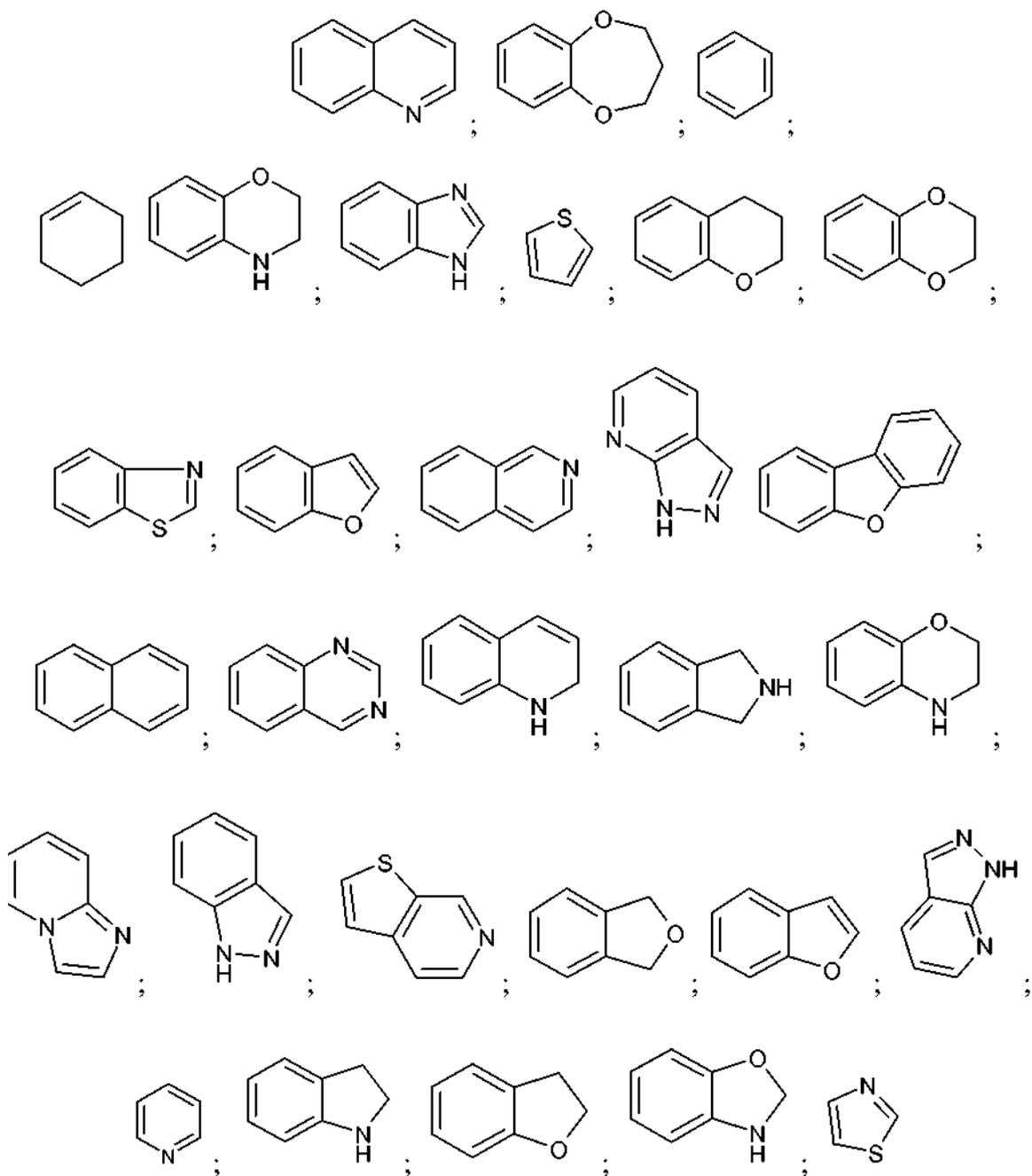
En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ se selecciona entre -arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, -CH₂-fenilo, -cicloalqueno C₅₋₇, sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R⁶, seleccionados independientemente o R^{6a} como se define en las reivindicaciones y en la descripción.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ se selecciona entre -arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R⁶, seleccionados independientemente, o R³ se selecciona entre -cicloalqueno C₅₋₇, sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{6a}, seleccionados independientemente, o R³ es -CH₂-fenilo, fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con -O-alkilo C₁₋₃, y en la que R⁶ y R^{6a} son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ se selecciona entre -arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, grupos que pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R⁶, seleccionados independientemente o R^{6a} como se define en las reivindicaciones y en la descripción.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ se selecciona entre -arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R⁶, seleccionados independientemente, o R³ se selecciona entre sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, grupos que pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{6a}, seleccionados independientemente, en la que R⁶ y R^{6a} son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ se selecciona entre -CH₂-fenilo,



5 estando cada uno de los grupos está opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones y en la descripción.

10 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ se selecciona entre -H, -alquilo C₁₋₆, -arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, -cicloalquilo C₅₋₇, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R⁷, seleccionados independientemente o R^{7a} como se define en la reivindicación 1, o R⁴ se selecciona entre -N(R⁸,R⁹), en el que R⁸ y R⁹ son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción.

15 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ se selecciona entre -H, -arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R⁷, seleccionados independientemente, o R⁴ se selecciona entre -alquilo C₁₋₆, sistema de anillos aromático de 5-14 miembros y que -cicloalquilo C₅₋₇, pudiendo cada uno de estos

grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{7a} , seleccionados independientemente, o R^4 se selecciona entre $-N(R^8, R^9)$, en el que R^7 , R^{7a} , R^8 y R^9 son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción.

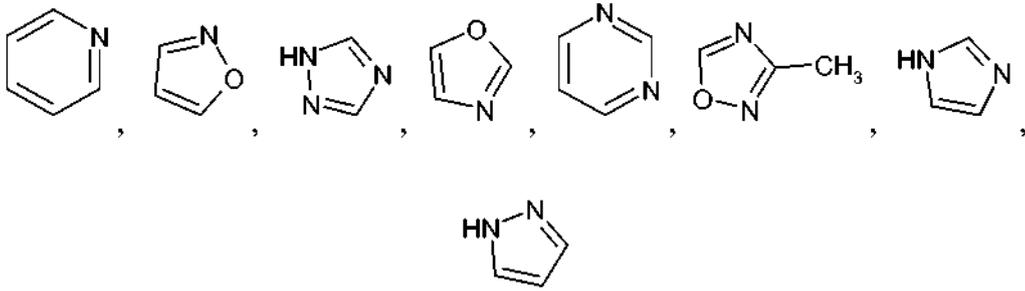
5 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 se selecciona entre -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, -cicloalquilo C_{5-7} , pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^7 , seleccionados independientemente o R^{7a} son como se definen en la descripción en las reivindicaciones, o R^4 se selecciona entre -
10 $N(R^8, R^9)$, en el que R^8 y R^9 son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción.

10 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 se selecciona entre -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^7 , seleccionados independientemente, o R^4 se selecciona entre sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, -cicloalquilo C_{5-7} , pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e
15 independientemente sustituido con uno o más R^{7a} , seleccionados independientemente o R^4 se selecciona entre - $N(R^8, R^9)$, en el que R^7 , R^{7a} , R^8 y R^9 son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción.

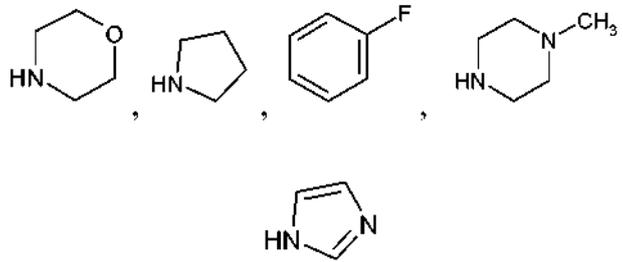
20 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 se selecciona entre -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^7 , seleccionados independientemente o R^{7a} como se define en las reivindicaciones y en la descripción.

25 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 se selecciona entre -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^7 , seleccionados independientemente, o R^4 es sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de los grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{7a} , seleccionados independientemente, en la que R^7 y R^{7a} son como se definen en las reivindicaciones y en la descripción.

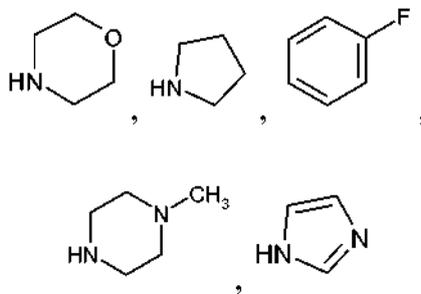
30 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 se selecciona entre -H, -alquilo C_{1-3} , $-CH_2$ -fenilo, $-N(CH_3)-SO_2$ -fenilo, $-N(CH_3)CO-R^{10}$; $-NH-CO-R^{10}$ en los que R^{10} se selecciona independientemente entre morfolin, ciclopentilo, fenilo, o R^4 se selecciona entre



5 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^7 se selecciona entre -CN, -F, -Cl, -CF₃, -NO₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂(CH₃)₂, -S-CH₃, NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-CH₃, -NHC(O)CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, piridilo, fenilo, -O-Fenilo, -CH₂-fenilo,

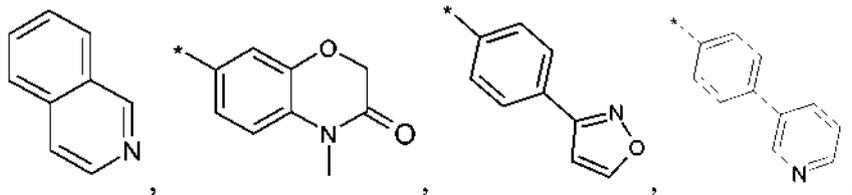


10 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{7a} se selecciona entre =O, -CN, -F, -Cl, -CF₃, -NO₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂(CH₃)₂, -S-CH₃, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-CH₃, -NHC(O)CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, piridilo, fenilo, -O-Fenilo, -CH₂-fenilo,

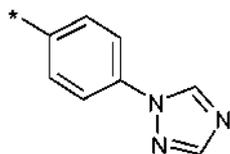


15 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 y R^5 tomados en conjunto forman un fenilo.

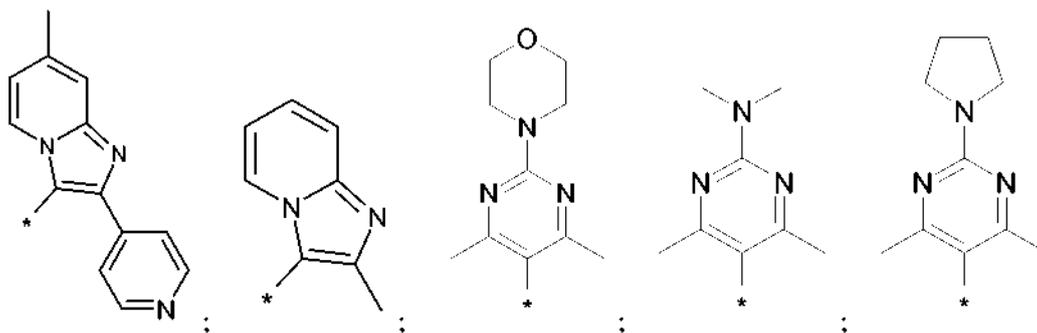
En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 se selecciona entre



20 y



En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ se selecciona entre



5

En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones como se ha desvelado anteriormente para su uso en el tratamiento de cáncer.

10 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones como se ha desvelado anteriormente - o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - como medicamentos.

15 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones como se ha desvelado anteriormente - o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, infecciones, inflamaciones y enfermedades autoinmunes.

20 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones como se ha desvelado anteriormente - o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, preferentemente de carcinomas de la mama, próstata, cerebro u ovario, carcinomas bronquiales de células no microcíticas (NSCLC), melanomas y leucemias linfáticas crónicas (CLL).

25 En otro aspecto la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones como se ha desvelado anteriormente - o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - para su uso en el tratamiento y/o prevención de carcinomas de la mama, próstata, cerebro u ovario, carcinomas bronquiales de células no microcíticas (NSCLC), melanomas y leucemias linfáticas crónicas (CLL).

30 También se describe un método para el tratamiento y/o prevención de cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de general formula (I) o de una cualquiera de las realizaciones como se ha desvelado anteriormente - o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - a un ser humano.

35 También se describe un método para el tratamiento y/o prevención de carcinoma de la mama, próstata, cerebro u ovario, carcinomas bronquiales de células no microcíticas (NSCLC), melanomas y leucemias linfáticas crónicas (CLL) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de general formula (I) o de una cualquiera de las realizaciones como se ha desvelado anteriormente - o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - un ser humano.

40 En otro aspecto la invención se refiere a una preparación farmacéutica que contiene, como sustancia activa, uno o más compuestos de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones como se ha desvelado anteriormente - o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - opcionalmente en combinación con excipientes y/o vehículos convencionales.

45 En otro aspecto la invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) o de una cualquiera de las realizaciones como se ha desvelado anteriormente - o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - y al menos otra sustancia activa citostática o citotóxica, diferente de la fórmula (I).

Definiciones

Los términos que no se definen de forma específica en el presente documento tienen los significados que son evidentes para el experto en la materia a la vista de la divulgación general y el contexto en su conjunto.

5 Como se usa en el presente documento, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique de otro:

10 En los grupos, radicales, o restos que se definen a continuación, a menudo el número de átomos de carbono se especifica precediendo al grupo, por ejemplo, -alquilo C₁₋₅ se refiere a un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, es un grupo que se menciona en primer lugar es el punto de unión del radical, por ejemplo el sustituyente -alquil C₁₋₅-cicloalquilo C₃₋₁₀, se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ que está unido a un alquilo C₁₋₅, el último de los cuales está unido a la estructura de núcleo o al grupo al que se une el sustituyente.

15 La indicación del número de miembros en los grupos que contienen uno o más heteroátomo(s) (heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo) se refiere al número atómico total de todos los miembros del anillo o miembros de la cadena o el total de todos los miembros del anillo y la cadena.

20 La persona experta en la materia observará que los grupos sustituyentes que contienen un átomo de nitrógeno también se pueden indicar como amina o amino. De forma análoga, los grupos que contienen átomo de oxígeno también se pueden indicar con -oxi, como por ejemplo alcoxi. Los grupos que contienen -C(O)- también se pueden indicar como carboxi; los grupos que contienen -NC(O)- también se pueden indicar como amida; los grupos que contienen -NC(O)N- también se pueden indicar como urea; los grupos que contienen -NS(O)₂- también se pueden indicar como sulfonamida.

25 Alquilo representa cadenas de hidrocarburo saturado, monovalente, que puede estar presente en forma tanto lineal como ramificada. Si un alquilo está sustituido, la sustitución se puede producir independientemente entre sí, mediante mono- o polisustitución en cada caso, en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno.

30 El término "alquilo C₁₋₅" incluye por ejemplo metilo (Me; -CH₃), etilo (Et; -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-propilo; *n*-Pr; -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr; *iso*-propilo; -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-butilo; *n*-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*iso*-butilo; *i*-Bu; -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*sec*-butilo; *sec*-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*terc*-butilo; *t*-Bu; -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (*iso*-pentilo; -CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 2,2-dimetil-1-propilo (*neo*-pentilo; -CH₂C(CH₃)₃), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃).

40 Con los términos propilo, butilo, pentilo, etc., sin ninguna definición adicional, se hace referencia a grupos hidrocarburo saturado con el correspondiente número de átomos de carbono, en los que están incluidas todas las formas isoméricas.

La definición de alquilo mencionado anteriormente también se aplica si alquilo es una parte de otro grupo tal como por ejemplo C_{x-y}-alquilamino o C_{x-y}-alquiloxi o C_{x-y}-alcoxi, en los que C_{x-y}-alquiloxi y C_{x-y}-alcoxi indican el mismo grupo.

45 El término alquileno también se puede obtener a partir de alquilo. Alquileno es bivalente, a diferencia de alquilo, y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se produce retirando un átomo de hidrógeno en un alquilo. Algunos grupos correspondientes son por ejemplo -CH₃ y -CH₂, -CH₂CH₃ y -CH₂CH₂ o >CHCH₃ etc.

50 El término "alquileno C₁₋₄" incluye por ejemplo -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)-. Otros ejemplos de alquileno son metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, etc.

55 Con los términos genéricos propileno, butileno, pentileno, hexileno, etc., sin ninguna definición adicional, se hace referencia a todas las formas isoméricas que se puedan imaginar con el correspondiente número de átomos de carbono, es decir, propileno incluye 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno. La definición para alquileno mencionada anteriormente también se aplica si alquileno es parte de otro grupo tal como por ejemplo en HO-C_{x-y}-alquilenamino o H₂N-C_{x-y}-alquilenoxi.

60 A diferencia de alquilo, alquenilo consiste en al menos dos átomos de carbono, en el que al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí mediante un doble enlace C-C. Si en un alquilo como se ha definido anteriormente en el presente documento que tenga al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se retiran formalmente y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se forma el correspondiente alquenilo.

Algunos ejemplos de alqueno son vinilo (etenilo), prop-1-enilo, alilo (prop-2-enilo), isopropenilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metil-prop-2-enilo, 2-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metilidenopropilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo, 3-metil-but-3-enilo, 3-metil-but-2-enilo, 3-metil-but-1-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetil-but-3-enilo, 2,3-dimetil-but-2-enilo, 2-metiliden-3-metilbutilo, 2,3-dimetil-but-1-enilo, hexa-1,3-dienilo, hexa-1,4-dienilo, penta-1,4-dienilo, penta-1,3-dienilo, buta-1,3-dienilo, 2,3-dimetilbuta-1,3-dieno, etc.

Con los términos genéricos propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, etc., sin ninguna definición adicional, se hace referencia a todas las formas isoméricas que se puedan imaginar con el correspondiente número de átomos de carbono, es decir, propenilo incluye prop-1-enilo y prop-2-enilo, butenilo incluye but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 1-metil-prop-1-enilo, 1-metil-prop-2-enilo, etc.

El alqueno puede estar opcionalmente presente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto al doble enlace(s).

La definición mencionada anteriormente para alqueno también se aplica cuando el alqueno es parte de otro grupo tal como por ejemplo en C_{x-y} -alquencilamino o C_{x-y} -alquenciloxi.

A diferencia de alqueno, alquencileno consiste en al menos dos átomos de carbono, en el que al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí mediante un doble enlace C-C. Si en un alquencileno como se ha definido anteriormente en el presente documento que tenga al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se retiran formalmente y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se forma el correspondiente alquencileno.

Algunos ejemplos de alquencileno son etenileno, propenileno, 1-metiletlenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno, 1,2-dimetiletlenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno, hexenileno, etc.

Con los términos genéricos propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, etc., sin ninguna definición adicional, se hace referencia a todas las formas isoméricas que se puedan imaginar con el correspondiente número de átomos de carbono, es decir propenileno incluye 1-metiletlenileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 2-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno y 1,2-dimetiletlenileno.

El alquencileno puede estar opcionalmente presente en la orientación *cis* o *trans* o *E* o *Z* con respecto al doble enlace(s).

La definición mencionada anteriormente para alquencileno también se aplica cuando el alquencileno es una parte de otro grupo tal como por ejemplo en $HO-C_{x-y}$ -alquencilenamino o H_2N-C_{x-y} -alquencilenoxi.

A diferencia de alquilo, alquencilo consiste en al menos dos átomos de carbono, en el que al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí mediante un triple enlace C-C. Si en un alquencilo como se ha definido anteriormente en el presente documento que tenga al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se retiran formalmente y las valencias libres se saturan para formar dos enlaces adicionales, se forma el correspondiente alquencilo.

Algunos ejemplos de alquencilo son etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-2-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, 3-metil-but-1-inilo.

Con los términos genéricos propinilo, butinilo, pentinilo, etc., sin ninguna definición adicional, se hace referencia a todas las formas isoméricas que se puedan imaginar con el correspondiente número de átomos de carbono, es decir propinilo incluye prop-1-inilo y prop-2-inilo, butinilo incluye but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-1-inilo, 1-metil-prop-2-inilo.

Si una cadena de hidrocarburo porta tanto al menos un doble enlace como también al menos un triple enlace, por definición pertenece al subgrupo de alquencilo.

La definición mencionada anteriormente para alquencilo también se aplica si alquencilo es parte de otro grupo, como en C_{x-y} -alquencilamino o C_{x-y} -alquencilenoxi, por ejemplo.

A diferencia de alqueno, alquencileno consiste en al menos dos átomos de carbono, en el que al menos dos átomos de carbono adyacentes están unidos entre sí mediante un triple enlace C-C. Si en un alquencileno como se ha definido anteriormente en el presente documento que tenga al menos dos átomos de carbono, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se retiran formalmente y las valencias libres se saturan para formar dos enlaces adicionales, se forma el correspondiente alquencileno.

Algunos ejemplos de alquinielino son etinielino, propinielino, 1-metiletilinielino, butinielino, 1-metilpropinielino, 1,1-dimetiletilinielino, 1,2-dimetiletilinielino, pentinielino, 1,1-dimetilpropinielino, 2,2-dimetilpropinielino, 1,2-dimetilpropinielino, 1,3-dimetilpropinielino, hexinielino, etc.

- 5 Con los términos genéricos propinielino, butinielino, pentinielino, etc., sin ninguna definición adicional, se hace referencia a todas las formas isoméricas que se puedan imaginar con el correspondiente número de átomos de carbono, es decir propinielino incluye 1-metil-etinielino y butinielino incluye 1-metilpropinielino, 2-metilpropinielino, 1,1-dimetiletilinielino y 1,2-dimetiletilinielino.
- 10 La definición mencionada anteriormente para alquinielino también se aplica si alquinielino es parte de otro grupo, como en HO-C_{x-y}-alquinielaminio o H₂N-C_{x-y}-alquinielinoxi, por ejemplo.

Por heteroátomos se hace referencia a átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

- 15 Haloalquilo (haloalqueniolo, haloalquiniolo) se obtiene a partir del alquilo definido anteriormente (alqueniolo, alquiniolo) por sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de la cadena de hidrocarburo independientemente entre sí con átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Si un haloalquilo (haloalqueniolo, haloalquiniolo) se va a sustituir adicionalmente, las sustituciones se pueden producir independientemente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno.

- 20 Algunos ejemplos de haloalquilo (haloalqueniolo, haloalquiniolo) son -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF=CF₂, -CCl=CH₂, -CBr=CH₂, -Cl=CH₂, -C=C-CF₃, -CHFCH₂CH₃, -CHFCH₂CF₃, etc.

- 25 A partir del haloalquilo definido previamente (haloalqueniolo, haloalquiniolo) también se obtienen los términos haloalquilenio (haloalqueniolenio, haloalquiniolenio). Haloalquilenio (haloalqueniolo, haloalquiniolo), a diferencia de haloalquilo, es bivalente y requiere de dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se forma por retirada de un átomo de hidrógeno de un haloalquilo. Algunos grupos correspondientes son por ejemplo -CH₂F y -CHF-, -CHFCH₂F y -CHFCHF- o >CFCH₂F, etc.

- 30 Las definiciones mencionadas anteriormente también se aplican si los correspondientes grupos halógeno son parte de otro grupo.

Halógeno se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo.

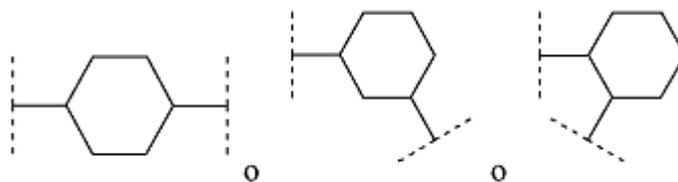
- 35 Cicloalquilo se forma a partir de los subgrupos de anillos de hidrocarburo monocíclico, anillos de hidrocarburo bicíclico y anillos de espiro-hidrocarburo. Los sistemas están saturados. En los anillos de hidrocarburo bicíclico, 2 anillos se unen entre sí de modo que tengan al menos dos átomos de carbono unidos en conjunto. Los anillos de espiro-hidrocarburo, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a los dos anillos en conjunto. Si un cicloalquilo se va a sustituir, las sustituciones se pueden producir independientemente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno. Cicloalquilo por sí mismo también se puede unir como un sustituyente a la molécula a través de cada posición adecuada del sistema de anillos.

- 45 Algunos ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[4.3.0]nonilo (octahidroindenilo), biciclo[4.4.0]decilo (decahidronaftaleno), biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo), biciclo[4.1.0]heptilo (norcaranilo), biciclo[3.1.1]heptilo (pinanilo), espiro[2,5]octilo, espiro[3,3]heptilo, etc.

- 50 La definición mencionada anteriormente para cicloalquilo también se aplica si el cicloalquilo es parte de otro grupo como en C_{x-y}-cicloalquilamino o C_{x-y}-cicloalquiloxi, por ejemplo.

Si la valencia libre de un cicloalquilo está saturada, entonces se obtiene un grupo alicíclico.

- 55 Por lo tanto, el término cicloalquilenio se puede obtener a partir del cicloalquilo definido previamente. El cicloalquilenio, a diferencia de cicloalquilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene por retirada de un átomo de hidrógeno a partir de un cicloalquilo. Algunos grupos correspondientes son por ejemplo ciclohexilo y



(ciclohexileno).

- 5 La definición mencionada anteriormente para cicloalquileno también se aplica si el cicloalquileno es del grupo como en HO-C_{x-y}-cicloalquilenamino o H₂N-C_{x-y}-cicloalquilenoxi, por ejemplo.

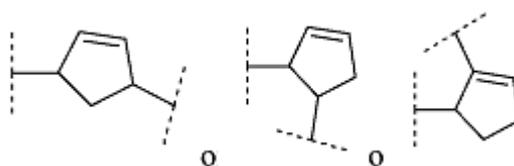
10 Cicloalquenilo también está formado por los subgrupos de anillos de hidrocarburo monocíclico, anillos de hidrocarburo bicíclico y anillos de espiro-hidrocarburo. Sin embargo, los sistemas están insaturados, es decir, existe al menos un doble enlace C-C pero ningún sistema aromático. Si en un cicloalquilo, se ha definido anteriormente en el presente documento, dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono cíclicos adyacentes se retiran formalmente y las valencias libres se saturan para formar un segundo enlace, se obtiene el correspondiente cicloalquenilo. Si se va a sustituir un cicloalquenilo, las sustituciones se pueden producir independientemente entre sí, en forma de mono- o poli sustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno. El cicloalquenilo por sí mismo se puede unir como un sustituyente a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

20 Algunos ejemplos de cicloalquenilo son cicloprop-1-enilo, cicloprop-2-enilo, ciclobut-1-enilo, ciclobut-2-enilo, ciclopent-1-enilo, ciclopent-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclohex-1-enilo, ciclohex-2-enilo, ciclohex-3-enilo, ciclohept-1-enilo, ciclohept-2-enilo, ciclohept-3-enilo, ciclohept-4-enilo, ciclobuta-1,3-dienilo, ciclopenta-1,4-dienilo, ciclopenta-1,3-dienilo, ciclopenta-2,4-dienilo, ciclohexa-1,3-dienilo, ciclohexa-1,5-dienilo, ciclohexa-2,4-dienilo, ciclohexa-1,4-dienilo, ciclohexa-2,5-dienilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dienilo (norborna-2,5-dienilo), biciclo[2.2.1]hept-2-enilo (norbornenilo), espiro[4,5]dec-2-eno, etc.

- 25 La definición mencionada anteriormente para cicloalquenilo también se aplica cuando el cicloalquenilo es parte de otro grupo como en C_{x-y}-cicloalquenilamino o C_{x-y}-cicloalqueniloxi, por ejemplo.

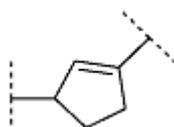
Si la valencia libre de un cicloalquenilo está saturada, entonces se obtiene un grupo alicíclico insaturado.

- 30 Por lo tanto, el término cicloalquenileno se puede obtener a partir del cicloalquenilo definido previamente. El cicloalquenileno, a diferencia de cicloalquenilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene retirando un átomo de hidrógeno de un cicloalquenilo. Los grupos correspondientes son por ejemplo ciclopentenilo y



35

o



40

(ciclopentenileno), etc.

- 45 La definición mencionada anteriormente para cicloalquenileno también se aplica cuando el cicloalquenileno es parte de otro grupo como en HO-C_{x-y}-cicloalquenilbenamino o H₂N-C_{x-y}-cicloalquenilenoxi, por ejemplo.

Arilo representa un grupo a mono-, bi- o tricíclico con al menos un carbociclo aromático. Preferentemente representa un grupo monocíclico con seis átomos de carbono (fenilo) o un grupo bicíclico con nueve o diez átomos de carbono (anillos de dos a seis miembros o anillo de uno a seis miembros con un anillo de cinco miembros), en el que el segundo anillo también puede ser aromático o, sin embargo, también puede estar saturado o parcialmente saturado.

Si se va a sustituir un arilo, las sustituciones se pueden producir independientemente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono que portan hidrógeno. El propio arilo se puede unir como un sustituyente a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos.

- 5 Algunos ejemplos de arilo son fenilo, naftilo, indanilo (2,3-dihidroindenilo), indenilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo (1,2,3,4-tetrahidronaftilo, tetralinilo), dihidronaftilo (1,2- dihidronaftilo), fluorenilo, etc.

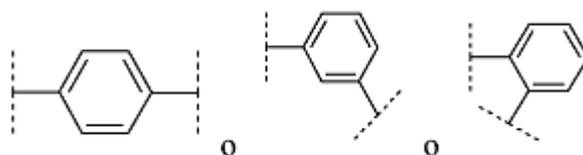
La definición de arilo mencionado anteriormente también se aplica cuando el arilo es parte de otro grupo como en arilamino o ariloxi, por ejemplo.

10

Si la valencia libre de un arilo está saturada, entonces se obtiene un grupo aromático.

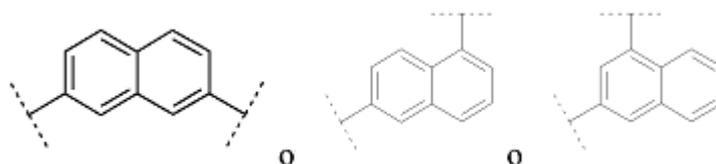
El término arileno también se puede obtener a partir del arilo definido anteriormente. El arileno, a diferencia de arilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se forma retirando un átomo de hidrógeno de un arilo. Los grupos correspondientes son por ejemplo fenilo y

15



(*o*, *m*, *p*-fenileno), naftilo y

20



etc.

- 25 La definición mencionada anteriormente para arileno también se aplica cuando el arileno es parte de otro grupo como en HO-arilenamino o H₂N-arileno por ejemplo.

Heterociclilo representa sistemas de anillos, que se obtienen a partir del cicloalquilo, cicloalqueno y arilo definidos anteriormente sustituyendo uno o más de los grupos -CH₂- independientemente entre sí en los anillos de hidrocarburo por los grupos -O-, -S- o -NH- o sustituyendo uno o más de los grupos =CH- por el grupo =N-, en el que puede estar presente un total de no más de cinco heteroátomos, al menos un átomo de carbono puede estar presente entre dos átomos de oxígeno y entre dos átomos de azufre o entre un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y el anillo como un conjunto puede tener estabilidad química. Los heteroátomo pueden estar opcionalmente presentes en todas las posibles etapas de oxidación (azufre → sulfóxido -SO, sulfona -SO₂-; nitrógeno → *N*-óxido). Los heterociclilos preferentes son heterociclilo no aromático.

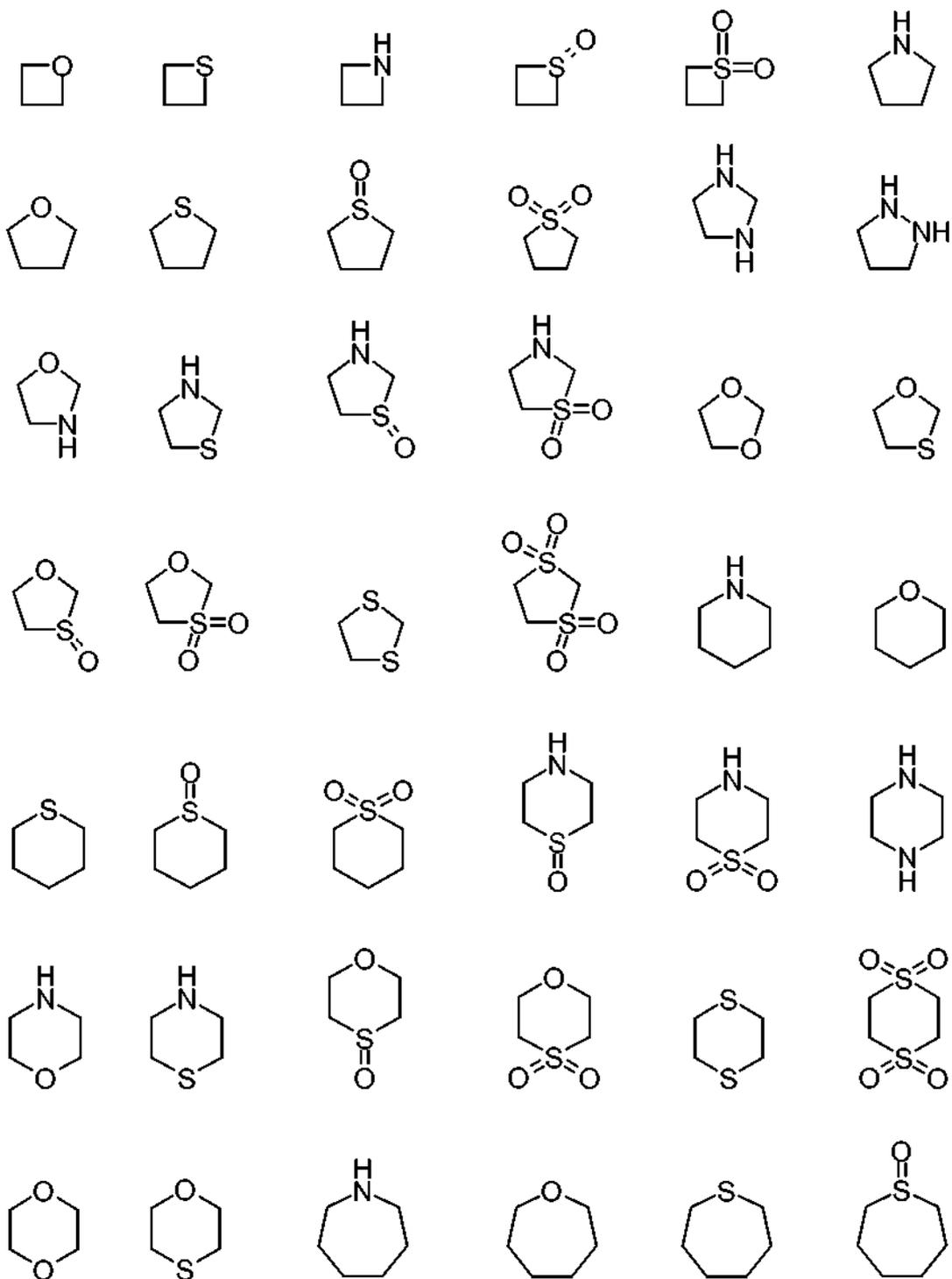
35

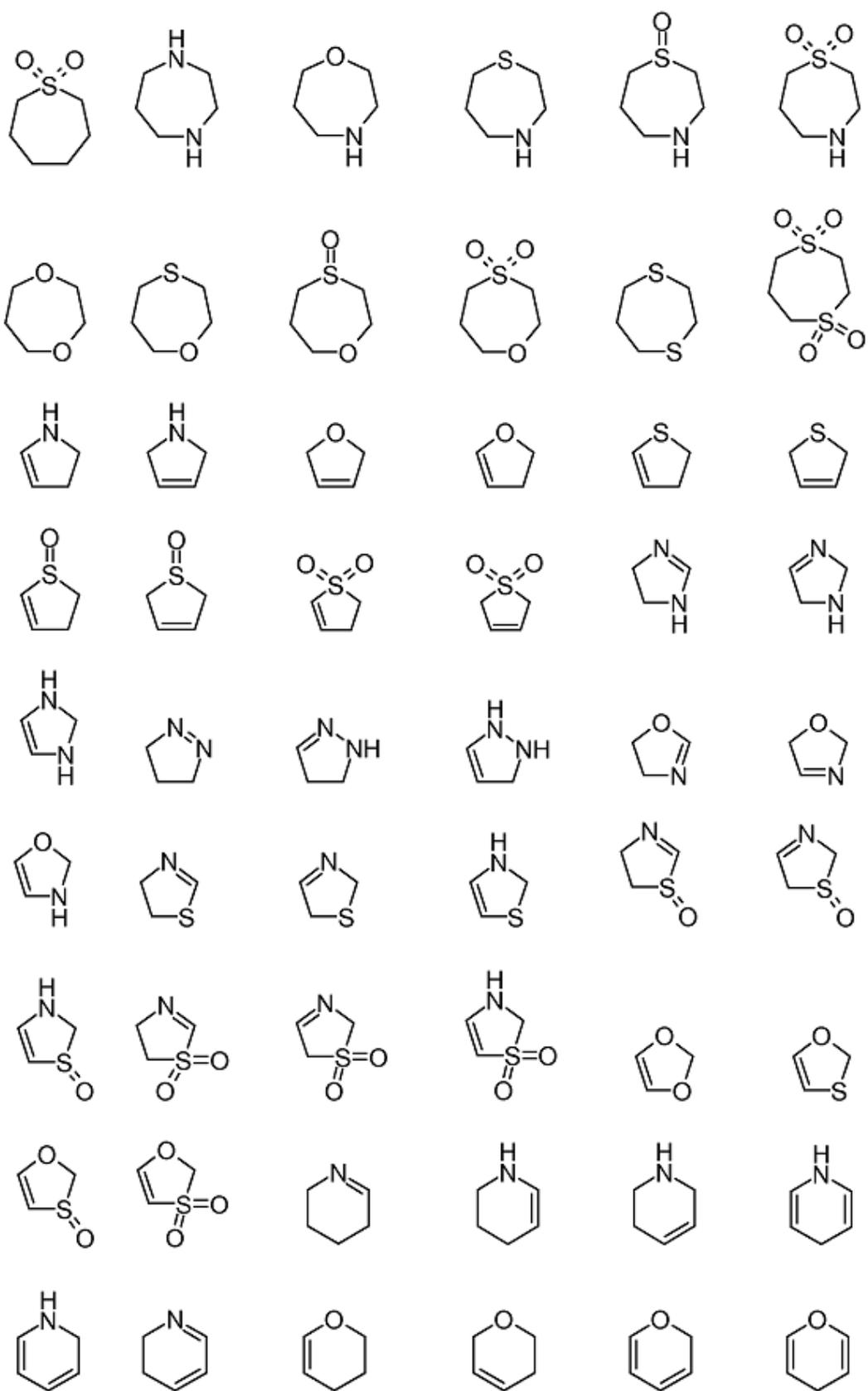
Un resultado directo de la derivación de cicloalquilo, cicloalqueno y arilo es que el heterociclilo se forma a partir de los subgrupos de heteroanillos monocíclicos, heteroanillos bicíclicos, heteroanillos tricíclicos y espiro-heteroanillos, que pueden estar presentes en forma saturada o in saturada. Por insaturado se hace referencia a que existe al menos un doble enlace en el sistema de anillos en cuestión, pero no se forma ningún sistema heteroaromático. En los heteroanillos bicíclicos, dos anillos se unen en conjunto de modo que tengan al menos dos (hetero)átomos en común. En espiro-heteroanillos, un átomo de carbono (espiroátomo) pertenece a dos anillos juntos. Si un heterociclilo está sustituido, las sustituciones se pueden producir independientemente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que portan hidrógeno. El propio heterociclilo se puede unir como un sustituyente a la molécula a través de cada posición adecuada del sistema de anillos. Cuando el heterociclilo tiene un átomo de nitrógeno, la posición preferente para unir el heterociclilo a la molécula es el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de heterociclilo son tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxiranilo, aziridinilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, homotiomorfolinilo, *S*-óxido de tiomorfolinilo, *S,S*-dióxido de tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, [1,4]-oxazepanilo, tetrahidrotienilo, *S,S*-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, *S*-óxido de tetrahidrotienilo, *S,S*-dióxido de tetrahidrotienilo, *S*-óxido de homotiomorfolinilo, 2,3-dihidroazet, 2*H*-pirrolilo, 4*H*-piranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-azabicyclo[5.1.0]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octilo, 2,5-diaza-bicyclo-[2.2.1]heptilo,

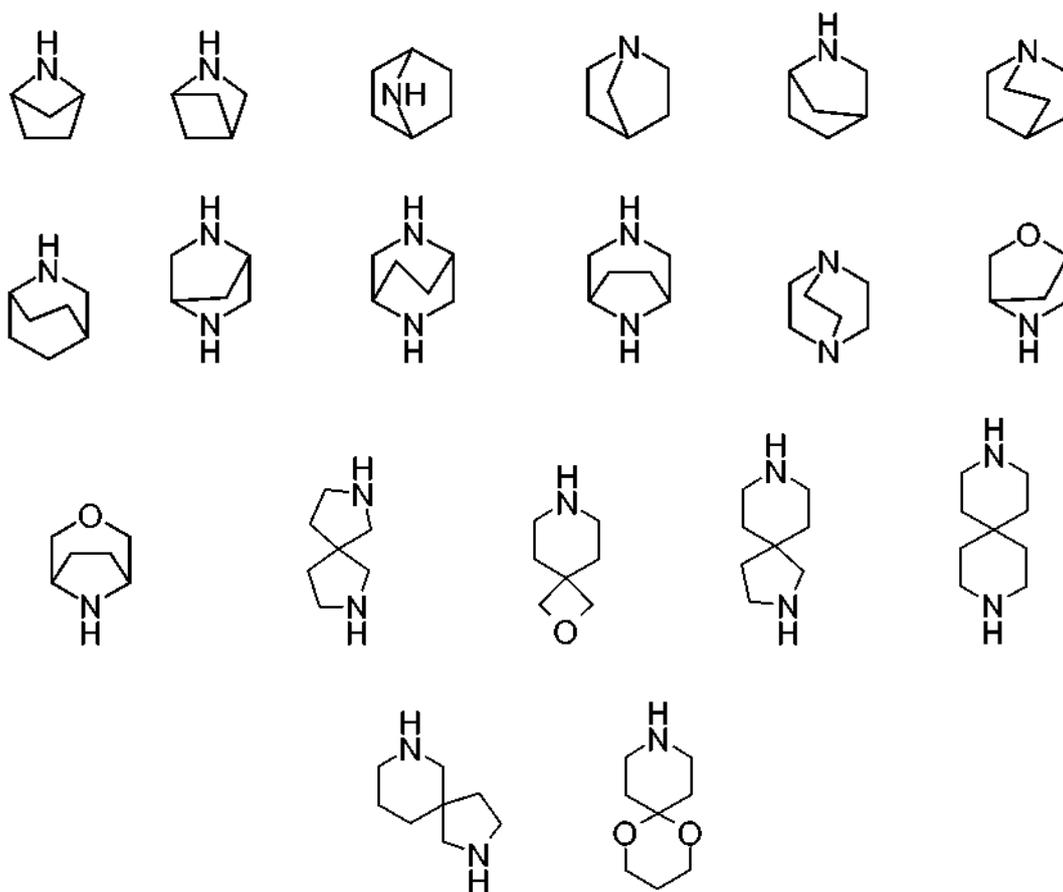
55

1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octilo, 3,9-diaza-biciclo[4.2.1]nonilo, 2,6-diaza-biciclo[3.2.2]-nonilo, 1,4-dioxa-espiro[4,5]decilo, 1-oxa-3,8-diaza-espiro[4,5]decilo, 2,6-diaza-espiro[3,3]-heptilo, 2,7-diaza-espiro[4,4]nonilo, 2,6-diaza-espiro[3,4]octilo, 3,9-diaza-espiro[5,5]undecilo, 2,8-diaza-espiro[4,5]decilo, etc.

5 Los ejemplos adicionales son las estructuras que se ilustran a continuación, que se pueden unir a través de cada átomo que porta hidrógeno (intercambiado por hidrógeno):



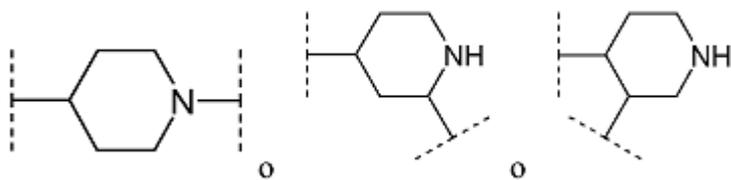




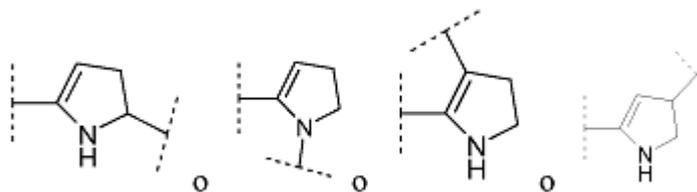
La definición de heterociclilo mencionado anteriormente también se aplica si el heterociclilo es parte de otro grupo como en heterocicililamino o heterocicililoxi por ejemplo.

5 Si la valencia libre de un heterociclilo está saturada, entonces se obtiene un grupo heterocíclico. El término heterocicilileno también se obtiene a partir del heterociclilo definido anteriormente. El heterocicilileno, a diferencia de heterociclilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene retirando un átomo de hidrógeno de un heterociclilo. Los grupos correspondientes son por ejemplo piperidinilo y

10



2,3-dihidro-1H-pirrolilo y



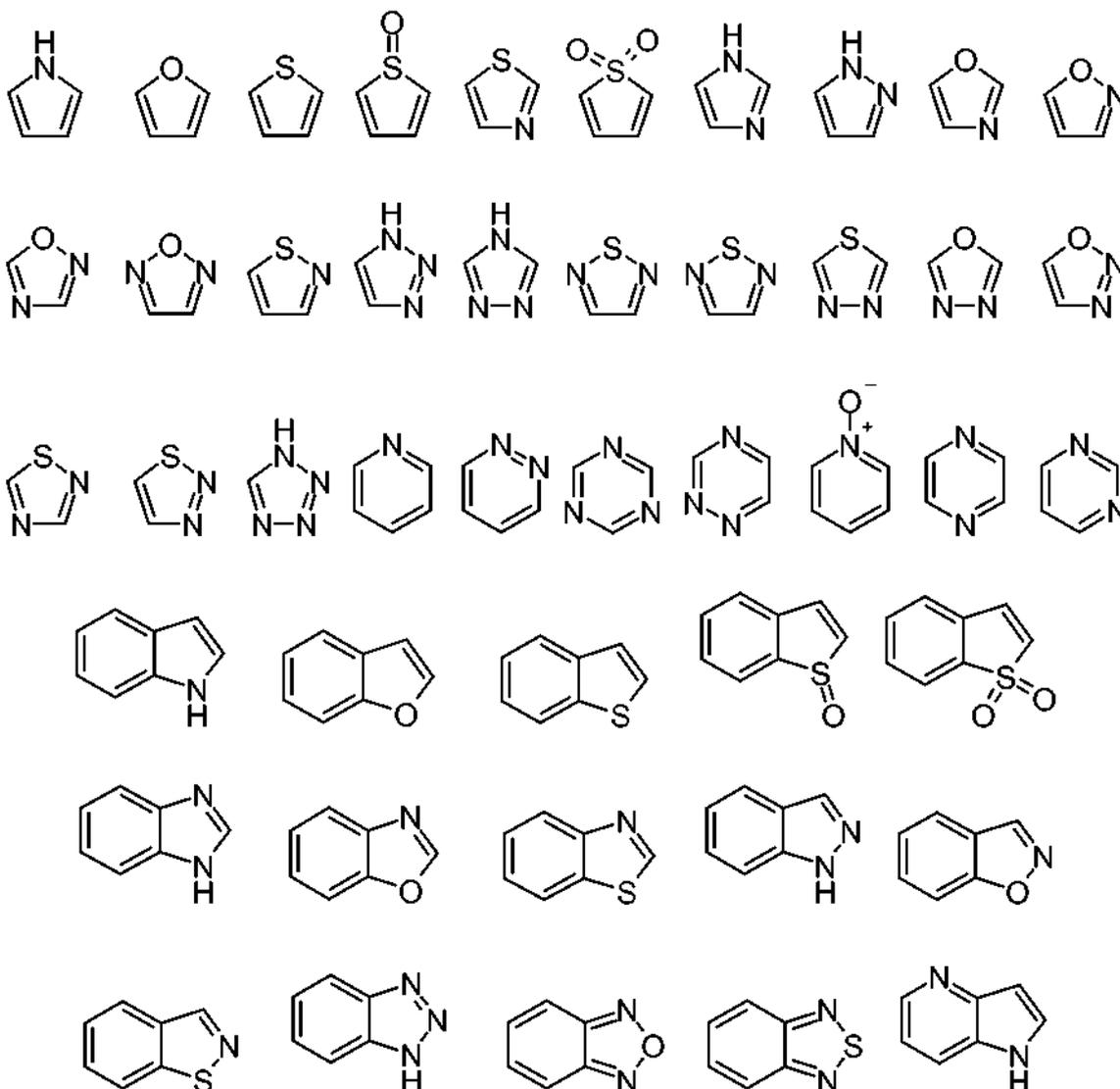
15

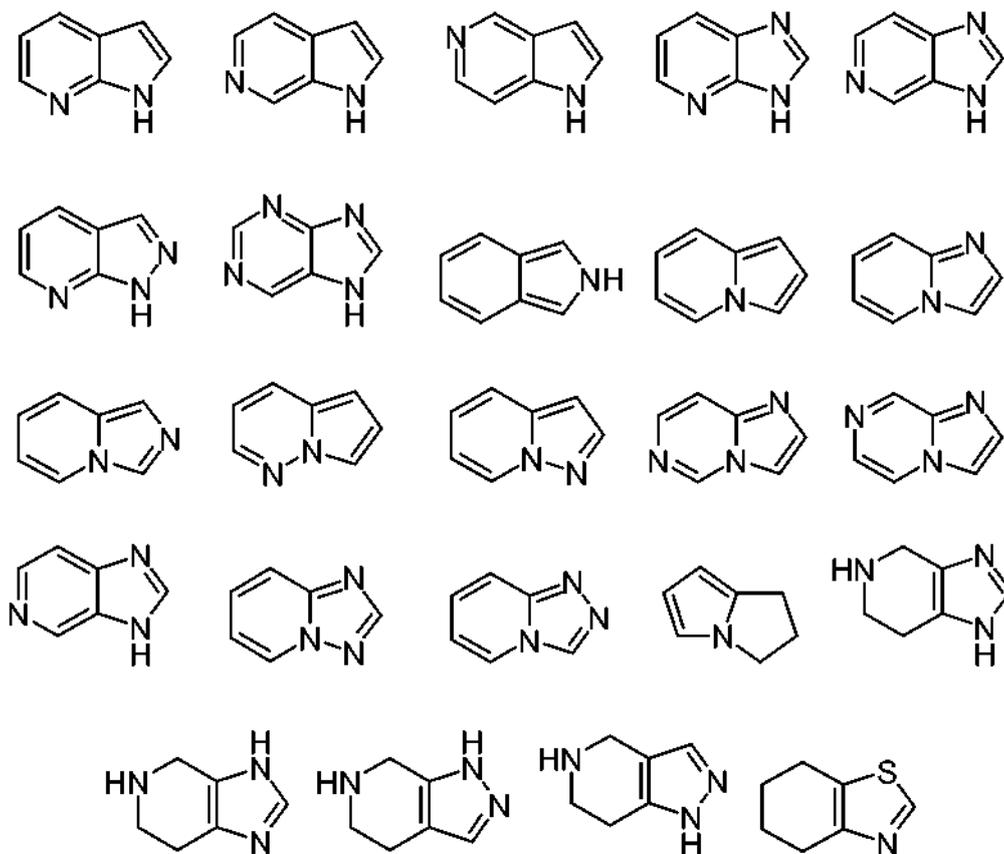
etc.

20 La definición de heterocicilileno mencionado anteriormente también se aplica si el heterocicilileno es parte de otro grupo como en HO-heterocicililamino o H₂N-heterocicililenoxi por ejemplo. Heteroarilo representa anillos

- heteroaromáticos monocíclicos o anillos policíclicos con al menos un anillo heteroaromático, que en comparación con el arilo o cicloalquilo (cicloalqueno) correspondiente contiene, en lugar de uno o más átomos de carbono, uno o más heteroátomos idénticos o diferentes, seleccionados independientemente entre sí entre nitrógeno, azufre y oxígeno, en el que el grupo resultante debe ser químicamente estable. El requisito previo para la presencia de heteroarilo es un heteroátomo y un sistema heteroaromático. Si se va a sustituir un heteroarilo, las sustituciones se pueden producir independientemente entre sí, en forma de mono- o polisustituciones en cada caso, en todos los átomos de carbono y/o nitrógeno que portan hidrógeno. El propio heteroarilo se puede unir como un sustituyente a la molécula a través de cualquier posición adecuada del sistema de anillos, tanto carbono como nitrógeno.
- Algunos ejemplos de heteroarilo son furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, *N*-óxido de piridilo, *N*-óxido de pirrolilo, *N*-óxido de pirimidinilo, *N*-óxido de piridazinilo, *N*-óxido de pirazinilo, *N*-óxido de imidazolilo, *N*-óxido de isoxazolilo, *N*-óxido de oxazolilo, *N*-óxido de tiazolilo, *N*-óxido de oxadiazolilo, *N*-óxido de tiadiazolilo, *N*-óxido de triazolilo, *N*-óxido de tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, benzotriazinilo, indolizínilo, oxazolopiridilo, imidazopiridilo, naftiridinilo, benzoxazolilo, piridopiridilo, purinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, *N*-óxido de quinolinilo, *N*-óxido de indolilo, *N*-óxido de isoquinolinilo, *N*-óxido de quinazolinilo, *N*-óxido de quinoxalinilo, *N*-óxido de ftalazinilo, *N*-óxido de indolizínilo, *N*-óxido de indazolilo, *N*-óxido de benzotiazolilo, *N*-óxido de benzoimidazolilo, etc.

Los ejemplos adicionales son las estructuras que se ilustran a continuación, que se pueden unir a través de cada átomo que porta hidrógeno (intercambiado por hidrógeno):

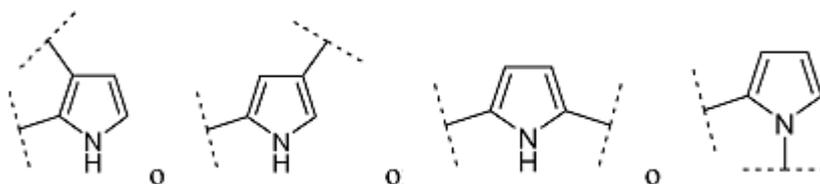




5 La definición de heteroarilo mencionado anteriormente también se aplica cuando el heteroarilo es parte de otro grupo como en heteroarilamino o heteroariloxi, por ejemplo.

Si la valencia libre de un heteroarilo está saturada, se obtiene un grupo heteroaromático.

10 Por lo tanto, el término heteroarileno se puede obtener a partir del heteroarilo definido anteriormente. El heteroarileno, a diferencia de heteroarilo, es bivalente y requiere dos compañeros de unión. Formalmente, la segunda valencia se obtiene retirando un átomo de hidrógeno de un heteroarilo. Los grupos correspondientes son por ejemplo pirrolilo y



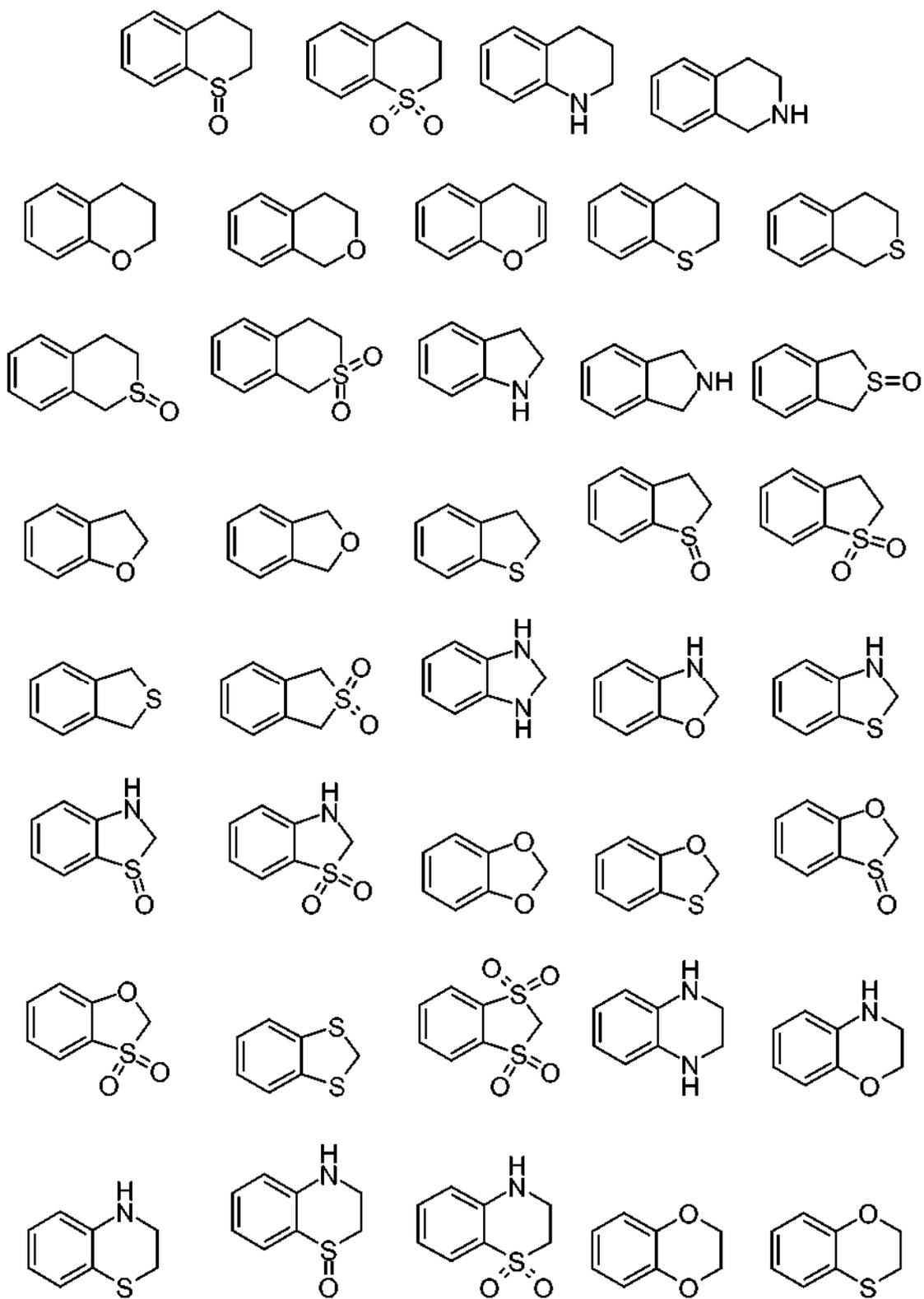
15 etc.

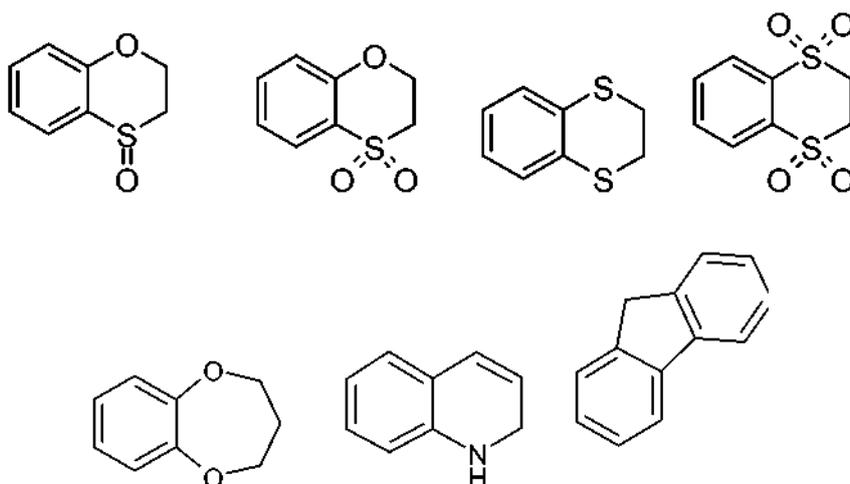
20 La definición de heteroarileno mencionado anteriormente también se aplica cuando el heteroarileno es parte de otro grupo como en HO-heteroarilnamino o H₂N-heteroarilenoxi, por ejemplo.

Los grupos bivalentes mencionados anteriormente (alquilenlo, alquenileno, alquinileno, etc.) también pueden ser parte de grupos compuestos (por ejemplo, H₂N-alquilen C₁₋₄- o HO-alquilen C₁₋₄-). En este caso, una de las valencias está saturada por el grupo unido (en el presente documento: -NH₂, -OH), de modo que un grupo compuesto de este tipo escrito de esta manera es solamente un sustituyente monovalente en todos los aspectos.

25 Sistema de anillos aromático se refiere a una estructura de uno o múltiples anillos, preferentemente una estructura de múltiples anillos, que comprende entre uno, preferentemente dos, a cuatro grupos cíclicos, en el que al menos

5 uno de estos grupos cíclicos es un anillo aromático o heteroaromático. La estructura de múltiples anillos comprende de dos a cuatro grupos cíclicos, que se fusionan en conjunto, en la que al menos uno de los grupos cíclicos es aromático (o heteroaromático). Las estructuras de múltiples anillos preferentes son estructuras de múltiples anillos de 9-14 miembros. Los grupos cíclicos que se describen en el presente documento se pueden funcionar en conjunto para obtener una estructura de múltiples anillos, es decir, un sistema de anillo aromático. Por ejemplo, una estructura de múltiples anillos comprende un anillo fusionado con un heterociclo pero también un heteroanillo fusionado con un cicloalquilo. Los ejemplos no limitantes de sistemas aromáticos son





Por sustituido se hace referencia a que un átomo de hidrógeno que se une directamente al acto en consideración, se sustituye por otro átomo u otro grupo de átomos (sustituyente). Dependiendo de las condiciones de partida (número de átomos de hidrógeno) se puede producir mono- o polisustitución en un átomo. La sustitución con un sustituyente en un átomo. La sustitución con un sustituyente en solamente es posible si las valencias permitidas del sustituyente y del átomo que se va a sustituir se corresponden entre sí y la sustitución conduce a un compuesto estable (es decir a un compuesto que no se convierte de forma espontánea, por ejemplo mediante reordenamiento, ciclado o eliminación).

Los sustituyentes bivalentes tales como =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ o similares, solo se pueden sustituir en átomos de carbono, en los que el sustituyente bivalente =O también puede ser un sustituyente en azufre. Por lo general, la sustitución se puede realizar mediante un sustituyente bivalente solamente en un sistema de anillos y requiere la sustitución con dos átomos de hidrógeno geminales, es decir átomos de hidrógeno que se unen al mismo átomo de carbono que está saturado antes de la sustitución. Por lo tanto, la sustitución con un sustituyente bivalente solamente es posible en el grupo -CH₂- o átomos de azufre de un sistema de anillos.

Estereoquímica/Solvatos/Hidratos: A menos que se indique de otro modo, una fórmula estructural dada en la descripción o en las reivindicaciones o un nombre químico se refiere al compuesto correspondiente en sí mismo, pero también los tautómeros, estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros *E/Z*, etc.), racematos, mezclas de enantiómeros separados en cualquier combinación deseada, mezclas de diastereómeros, mezclas de las formas mencionadas anteriormente en el presente documento (si tales formas existen) así como sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos y sales de acuerdo con la invención pueden estar presentes en forma solvatada (por ejemplo, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo agua, etanol etc.) o en una forma no solvatada. Por lo general, para los fines de la presente invención, las formas solvatadas, por ejemplo hidratos, se van a contemplar como de valor igual a las de las formas no solvatadas. Sales: La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para indicar compuestos, materiales, composiciones y/o formulaciones que son adecuados, de acuerdo con la opinión médica reconocida generalmente, para su uso en conjunto con tejido humano y/o animal y no tienen ni dan lugar a una toxicidad, irritación por después tecnológica excesiva ni conducen a otros problemas o complicaciones, es decir, corresponden en general a una proporción de riesgo/beneficio aceptable. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos químicos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica mediante la adición de ácido o base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen (sin quedar limitados a las mismas) sales de ácidos minerales orgánicos en relación a grupos funcionales básicos tales como por ejemplo aminas, sales de metales alcalinos u orgánicas de grupos funcionales ácidos tales como por ejemplo ácidos carboxílicos, etc. Estas sales incluyen en particular acetato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, besilato, bicarbonato, bitartrato, bromuro/bromhidrato, edetato de Ca/edetato, camsilato, carbonato, cloruro/ clorhidrato, citrato, edisilato, disulfonato de etano, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsnilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroximaleato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metanosulfonato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, acetato de fenilo, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfamida, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, toluenosulfonato, trietyoduro, amonio, benztatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina y procaína. Otras sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, etc. (cf. también *Pharmaceutical salts*, Birge, S.M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

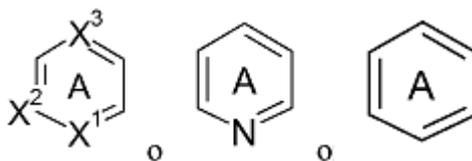
Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden preparar partiendo del compuesto precursor, que porta un grupo funcional básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Por lo general,

las sales de este tipo se pueden sintetizar haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido correspondiente en agua o un disolvente orgánico tal como por ejemplo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo (o mezclas de los mismos).

- 5 Las sales de ácidos distintos de los mencionados anteriormente, que son útiles por ejemplo para purificar o aislar los compuestos de las mezclas de reacción (por ejemplo, trifluoroacetatos), también se van a contemplar como parte de la invención.

En una representación tal como por ejemplo

10

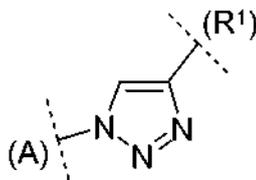


la letra A tiene la función de una designación de anillo para hacer que sea más fácil, por ejemplo, indicar la unión del anillo en cuestión a otros anillos.

15

Para grupos bivalentes en los que es fundamental determinar a qué grupos adyacentes se unen y con qué valencia, los correspondientes compañeros de unión se indican entre paréntesis, cuando sea necesario para fines de claridad, al igual que en las siguientes representaciones:

20



o (R^2) -C(O)NH- o (R^2) -NHC(O)-.

25

Los grupos o sustituyentes se seleccionan frecuentemente entre un número de grupos/sustituyentes alternativos con un una designación de grupo correspondiente (por ejemplo, R^a , R^b , etc). Si dicho grupo se usa repetidamente para definir un compuesto de acuerdo con la invención en diferentes partes moleculares, siempre se debe tener en cuenta que los diversos usos se van a contemplar como totalmente independientes entre sí.

30

Por una cantidad terapéuticamente eficaz para los fines de la presente invención se hace referencia a una cantidad de sustancia que es capaz de evitar síntomas de enfermedad o de prevenir o aliviar estos síntomas, o que prolonga la supervivencia de un paciente tratado.

Listado de abreviaturas

ACN	acetonitrilo
Bu	butilo
conc.	concentrado
d	día(s)
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletil amina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	<i>N,N</i> dimetilpiridin-4-amina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo

Listado de abreviaturas

h	hora(s)
HATU	<i>N</i> -óxido de hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridin-1-il)-metilen]- <i>N</i> -metilmetan-aminio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
<i>i</i> Pr	isopropilo
M	molar
p.f.	punto de fusión
Me	metilo
min	minuto(s)
ml	mililitro
MS	espectrometría de masas
N	normal
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
NP	fase normal
ppm	partes por millón
prep	preparativa
<i>f</i> _R	factor de retención
RP	fase inversa
TA	temperatura ambiente
<i>terc</i>	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
tR	tiempo de retención

Otras características y ventajas de la presente invención se harán más evidentes a partir de los siguientes ejemplos más detallados que ilustran a modo de ejemplo los principios de la invención sin limitar su alcance.

General

5

A menos que se indique de otro modo, todas las reacciones se realizan en aparatos que se pueden obtener en el mercado usando métodos que se usan normalmente en laboratorios químicos. Los materiales de partida que son sensibles al aire y/o humedad se almacenan en atmósfera protectora de gas y las reacciones y manipulaciones correspondientes de las mismas se realizan bajo atmósfera protectora de gas (nitrógeno o argón).

10

Los compuestos de acuerdo con la invención se denominan de acuerdo con las directrices de la IUPAC usando el software Lexichem (OpenEye Scientific Software Inc., edición 2.0.0). Si un compuesto se va a representar tanto con una fórmula estructural como con su nomenclatura, en el caso de un conflicto, la fórmula estructural es decisiva.

15 Cromatografía

La cromatografía en capa fina se realiza en placas de TLC de gel de sílice 60 preparadas previamente sobre vidrio

ES 2 619 958 T3

(con indicador de fluorescencia F-254) preparado por Merck.

Para cromatografía de presión media preparativa (cromatografía en NP) se usa gel de sílice preparado por Millipore (Granula Silica Si-60A 35-70 μg , fase de NP).

5 La cromatografía en fase normal automatizada también se realiza en un aparato CombiFlash Companion XL en combinación con un colector de fracciones CombiFlash Foxy 200 fabricado por Isco. Para esto, se usan columnas RediSepRf (120 g de gel de sílice) de una vía que se pueden obtener en el mercado. Además, la cromatografía en fase normal automatizada también se puede realizar en un aparato de Purificación Ultrarrápida Isolera fabricado por Biotage. Para esto, se usan Cartuchos de SNAP (por ejemplo, 50 g de gel de sílice) de una vía que se pueden obtener en el mercado.

15 La cromatografía de alta presión preparativa (RP HPLC) se realiza con columnas fabricadas por Waters (Sunfire C18, 5 μm , 30 x 100 mm Parte N.º 186002572; X-Bridge C18, 5 μm , 30 x 100 mm Parte N.º 186002982).

20 Los compuestos se eluyen usando cualquiera de diferentes gradientes de H_2O /acetonitrilo o H_2O /MeOH, en los que se añade HCOOH al 0,1 % al agua, o con diferentes gradientes usando una solución tampón acuosa básica (1 l de agua contiene 5 ml de una solución de hidrogenocarbonato de amonio (158 g por 1 l de H_2O) y 2 ml de amoniaco (7 mol/l de solución en MeOH)) en lugar de la mezcla de agua-HCOOH.

25 La HPLC analítica (que controla la reacción) de los compuestos intermedios se realiza con columnas fabricadas por Agilent y Waters. El equipo analítico también se proporciona con un detector de masas en cada caso.

Espectroscopía de masas HPLC/espectrometría de UV

30 Los tiempos de retención/MS-ESI⁺ para caracterizar los compuestos a modo de ejemplo de acuerdo con la invención se producen usando un aparato HPLC-MS (cromatografía líquida de alto rendimiento con detector de masas) fabricado por Agilent. Los compuestos que eluyen en el pico de inyección proporcionan el tiempo de retención $t_R = 0$.

Métodos de HPLC Analítica

*Método_1

HPLC:	Agilent 1100 Series
MS:	Agilent LC/MSD SL
Columna:	Waters, Xbridge C18, 2,5 μm , 2,1 x 20 mm, Parte N.º 186003201
Disolvente	A: NH_4HCO_3 20 mM/ NH_3 B: ACN de calidad para HPLC
Detección:	MS: Modo positivo y negativo Intervalo de masas: 120 - 800 m/z
Inyección:	5 μl
Flujo:	1,00 ml/min
Temperatura de la columna:	60 °C
Gradiente:	0,00 min B al 10 % 0,00 - 1,50 min B al 10 % → 95 % 1,50 - 2,00 min B al 95 % 2,00 - 2,10 min B al 95 % → 10 %

*Método_2

HPLC:	Agilent 1100/1200 Series
MS:	Agilent 1100 LC/MSD SL
Columna:	Waters Sunfire, 5,0 μm , 2,1 x 50 mm
Eluyente:	A: H_2O + HCOOH al 0,2 %; B: ACN
Detección:	ESI
Intervalo de masas:	100 - 1200 m/z

ES 2 619 958 T3

*Método_2

Flujo 1,20 ml/min
Temp. de la columna: 35 °C
Gradiente: 0,01 min: B al 5 %
0,01 - 1,50 min: B al 5 % → 95 %
1,50 - 2,00 min: B al 100 %

*Método_3

HPLC: Agilent 1100 Series
MS: Agilent LC/MSD SL
Columna: Waters, Xbridge C18, 2,1 x 50 mm, 5,0 µm
Eluyente: A: NH₄HCO₃ 5 mM/NH₃ 19 mM en H₂O; B: ACN (calidad para HPLC)
Detección: MS: Modo positivo y negativo
Intervalo de masas: 105 - 1200 m/z
Flujo: 1,20 ml/min
Temp. de la columna: 35 °C
Gradiente: 0,01 min B al 5 %
0,01 - 1,25 min B al 5 % → 95 %
1,25 - 2,00 min B al 95 %
2,00 - 2,01 min B al 95 % → 5 %

*Método_4

HPLC: Agilent 1100 Series
MS: Agilent LC/MSD SL
Columna: Waters, Xbridge C18, 2,1 x 50 mm, 3,5 µm
Eluyente: A: NH₄HCO₃ 5 mM/NH₃ 20 mM en H₂O; B: ACN (calidad para HPLC)
Detección: MS: Modo positivo y negativo
Intervalo de masas: 105 - 1200 m/z
Flujo: 1,20 ml/min
Temp. de la columna: 35 °C
Gradiente: 0,01 min B al 5 %
0,01 - 1,25 min B al 5 % → 95 %
1,25 - 2,00 min B al 95 %
2,00 - 2,01 min B al 95 % → 5 %

*Método_5

HPLC: Agilent 1100 Series
MS: Agilent LC/MSD SL
Columna: Waters, Xbridge C18, 2,1 x 50 mm, 5 µm
Eluyente: A: NH₄HCO₃ 5 mM/NH₃ 19 mM en H₂O; B: ACN (calidad para HPLC)
Detección: MS: Modo positivo y negativo
Intervalo de masas: 105 - 1200 m/z
Flujo: 1,20 ml/min

ES 2 619 958 T3

*Método_5

Temp. de la columna:	35 °C	
Gradiente:	0,01 min	B al 5 %
	0,01 - 1,25 min	B al 5 % → 95 %
	1,25 - 2,00 min	B al 95 %
	2,00 - 2,01 min	B al 95 % → 5 %

*Método_6

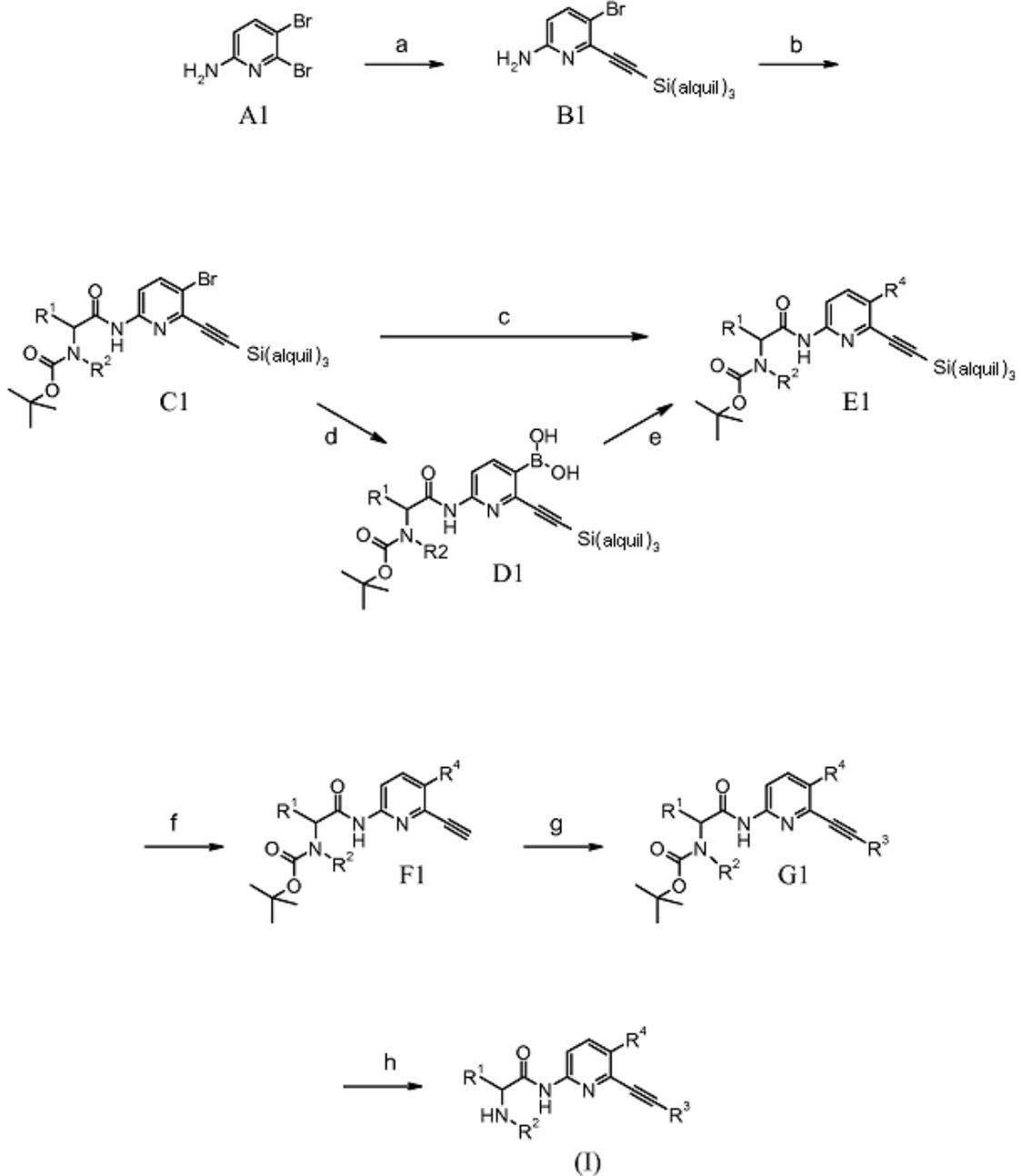
HPLC:	Agilent 1100 Series	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
Columna:	Waters, Sunfire, 2,1 x 50 mm, 5 µm	
Eluyente:	A: H ₂ O + HCOOH al 0,2 %; B: ACN (calidad para HPLC) + HCOOH al 0,2 %	
Detección:	MS: Modo positivo y negativo	
Intervalo de masas:	105 - 1200 m/z	
Flujo:	1,20 ml/min	
Temp. de la columna:	35 °C	
Gradiente:	0,01 min	B al 5 %
	0,01 - 1,50 min	B al 5 % → 95 %
	1,50 - 2,00 min	B al 95 %
	2,00 - 2,01 min	B al 95 % → 5 %

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención se preparan con métodos de síntesis que se describen en lo sucesivo en el presente documento, en los que los sustituyentes de las fórmulas generales tienen los significados proporcionados anteriormente en el presente documento. Se pretende que estos métodos sean una ilustración de la invención, sin limitar su materia objeto y el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos. Cuando la preparación de los compuestos de partida no se describe, éstos se pueden obtener en el mercado o se pueden preparar de forma análoga a la de los compuestos o métodos conocidos descritos en el presente documento. Las sustancias descritas en la bibliografía se preparan de acuerdo con los métodos publicados.

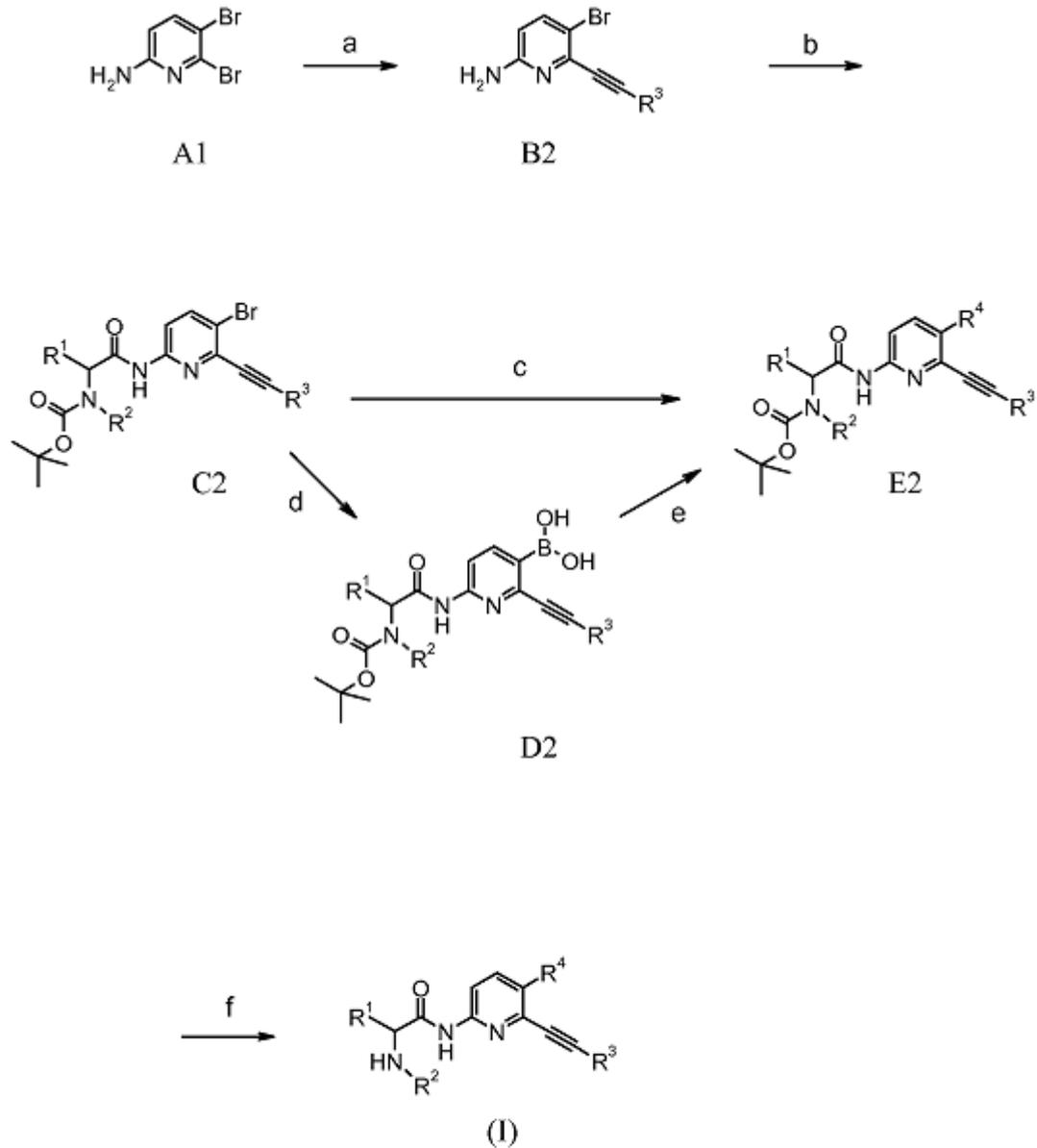
- 10 A menos que se especifique de otro modo, los sustituyentes R¹ a R⁵ de los siguientes esquemas de reacción son como se definen en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas (1-5).

- Un método para la preparación de compuestos de fórmula (I) comienza a partir del componente básico A1 tal como se representa en el Esquema 1. En la etapa (a) A1 se hace reaccionar con un trialquilsililacetileno para obtener B1 que se convierte en C1 a través de amidación. Los compuestos C1 se pueden convertir en los ácidos e borónicos D1 lo que permite la transformación en E1, por ejemplo a través de acoplamiento de Suzuki. Como alternativa, los compuestos intermedios C1 se pueden convertir en los compuestos E1 a través de la etapa (c), por ejemplo, a través de reacciones de acoplamiento con ácidos borónicos adecuados, reactivos de organocinc otros métodos conocidos en la técnica. Con la etapa (f), los compuestos F1 se pueden obtener a través de reacción de desililación. F1 se puede convertir en G1 en la etapa (g) por ejemplo a través de acoplamiento de Sonogashira. Por último, los compuestos de la fórmula (I) se obtienen a través de reacción de desprotección. Los productos se aíslan por medios convencionales y se purifican preferentemente por cromatografía.
- 20
- 25



Esquema 1

Otro método para la preparación de compuestos de fórmula (I) se representa en el Esquema 2. En la etapa (a) un alquino adecuado se acopla a A1. En la etapa (b) los compuestos del tipo B2 se convierten en las correspondientes amidas C2. Como se ha descrito para el Esquema 1, los compuestos C2 se pueden convertir en E2 a través de la etapa (c) o a través de los ácidos borónicos B2 en la etapa (d) + (e). En la etapa (f) los compuestos E2 se desprotegen para dar los compuestos (I). Los productos se aíslan por medios convencionales y se purifican preferentemente por cromatografía.

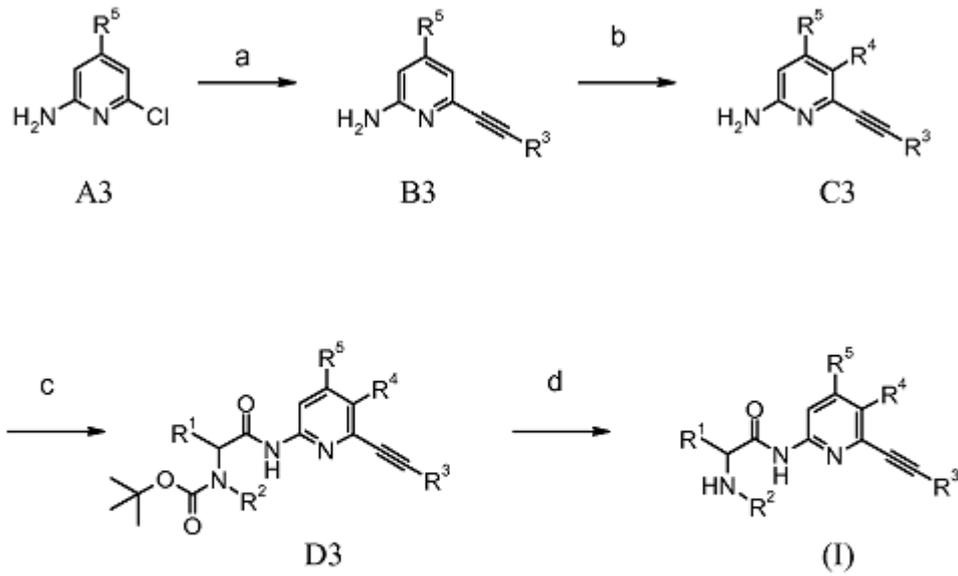


Esquema 2

Otro método alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (I) se representa en el Esquema 3. En la etapa (a) un alquino adecuado se acopla a A3. En la etapa (b) se introducen restos R4, por ejemplo mediante reacción de halogenación y opcionalmente se modifican posteriormente de forma adicional. En la etapa (c) los compuestos del tipo C3 se convierten en las correspondientes amidas D3. En la etapa (d) los compuestos D3 se desprotegen para dar los compuestos de la fórmula (I). Los productos se aíslan por medios convencionales y preferentemente se purifican por cromatografía. Los restos R4 o R5 se podrían modificar adicionalmente durante la secuencia de reacción.

5

10

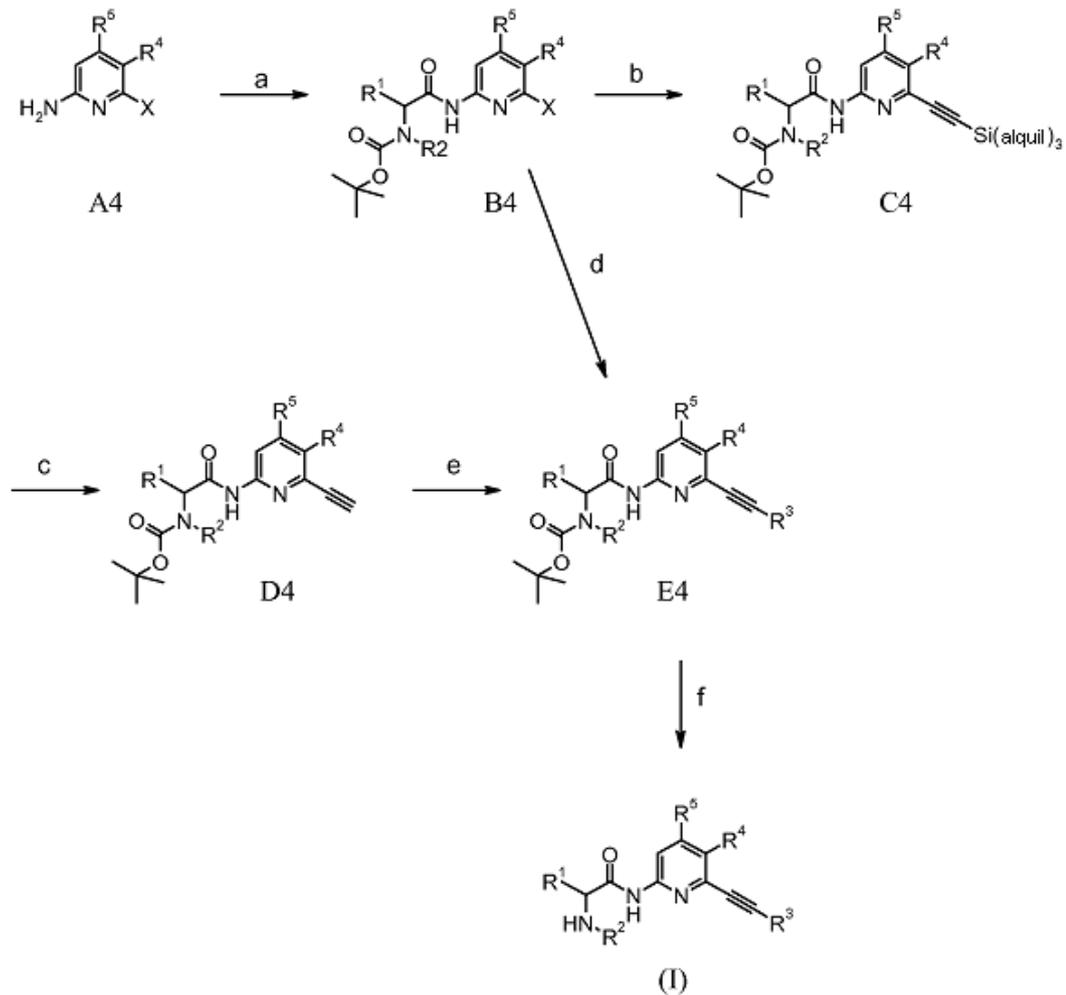


Esquema 3

Otro método para la preparación de compuestos de fórmula (I) se representa en el Esquema 4. Los componentes básicos del tipo A4 se convierten en la etapa (a) en las correspondientes amidas B4, a las que se pueden acoplar alquinos adecuados en la etapa (d) para obtener compuestos del tipo E4. Como alternativa, los trialquilsililacetenos se pueden acoplar a los compuestos B4, que se pueden desililar en D4 en la etapa (c) y el grupo alquino se puede convertir adicionalmente para obtener compuestos E4 (etapa (e)), por ejemplo a través de acoplamiento de Sonogashira). Por último, los compuestos de la fórmula (I) se obtienen a través de reacción de desprotección. Los productos se aíslan por medios convencionales y preferentemente se purifican por cromatografía.

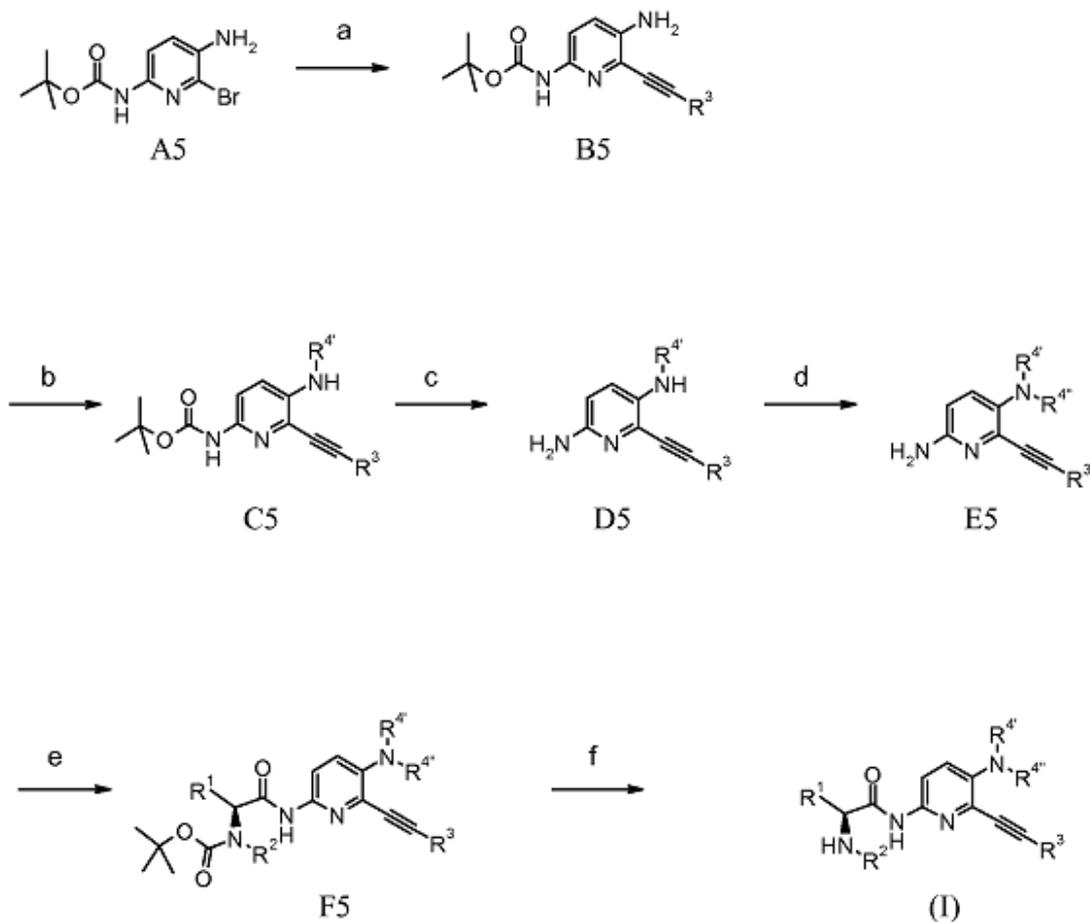
5

10



Esquema 4

Otro método para la preparación de compuestos de fórmula (I) se representa en el Esquema 5. En la etapa (a) un alquino adecuado se acopla a componentes básicos de tipo A5 para dar como resultado compuestos B5. El resto NH₂- en B5 se puede transformar adicionalmente grupos NH-R^{4'} en C5, por ejemplo a través de acilación, alquilación o sulfonamidación. Después de la desprotección en la etapa (c) opcionalmente el grupo NH-R^{4'}- se podría modificar adicionalmente a NR^{4'}R^{4''} por ejemplo a través de reacciones de alquilación, antes de la conversión en compuestos de tipo F5 en una reacción de amidación. Por último, los compuestos de la fórmula (I) se obtienen a través de reacción de desprotección. Los productos se aíslan por medios convencionales y preferentemente se purifican por cromatografía.

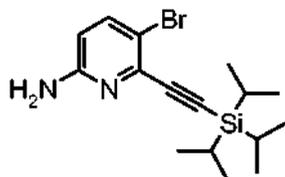


Como se ha mencionado a modo de ejemplo en la parte experimental, los productos iniciales de fórmula (I) opcionalmente se pueden modificar adicionalmente para obtener compuestos adicionales de fórmula (I).

5

Preparación de compuestos B

B1a) 5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)siletinil]piridin-2-amina

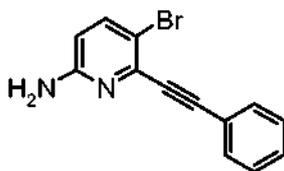


10

Una mezcla de 5,6-dibromopiridin-2-amina (60 g, 233 mmol), etinil-tri(propan-2-il)silano (64 ml, 285 mmol), yoduro de cobre (I) (1,5 g, 7,88 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (4,0 g, 5,48 mmol) y trietilamina (80 ml, 577 mmol) se agita en atmósfera de argón en ACN (200 ml) con THF (100 ml) durante 2 h a 50 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 76 g (92 %). HPLC-MS: M+H = 353/355; tR = 1,79 min (*Método_1).

15

B2a) 5-bromo-6-(2-feniletinil)piridin-2-amina

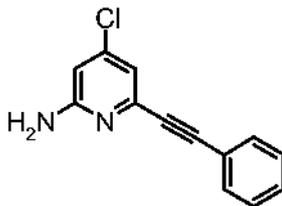


5 Una mezcla de 5,6-dibromopiridin-2-amina (80 g, 318 mmol), etinilbenceno (78 ml, 698 mmol), yoduro de cobre (I) (1,51 g, 7,94 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (5,79 g, 7,94 mmol) y trietilamina (110 ml, 794 mmol) se agita en atmósfera de argón en ACN (500 ml) con THF (250 ml) durante 21 h a 50 °C. La mezcla se diluye con agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 82 g (94 %). HPLC-MS: M+H = 273/275; t_R = 1,34 min (*Método_1).

10 Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

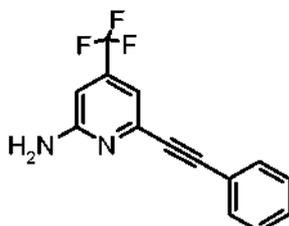
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
B2a		5-bromo-6-(2-fenil-etinil)piridin-2-amina
B2b		5-bromo-6-[2-(4-metilfenil)etinil]piridin-2-amina
B2c		5-bromo-6-[2-(3,5-difluorofenil)etinil]-piridin-2-amina
B2d		5-bromo-6-(2-naftalen-2-iletinil)piridin-2-amina
B2e		5-bromo-6-(2-isoquinolin-6-iletinil)piridin-2-amina
B2f		5-bromo-6-(2-quinolin-6-il-etinil)piridin-2-amina

B3a) 4-cloro-6-(2-feniletinil)piridin-2-amina



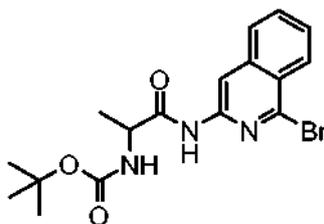
5 Una mezcla de 4,6-dicloropiridin-2-amina (2,0 g, 12,3 mmol), etinilbenceno (2,51 g, 24,5 mmol), yoduro de cobre (I) (234 mg, 1,23 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (1,0 g, 1,23 mmol) y trietilamina (4,3 ml, 31 mmol) se agita en atmósfera de argón en ACN (20 ml) con THF (10 ml) durante 6 h a 90 °C. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 1,2 g (43 %). HPLC-MS: M+H = 229; tR = 1,96 min (*Método_2).

10 B3b) 6-(2-feniletinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



15 Una mezcla de 6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,0 g, 5,09 mmol) etinilbenceno (779 mg, 7,63 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) (372 mg, 0,51 mmol), yoduro de cobre (I) (96 mg, 0,51 mmol), trietilamina (1,8 ml, 12,7 mmol), ACN (10 ml) y THF (5 ml) se agita durante 6 h a 90 °C. La mezcla se concentra al vacío, se añade agua (100 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 680 mg (51 %). HPLC-MS: M+H = 263.

20 B4a) N-[1-[(1-bromoisoquinolin-3-il)amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

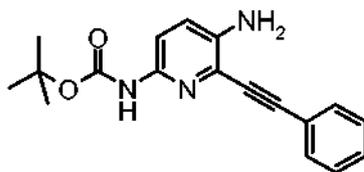


25 Se añade HATU (7,5 g, 19,7 mmol) a una mezcla de 1-bromoisoquinolin-3-amina (2,0 g, 9,0 mmol), ácido 2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]propanoico (1,7 g, 9,0 mmol) y DIPEA (3,4 ml, 200 mmol) en DMA (10 ml). Después de agitar durante 3 días a TA la mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 3,3 g (94 %). HPLC-MS: M-H = 392/394; tR = 1,97 min (*Método_1).

30 El siguiente compuesto se prepara de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
B4b		N-[1-[(6-bromo-piridin-2-il)amino]-1-oxo-propan-2-il] carbamato de terc-butilo

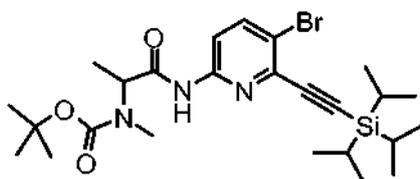
B5a) N-[5-amino-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo



5 N-(5-amino-6-bromopyridin-2-il)carbamato de terc-butilo A5 (617 mg, 1,82 mmol), etinilbenceno (420 μ l, 3,82 mmol), yoduro de cobre (I) (35 mg, 0,18 mmol), 1,1'-Bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (66,4 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (631 μ l, 4,55 mmol) se agitan en atmósfera de argón en una mezcla de ACN (10 ml) y THF (5 ml) durante 2 h a TA. La mezcla se calienta a 45 °C y se agita durante 70 h. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 320 mg (57 %). HPLC-MS: M+H = 310; tR = 2,05 min (*Método_2).

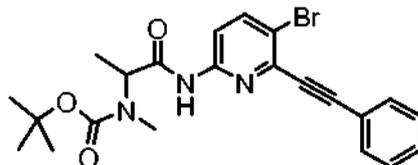
10 Preparación de los compuestos C

C1a) N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]-amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo



15 Una mezcla de ácido 2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoico (55 g, 271 mmol) y N,N'-diclohexilcarbodiimida (35 g, 170 mmol) en DCM (200 ml) se agita con un baño de hielo enfriando durante 30 minutos. Se añade una solución de 5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)-sililetinil]piridin-2-amina B1a (40 g, 113 mmol) en DCM (100 ml). Después de agitar durante 14 días a TA la mezcla de reacción se diluye con DCM y se extrae con agua. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 51 g (95 %). HPLC-MS: M+H = 538/540; tR = 1,97 min (*Método_1).

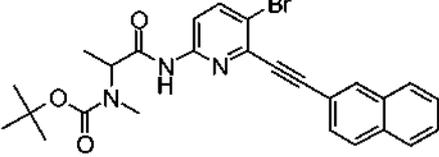
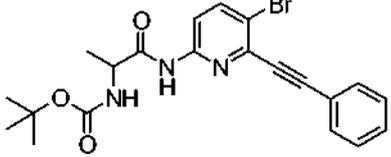
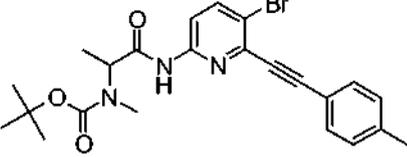
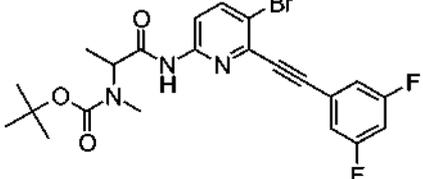
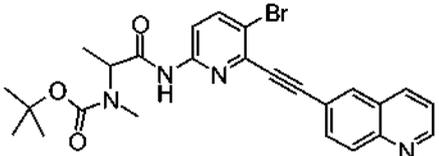
C2a) N-[1-[[5-bromo-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo



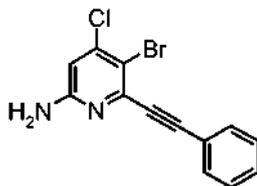
25 Una mezcla de ácido 2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoico (36 g, 177 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (22,5 g, 109 mmol) en DCM (150 ml) se agita con un baño de hielo enfriando durante 30 minutos. Se añade una solución de 5-bromo-6-(2-feniletinil)-piridin-2-amina B2a (20 g, 73,2 mmol) en DCM (100 ml). Después de agitar durante 7 días a TA la mezcla de reacción se diluye con DCM y se extrae con agua. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 25 g (74 %). HPLC-MS: M+H = 458/460; tR = 2,33 min (*Método_1).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
C2b		N-[1-[[5-bromo-6-(2-naftalen-2-iletinil)-piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo

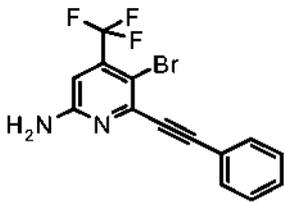
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
C2c		N-[1-[[5-bromo-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-amino]-1-oxopropan-2-il]-carbamato de terc-butilo
C2d		N-[1-[[5-bromo-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo
C2e		N-[1-[[5-bromo-6-[2-(4-metilfenil)etinil]-piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo
C2f		N-[1-[[5-bromo-6-[2-(3,5-difluorofenil)etinil]-piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo
C2g		N-[1-[[5-bromo-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo

C3a) 5-bromo-4-cloro-6-(2-feniletinil)piridin-2-amina

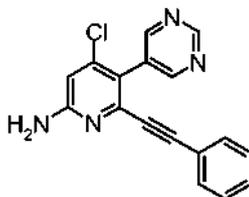


5 Una mezcla de 4-cloro-6-(2-feniletinil)piridin-2-amina B3a (1,0 g, 4,37 mmol), NBS (778 mg, 4,37 mmol) y ACN (20 ml) se agita durante 3h a TA en la oscuridad. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica cromatografía en NP. Rendimiento: 1,0 g (74 %). HPLC-MS: M+H = 307/309.

10 El siguiente compuesto se prepara de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
C3b		5-bromo-6-(2-feniletinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

C3c) 4-cloro-6-(2-feniletinil)-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-amina

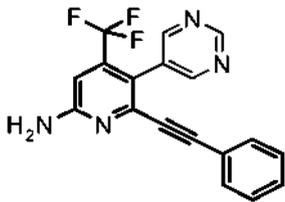


5

Una mezcla de 5-bromo-4-cloro-6-(2-feniletinil)piridin-2-amina C3a (1,0 g, 3,25 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (604 mg, 4,88 mmol), Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (375 mg, 0,33 mmol), carbonato sódico (solución acuosa, 2 mol/l, 4,88 ml, 9,75 mmol) y ACN (15 ml) se agita en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C hasta que C3a se ha consumido casi completamente. A continuación, la mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 420 mg (42 %). HPLC-MS: M+H = 307.

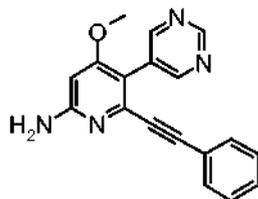
10

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
C3d		6-(2-feniletinil)-5-pirimidin-5-il-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

15

C3e) 4-metoxi-6-(2-feniletinil)-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-amina

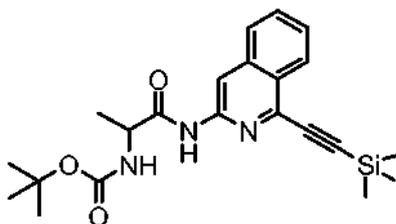


Una mezcla de 4-cloro-6-(2-feniletinil)-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-amina C3c (400 mg, 1,3 mmol), metóxido sódico (una solución de 2,61 mmol en 0,29 ml de MeOH) y que MeOH (2 ml) se agita durante 20 minutos a 100 °C y 10 minutos a 110 °C. La mezcla se diluye con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 228 mg (58 %). HPLC-MS: M+H = 303.

20

C4a) N-[1-oxo-1-[[1-(2-trimetilsililetinil)isoquinolin-3-il]amino]propan-2-il]carbamato de terc-butilo

25

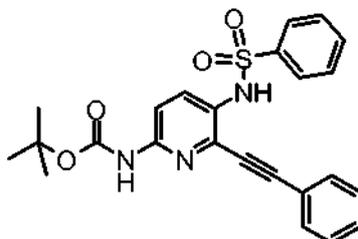


5 Una mezcla de N-[1-[(1-bromoisoquinolin-3-yl)amino]-1-oxopropan-2-yl]-carbamato de terc-butilo B4a (500 mg, 1,27 mmol), etinil(trimetil)silano (137 mg, 1,4 mmol), yoduro de cobre (I) (23 mg, 0,12 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (90 mg, 0,13 mmol) y DIPEA (700 μ l, 4,12 mmol) se agita en atmósfera de argón en NMP (4 ml) durante 1 h a 80 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 319 mg (61 %). HPLC-MS: M+H = 412; tR = 2,11 min (*Método_4).

10 El siguiente compuesto se prepara de forma análoga:

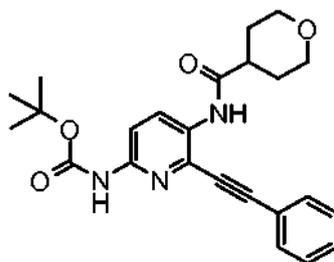
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
C4b		N-[1-oxo-1-[[6-(2-trimetilsililetinil)piridin-2-il]amino]propan-2-il]-carbamato de terc-butilo

C5a) N-[5-(bencenosulfonamido)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-carbamato de terc-butilo



15 El cloruro de bencenosulfonilo (20 μ l, 0,4 mmol) diluido con 400 μ l de DCM se añade a una mezcla de N-[5-amino-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo B5a (40 mg, 0,13 mmol), piridina (32 μ l, 0,4 mmol) y 400 μ l de DCM a TA y se agita durante 1 h. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 37 mg (64 %). HPLC-MS: M+H = 450; tR = 2,16 min (*Método_2).

20 C5b) N-[5-(oxano-4-carbonilamino)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-carbamato de terc-butilo

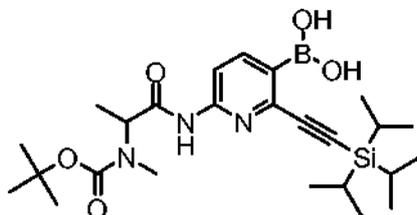


25 Una mezcla de ácido oxano-4-carboxílico (45 mg, 0,34 mmol), HATU (162 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (43 μ l, 0,25 mmol) en DMF (1 ml) se agita a TA durante 30 minutos. Se añade N-[5-amino-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo B5a (60 mg, 0,19 mmol) y la agitación se continúa durante 17 h. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 40 mg (49 %). HPLC-MS: M+H = 422; tR = 1,73 min (*Método_5).

Preparación de los compuestos D

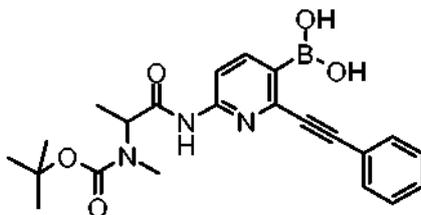
D1a) Ácido [6-[2-[etil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-3-il]borónico

5



Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]-amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo C1a (51 g, 90 mmol), bis(neopentil glicolato)diboro (40,5 g, 179 mmol), KOAc (26,4 g, 269 mmol), 1,1'-Bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (3,3 g, 4,5 mmol) y dioxano (400 ml) se agita en atmósfera de argón durante 17 h a 50 °C. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 21,9 g (48 %). HPLC-MS: M+H = 504; tR = 2,17 min (*Método_4).

15 D2a) Ácido [6-[2-[etil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoilamino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]borónico



Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo C2a (2,5 g, 5,45 mmol), bis(neopentil glicolato)diboro (2,46 g, 10,9 mmol), KOAc (1,61 g, 16,4 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) (399 mg, 0,55 mmol) y DMSO (20 ml) se agita en atmósfera de argón durante 39 h a 65 °C. La mezcla se diluye con agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 1,73 g (75 %). HPLC-MS: M+H = 424; tR = 1,59 min (*Método_5).

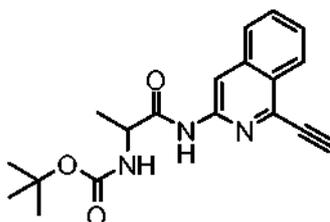
25

El siguiente compuesto se prepara de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
D2b		Ácido [6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)-oxicarbonil]amino]-propanoilamino]-2-(2-naftalen-2-iletinil)-piridin-3-il]borónico

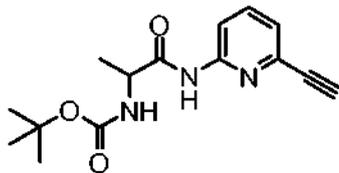
30

D4a) N-[1-[(1-etinilisoquinolin-3-il)amino]-1-oxopropan-2-il]-carbamato de terc-butilo



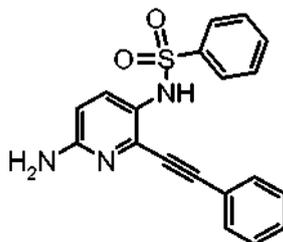
- 5 Una mezcla de N-[1-oxo-1-[[1-(2-trimetilsililetinil)isoquinolin-3-il]amino]-propan-2-il]carbamato de terc-butilo C4a (319 mg, 0,78 mmol), solución acuosa de KOH 1 N (3 ml) y MeOH (10 ml) se agita a TA durante 2 h. La mezcla se diluye con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 225 mg (86 %). HPLC-MS: M+H = 340; tR = 1,84 min (*Método_1).

El siguiente compuesto se prepara de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
D4b		N-[1-[[6-etinil-piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]carbamato de terc-butilo

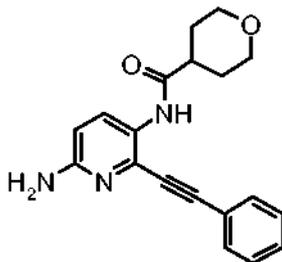
10

D5a) N-[6-amino-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]bencenosulfonamida



- 15 Una mezcla de N-[5-(bencenosulfonamido)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-carbamato de terc-butilo C5a (37 mg, 0,08 mmol) y DCM:TFA (9:1, 4 ml) se agita a TA durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El compuesto D5a (27 mg) en bruto se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

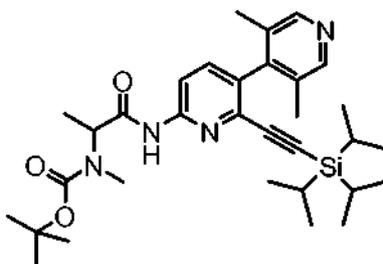
20 D5b) N-[6-amino-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]oxano-4-carboxamida



- 25 Una mezcla de N-[5-(oxano-4-carbonilamino)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-carbamato de terc-butilo C5b (29 mg, 0,07 mmol) y DCM:TFA (9:1, 3 ml) se agita a TA durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto en bruto (28 mg) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

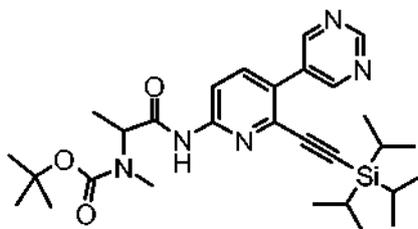
Preparación de los compuestos E

- 30 E1a) N-[1-[[5-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-6-[2-tri(propan-2-il)silil-etinil]piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo



5 Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)silietinil]piridin-2-il]-amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo C1a (300 mg, 0,56 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (169 mg, 0,72 mmol), Na₂CO₃ (118 mg, 1,11 m mol), 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) (40,8 mg, 0,06 mmol), dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) se agita en atmósfera de argón durante 17 h a 90 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 26 mg (51 %). HPLC-MS: M+H = 565; tR = 2,32 min (*Método_4).

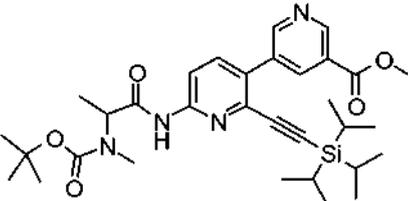
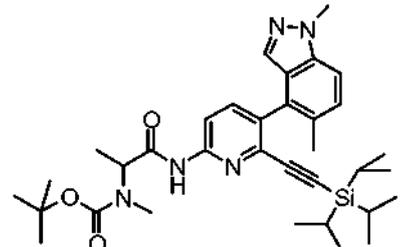
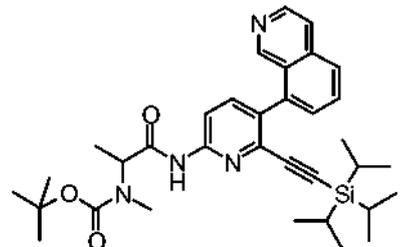
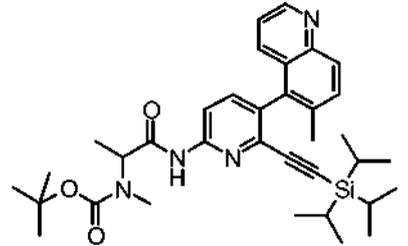
10 E1b) N-metil-N-[1-oxo-1-[[5-pirimidin-5-il-6-[2-tri(propan-2-il)silil-etinil]piridin-2-il]amino]propan-2-il]carbamato de terc-butilo



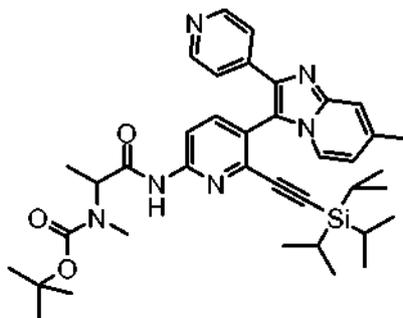
15 Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-[2-tri(propan-2-il)silietinil]piridin-2-il]-amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo C1a (3,5 g, 6,5 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (1,0 g, 7,8 mmol), Na₂CO₃ (1,4 g, 13,2 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (450 mg, 0,64 mmol), dioxano (20 ml), MeOH (5 ml) y agua (3,5 ml) se agita en atmósfera de argón durante 17 h a 80 °C. La mezcla se diluye con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 2,33 g (67 %). HPLC-MS: M+H = 538; tR = 2,26 min (*Método_4).

Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
E1c		N-[1-[[5-isoquinolin-4-il-6-[2-tri(propan-2-il)silietinil]-piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo
E1d		N-metil-N-[1-[[5-(4-metilpirimidin-5-il)-6-[2-tri(propan-2-il)silietinil]piridin-2-il] amino]-1-oxopropan-2-il]-carbamato de terc-butilo

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
E1e		5-[6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-amino]propanoilamino]-2-[2-tri-(propan-2-il)sililetinil]piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo
E1f		N-[1-[[5-(1,5-dimetil-indazol-4-il)-6-[2-tri(propan-2-il)-sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo
E1g		N-[1-[[5-isoquinolin-8-il-6-[2-tri(propan-2-il)-sililetinil]-piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo
E1i		N-metil-N-[1-[[5-(6-metilquinolin-5-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il] amino]-1-oxopropan-2-il]-carbamato de terc-butilo

E1j) N-metil-N-[1-[[5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-carbamato de terc-butilo

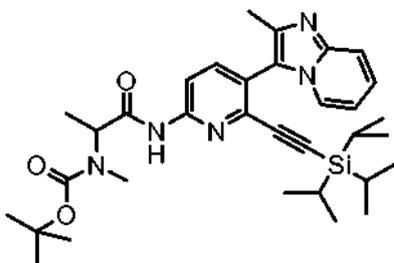


5
10 Una mezcla de ácido [6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-3-il]borónico D1a (1,5 g, 3,0 mmol), 3-yodo-7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridina Za (1,3 g, 3,9 mmol), Na₂CO₃ (0,95 g, 8,9 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (209 mg, 0,3 mmol), dioxano (30 ml) y agua (5 ml) se agita en atmósfera de argón durante 17 h a 70 °C. La mezcla se diluye con agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por

RP HPLC. Rendimiento: 965 mg (49 %). HPLC-MS: M+H = 667; tR = 2,04 min (*Método_3).

Elk) N-metil-N-[1-[[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-tri-(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo

5



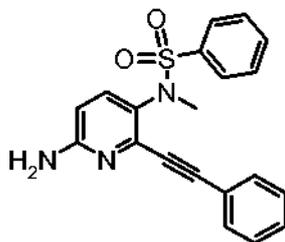
Una mezcla de ácido [6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoilamino]-2-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-3-il]borónico D1a (1,5 g, 3,0 mmol), 3-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (842 mg, 3,9 mmol), Na₂CO₃ (0,95 g, 8,9 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (209 mg, 0,3 mmol), dioxano (30 ml) y agua (5 ml) se agita en atmósfera de argón durante 2 h a 60 °C. La mezcla se diluye con agua y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 0,6 g (34 %). HPLC-MS: M+H = 590; tR = 2,05 min (*Método_3).

15 Los siguientes compuestos se preparan de forma análoga. Para los compuestos E11, E1o, E1s y E1u, se usan los componentes básicos s Zb-Ze.

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
E11		N-[1-[[5-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo
E1m		N-[1-[[5-(6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo
E1n		N-[1-[[5-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo

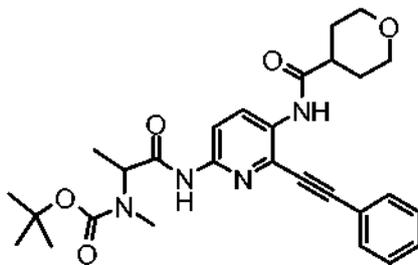
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
E1o		<p>N-[1-[[5-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]-piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo</p>
E1p		<p>N-[1-[[5-(7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo</p>
E1q		<p>N-[1-[[5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo</p>
E1r		<p>N-[1-[[5-(4-ciano-2-metilsulfanilpirimidin-5-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo</p>
E 1 s		<p>N-metil-N-[1-[[5-(2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]-piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo</p>
E1t		<p>N-[1-[[5-[2-(dimetil-amino)-4,6-dimetilpirimidin-5-il]-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]-piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo</p>
E1u		<p>N-[1-[[5-(4,6-dimetil-2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-6-[2-tri(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo</p>

E5a) N-[6-amino-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-N-metilbencenosulfonamida



5 A TA se añade NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 4,6 mg, 0,12 mmol) a N-[6-amino-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]bencenosulfonamida D5a (27mg, aprox. 0,07 mmol) en THF (0,6 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añade sulfato de dimetilo (8 μ l, 0,08 mmol) a la mezcla y la agitación continúa durante 1 h. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 16 mg (57 %). HPLC-MS: M+H = 364; tR = 1,85 min (*Método_2).

10 E5b) N-metil-N-[1-[[5-(oxano-4-carbonilamino)-6-(2-feniletinil)-piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo



15 Una mezcla de ácido 2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoico (34 mg, 0,17 mmol) y N,N'-dodiclohexilcarbodiimida (17 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 ml) se agita a TA durante 20 minutos. Esta mezcla se añade a N-[6-amino-2-(2-feniletinil)-piridin-3-il]oxano-4-carboxamida D5b (28 mg, 0,09 mmol) y DIPEA (17 μ l; 0,10 mmol) en DCM (1 ml). Después de agitar durante 6 días a 40 °C la mezcla de reacción se diluye con DCM y se extrae con agua. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto en bruto (70 mg) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

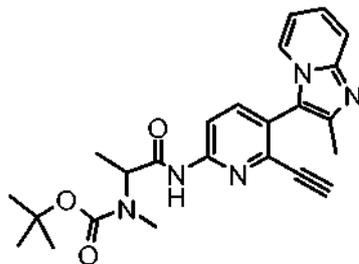
20

Preparación de los compuestos F1

25 Todos los compuestos que contienen trisopropil-alquino (por ejemplo, E1a-E1u) se desililan de forma análoga a la usada como ejemplo para F1a:

F1a N-[1-[[6-etinil-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo

30

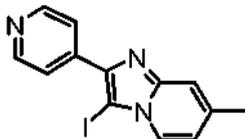


35 Una mezcla de N-metil-N-[1-[[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-tri-(propan-2-il)sililetinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo Elk (16,7 g, 28,3 mmol), THF (200 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/1 de solución en THF, 34 ml, 34 mmol) se agita a TA durante 15 minutos. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío y el producto se purifica por cromatografía en NP. Rendimiento: 10,6 g (86 %). HPLC-MS: M+H = 434; tR = 1,20 min (*Método_1).

Los componentes básicos adicionales Z se sintetizan como sigue a continuación:

Za) 3-yodo-7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridina

5



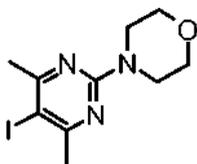
Una mezcla de 7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridina (6,52 g, 31,1 mmol), N-yodosuccinimida (7,0 g, 31,1 mmol) y ACN (180 ml) se agita a TA durante 17 h. El precipitado se recoge, se lava con ACN y se seca. Rendimiento: 4,4 g (42 %). HPLC-MS: M+H = 336; tR = 1,55 min (*Método_3).

10

Los siguientes componentes básicos se preparan de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
Zb		7-cloro-3-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]piridina
Zc		3-yodo-2-metilimidazo[1,2-a]pirazina

Zd) 4-(5-yodo-4,6-dimetilpirimidin-2-il)morfolina



15

Una mezcla de 4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)morfolina (20,6 g, 107 mmol), N-yodosuccinimida (28,8 g, 128 mmol) y ACN (400 ml) se agita a TA durante 24 h. Se añade DCM y una solución acuosa que contiene un 3 % de tiosulfato sódico y la mezcla se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. Este material se usa sin purificación adicional. Rendimiento: 33,7 g (89 %).

20

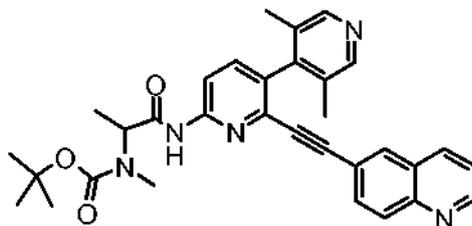
El siguiente componente básico se prepara de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
Ze		5-yodo-4,6-dimetil-2-pirrolidin-1-ilpirimidina

25 Preparación de los ejemplos (I): La siguiente sección comprende la respectiva última etapa con respecto a los ejemplos combinada con la correspondiente etapa de desprotección posterior cuando sea necesario:

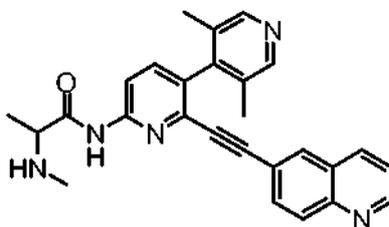
G1a N-[1-[[5-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)-piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo

30



5 Una mezcla de N-[1-[[5-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-6-etinilpiridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (E1a desilado de acuerdo con el método general usado a modo de ejemplo para F1a) (50 mg, 0,12 mmol), 6-yodo-quinolina (89 mg, 0,35 mmol), yoduro de cobre (I) (2,2 mg, 0,01 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,1 mg, 0,01 mmol) y trietilamina (64 μ l, 0,47 mmol) se agita en atmósfera de argón en NMP (0,5 ml) durante 1 h a 50 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 28 mg (45 %). HPLC-MS: M+H = 536; tR = 1,79 min (*Método_3).

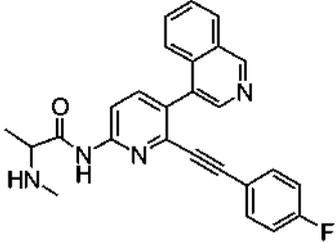
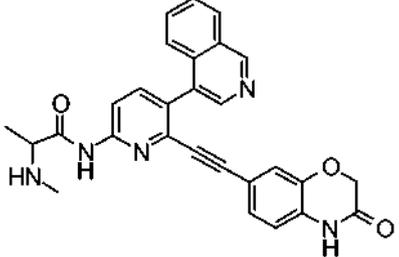
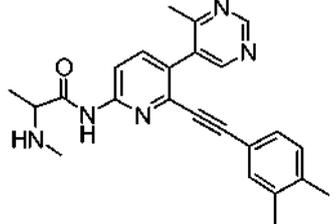
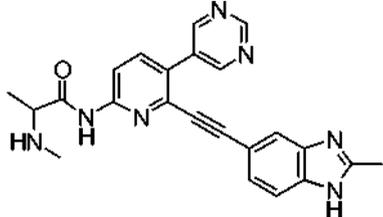
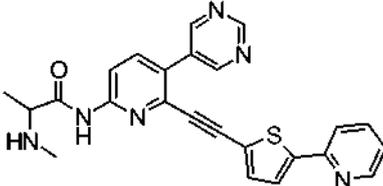
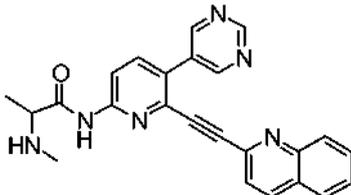
10 Ejemplo 1 N-[5-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida

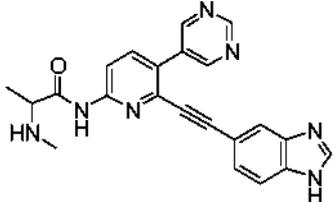
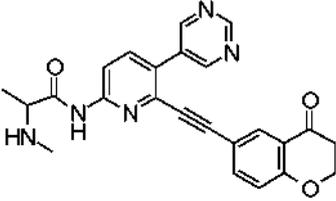
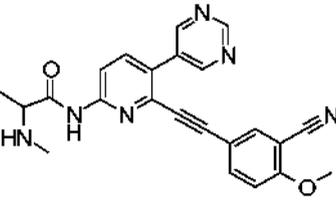
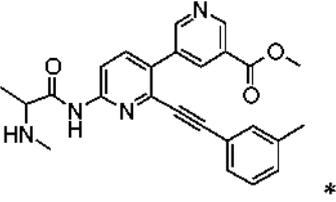
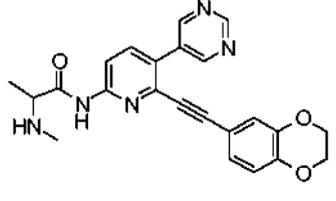
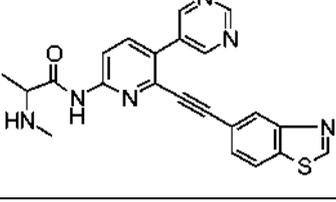
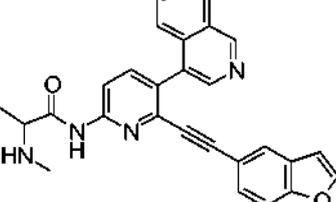


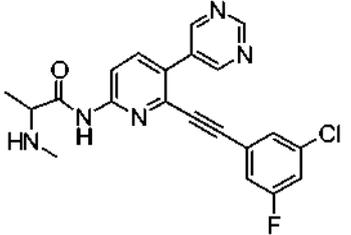
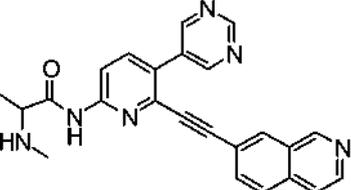
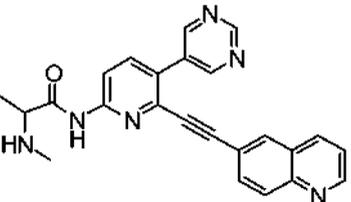
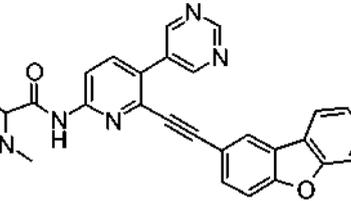
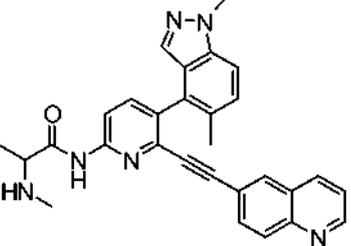
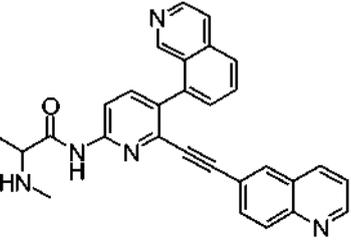
15 Una mezcla de N-[1-[[5-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo G1a (28 mg, 0,05 mmol) y DCM:TFA (8:2, 10 ml) se agita a TA durante 15 minutos. La mezcla se diluye con tolueno (10 ml) y se concentra al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 16 mg (70 %). HPLC-MS: M+H = 436; tR = 1,09 min (*Método_1).

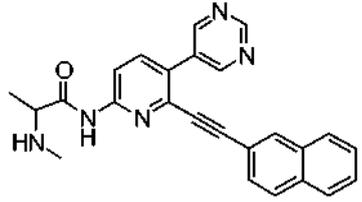
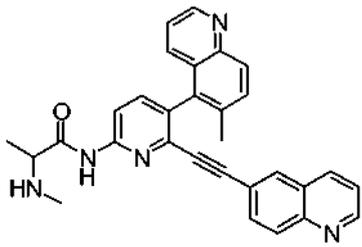
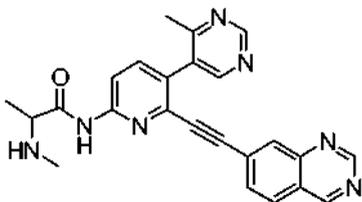
Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
2		N-[6-[2-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)etinil]-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 430; tR = 1,23
3		N-[5-isoquinolin-4-il-6-[2-(4-metoxifenil)etinil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 437; tR = 1,92

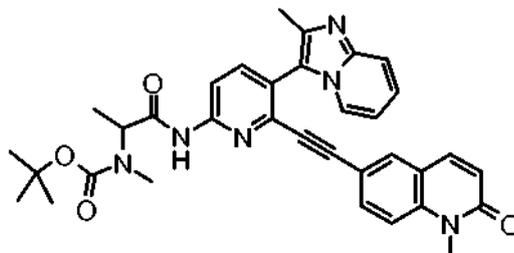
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
4		N-[6-[2-(4-fluorofenil)-etnil]-5-isoquinolin-4-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 425; tR = 1,95
5		N-[5-isoquinolin-4-il-6-[2-(3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-7-il)-etnil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 478; tR = 1,64
6		N-[6-[2-(3,4-dimetilfenil)-etnil]-5-(4-metilpirimidin-5-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 400; tR = 1,40
7		2-(metilamino)-N-[6-[2-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)etnil]-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]propanamida	M+H = 412; tR = 0,97
8		2-(metilamino)-N-[6-[2-(5-piridin-2-iltiofen-2-il)-etnil]-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]propanamida	M+H = 441; tR = 1,27
9		2-(metilamino)-N-[5-pirimidin-5-il-6-(2-quinolin-2-iletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 409; tR = 1,24

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
10		N-[6-[2-(1H-benzimidazol-5-il)etilil]-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 398; tR = 0,94
11		2-(metilamino)-N-[6-[2-(4-oxo-2,3-dihidrocromen-6-il)etilil]-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]propanamida	M+H = 428; tR = 1,21
12		N-[6-[2-(3-ciano-4-metoxifenil)etilil]-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 413; tR = 1,23
13*		5-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-[2-(3-metilfenil)etilil]-piridin-3-il]piridina-3-carboxilato de metilo*	M+H = 429; tR = 1,98
14		N-[6-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etilil]-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 416; tR = 1,19
15		N-[6-[2-(1,3-benzotiazol-5-il)etilil]-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 415; tR = 1,13
16		N-[6-[2-(1-benzofuran-5-il)etilil]-5-isoquinolin-4-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 447; tR = 1,94

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
17		N-[6-[2-(3-cloro-5-fluorofenil)etnil]-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 410; tR = 1,36
18		N-[6-(2-isoquinolin-7-il-etnil)-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 409; tR = 1,11
19		2-(metilamino)-N-[5-pirimidin-5-il-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 409; tR = 1,11
20		N-[6-(2-dibenzofuran-2-il-etnil)-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 448; tR = 1,46
21		N-[5-(1,5-dimetilindazol-4-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 475; tR = 1,00
22		N-[5-isoquinolin-8-il-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 458; tR = 1,11

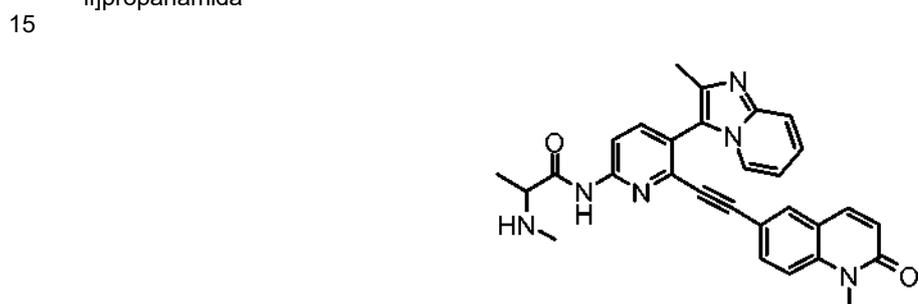
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
23		2-(metilamino)-N-[6-(2-naftalen-2-iletinil)-5-piridin-5-il]propanamida	M+H = 408; tR = 1,83
24		2-(metilamino)-N-[5-(6-metilquinolin-5-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 472; tR = 1,16
25		2-(metilamino)-N-[5-(4-metilpirimidin-5-il)-6-(2-quinazolin-7-iletinil)-piridin-2-il]propanamida	M+H = 424; tR = 1,13
* ejemplo comparativo			

G1b N-metil-N-[1-[[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(1-metil-2-oxoquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-carbamato de terc-butilo



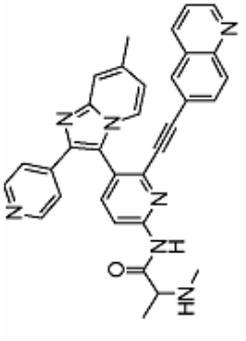
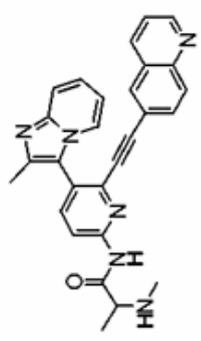
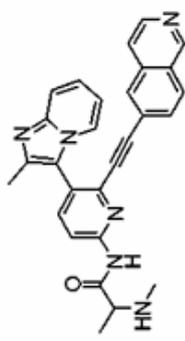
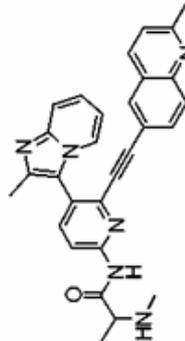
5 Una mezcla de N-[1-[[6-etinil-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo F1a (60 mg, 0,14 mmol), 6-bromo-1-metilquinolin-2-ona (82 mg, 0,35 mmol), yoduro de cobre (I) (2,6 mg, 0,01 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,1 mg, 0,01 mmol) y DIPEA (94 µl, 0,55 mmol) se agita en atmósfera de argón en NMP (0,5 ml) durante 2 h a 50 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 17 mg (21 %). HPLC-MS: M+H = 591; tR = 1,79 min (*Método_4).

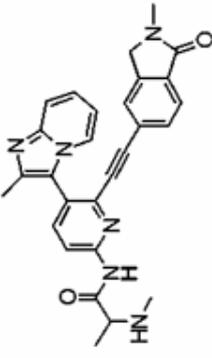
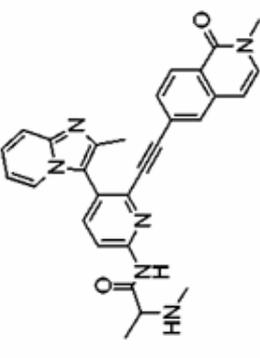
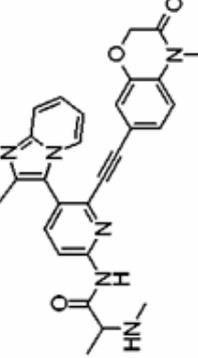
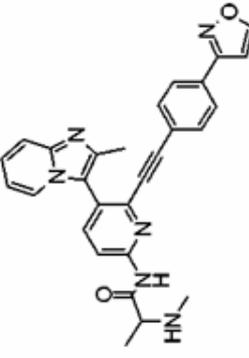
10 Ejemplo 26 2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(1-metil-2-oxoquinolin-6-il)etinil] piridin-2-il]propanamida

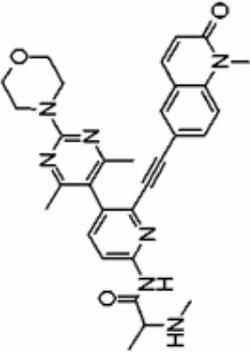
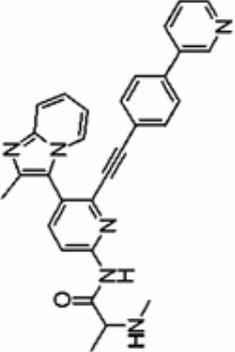
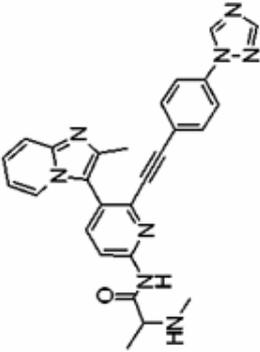
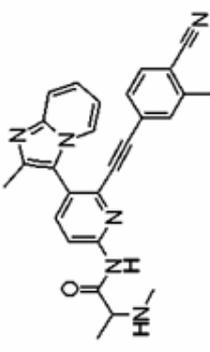


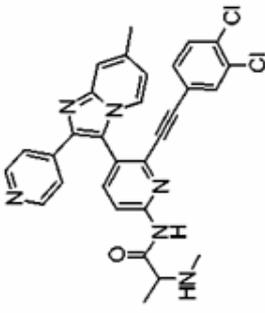
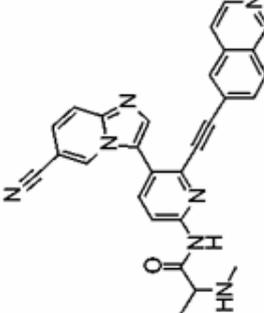
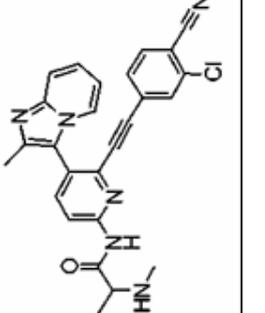
5 Una mezcla de N-metil-N-[1-[[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(1-metil-2-oxoquinolin-6-il)etilil]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo G1b (17 mg, 0,03 mmol) y DCM:TFA (9:1, 2 ml) se agita a TA durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM y se añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 14 mg (99 %). HPLC-MS: M+H = 491; tR = 0,97 min (*Método_1).

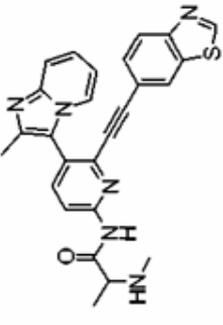
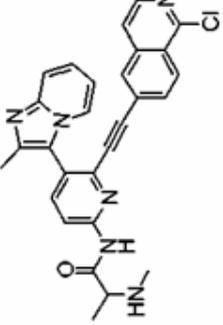
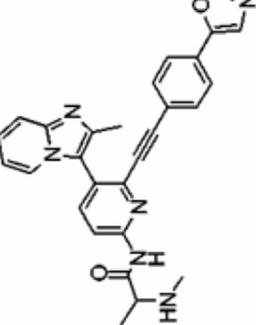
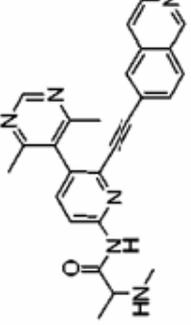
Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga.

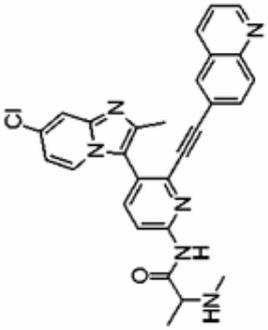
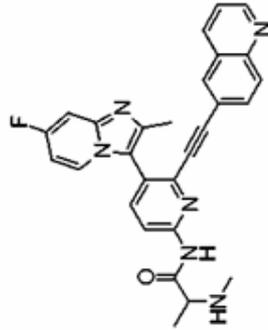
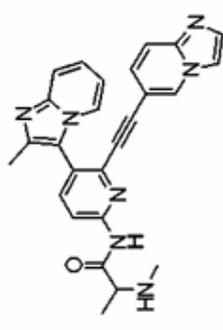
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
27		2-(metilamino)-N-[5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 538; IR = 1,23
28		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 461; IR = 1,20
29		N-[6-(2-isouquinolin-6-il-etinil)-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 461; IR = 10
30		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(2-metilquinolin-6-il)etinil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 475; IR = 1,06

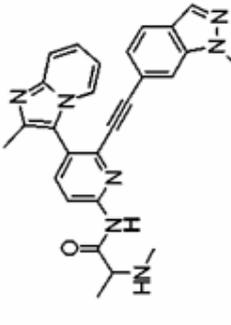
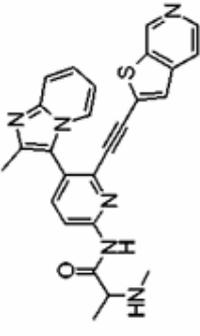
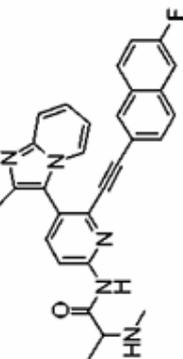
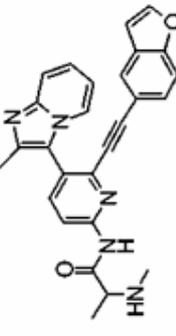
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
31		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(2-metil-1-oxo-3H-isoindol-5-il)etiril]piridin-2-il]propanamida	M+H = 479; tR = 0,93
32		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(2-metil-1-oxoisoquinolin-6-il)etiril]piridin-2-il]propanamida	M+H = 491; tR = 1,01
33		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(4-metil-3-oxo-1,4-benzoxazin-7-il)etiril]piridin-2-il]propanamida	M+H = 495; tR = 1,03
34		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-[4-(1,2-oxazol-3-il)-fenil]etiril]piridin-2-il]propanamida	M+H = 477; tR = 1,14

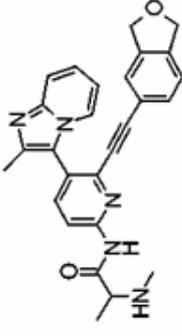
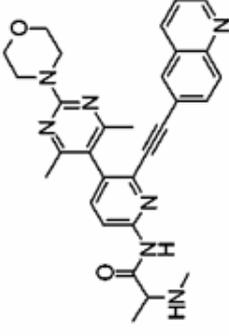
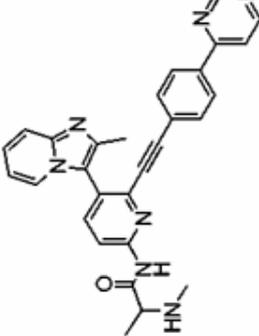
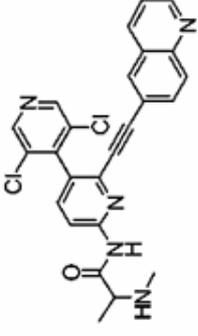
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
35		N-[5-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-6-[2-(1-metil-2-oxoquinolin-6-il)etiril]pidridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 552; tR = 1,17
36		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(4-piridin-3-ilfenil)etiril]pidridin-2-il]propanamida	M+H = 487; tR = 1,10
37		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-[4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil]etiril]pidridin-2-il]propanamida	M+H = 477; tR = 1,00
38		N-[6-[2-(4-ciano-3-metilfenil)etiril]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 449; tR = 1,57

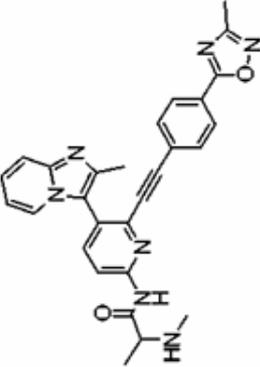
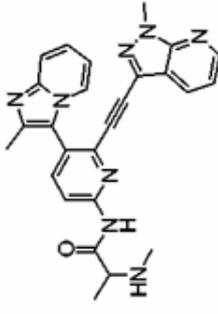
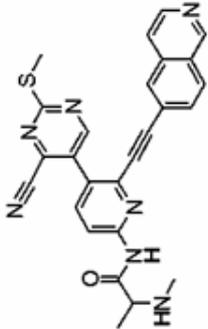
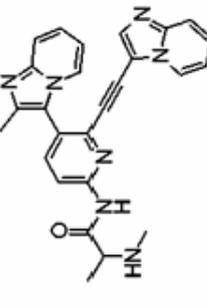
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
39		N-[6-[2-(3,4-diclorofenil)-etinil]-5-(7-metil-2-piimidin-4-ilimidazo[1,2-a]piimidin-3-il)-piimidin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 555; tR = 1,83
40		N-[5-(6-cianoimidazo[1,2-a]piimidin-3-il)-6-(2-isoquinolin-6-iletinil)piimidin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 472; tR = 1,24
41		N-[6-[2-(3-cloro-4-cianofenil)etinil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piimidin-3-il)piimidin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 469/ 471; tR = 1,32

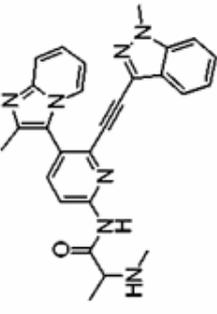
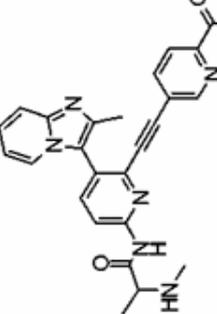
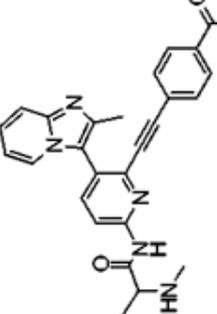
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
42		N-[6-[2-(1,3-benzotiazol-6-yl)-etnil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]píridin-3-il)-píridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 467; tR = 1,04
43		N-[6-[2-(1-cloroisouquinolin-6-yl)etnil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]píridin-3-il)-píridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 495; tR = 1,18
44		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]píridin-3-il)-6-[2-[4-(1,3-oxazol-5-yl)-fenil]etnil]píridin-2-il]-propanamida	M+H = 477; tR = 1,09
45		N-[5-(4,6-dimetilpirimidin-5-yl)-6-(2-isouquinolin-6-yl-etnil)píridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 437; tR = 1,16

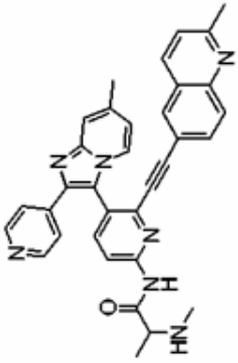
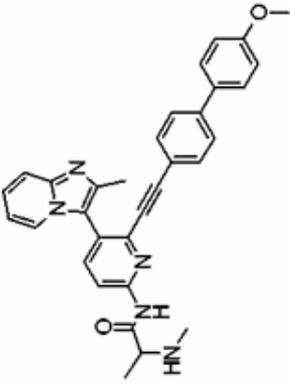
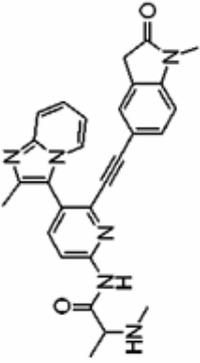
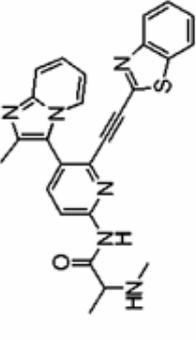
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
46		N-[5-(7-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 495; tR = 1,11
47		N-[5-(7-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 479; tR = 1,04
48		N-[6-(2-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletinil)-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 450; tR = 0,92

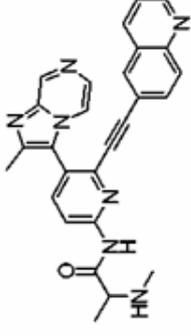
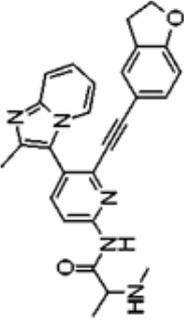
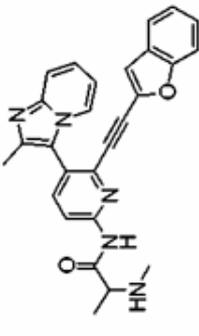
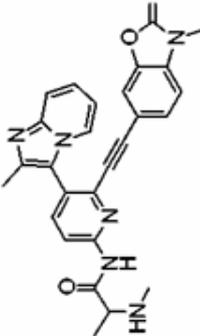
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
49		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(1-metilimidazol-6-il)-etnil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 464; tR = 1,05
50		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(2-tieno[2,3-c]piridin-2-iletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 467; tR = 1,00
51		N-[6-[2-(6-fluoronaftalen-2-il)etnil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 478; tR = 1,24
52		N-[6-[2-(1-benzofuran-5-il)-etnil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 450; tR = 1,13

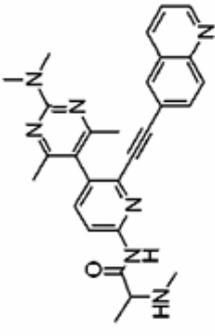
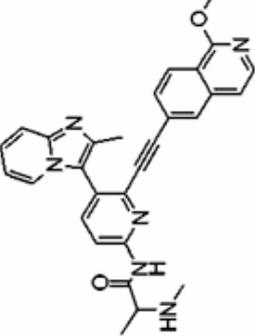
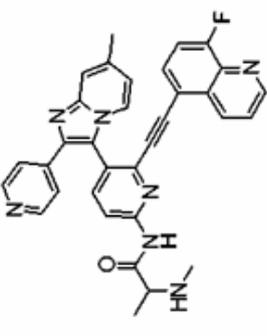
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
53		<p>N-[6-[2-(1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)etini]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida</p>	<p>M+H = 452; tR = 1,02</p>
54		<p>N-[5-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-6-(2-quinolin-6-iletini)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida</p>	<p>M+H = 522; tR = 1,23</p>
55		<p>2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(4-pirimidin-4-ifenil)etini]piridin-2-il]-propanamida</p>	<p>M+H = 488; tR = 1,06</p>
56		<p>N-[5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-6-(2-quinolin-6-iletini)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida</p>	<p>M+H = 476; tR = 1,23</p>

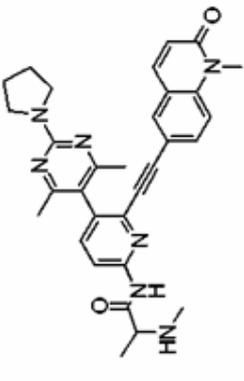
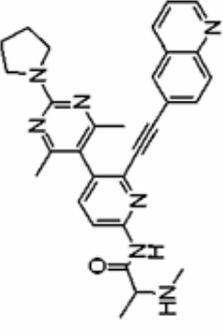
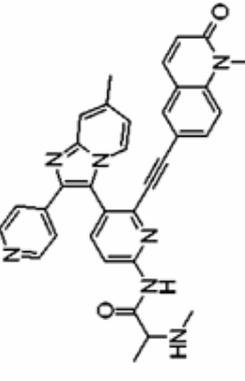
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
57		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-1-5-il)fenil]etil]-piridin-2-il]propanamida	M+H = 492; tR = 1,16
58		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(1-metilpirazolol[3,4-b]piridin-3-il)etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 465; tR = 1,01
59		N-[5-(4-ciano-2-metilsulfanil)piridin-5-il)-6-(2-isoquinolin-6-iletiril)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 480; tR = 1,44
60		N-[6-(2-imidazo[1,2-a]piridin-3-iletiril)-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 450; tR = 0,96

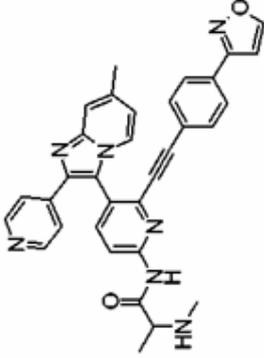
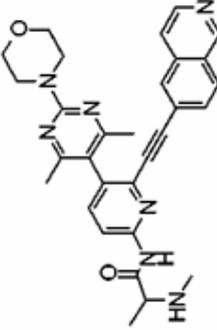
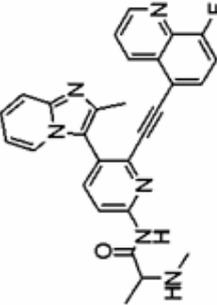
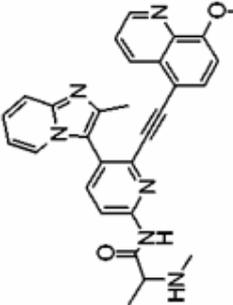
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
61		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(1-metilindazol-3-il)-etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 464; tR = 1,09
62		N-metil-5-[2-[6-[2-(metilamino)propano]amino]-3-(2-metilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]etil]piridina-2-carboxamida	M+H = 468; tR = 0,95
63		4-[2-[6-[2-(metilamino)-propano] amino]-3-(2-metilimidazo [1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]etil]benzamida	M+H = 453; tR = 0,90

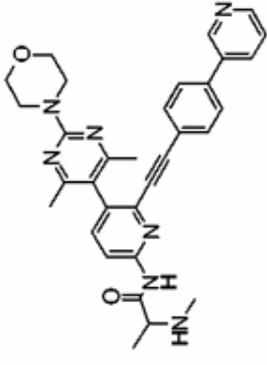
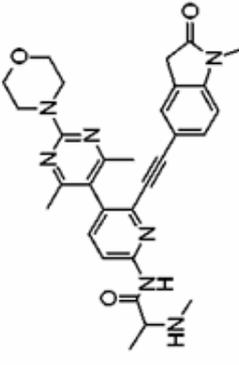
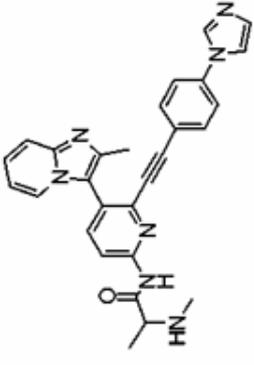
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
64		<p>2-(metilamino)-N-[5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(2-metilquinolin-6-il)-etil]piperidin-2-il]propanamida</p>	<p>M+H = 552; tR = 1,13</p>
65		<p>N-[6-[2-[4-(4-metoxifenil)-etil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida</p>	<p>M+H = 516; tR = 1,33</p>
66		<p>2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(1-metil-2-oxo-3H-indol-5-il)etil]piperidin-2-il]-propanamida</p>	<p>M+H = 479; tR = 1,00</p>
67		<p>N-[6-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)-etil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida</p>	<p>M+H = 467; tR = 1,14</p>

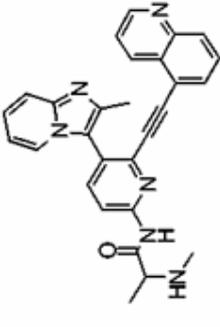
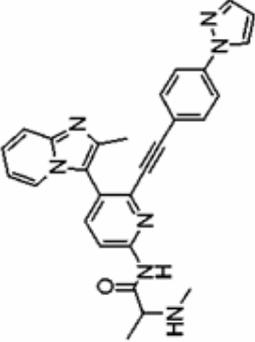
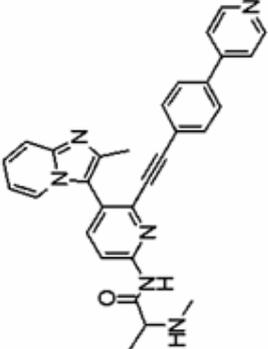
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
68		2-(methylamino)-N-[5-(2-methylimidazo[1,2-a]pirazin-3-yl)-6-(2-quinolin-6-yletynil)piridin-2-yl]propanamida	M+H = 462; tR = 1,27
69		N-[6-[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-yl)etynil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 452; tR = 1,08
70		N-[6-[2-(1-benzofuran-2-yl)etynil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 450; tR = 1,19
71		2-(methylamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-6-[2-(3-metil-2-oxo-1,3-benzoxazol-6-yl)etynil]piridin-2-yl]propanamida	M+H = 481; tR = 0,97

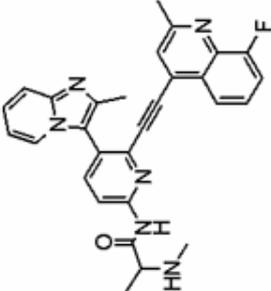
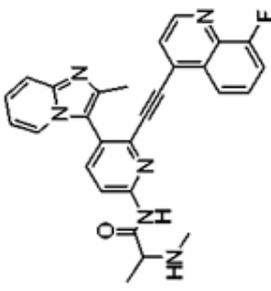
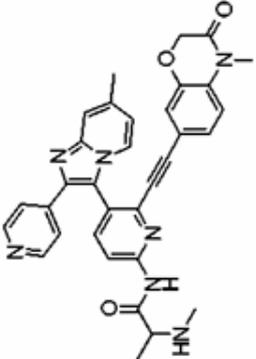
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
76		N-[5-[2-(dimetilamino)-4,6-dimetilpirimidin-5-il]-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 480; tR = 1,28
77		N-[6-[2-(1-metoxisiquinolin-6-il)etiril]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 491; tR = 1,21
78		N-[6-[2-(8-fluoroquinolin-5-il)etiril]-5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 556; tR = 1,09

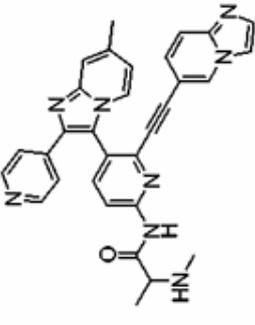
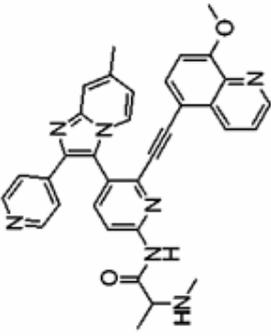
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
79		N-[5-(4,6-dimetil-2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-6-[2-(1-metil-2-oxoquinolin-6-il)-etnil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 536; tR = 1,24
80		N-[5-(4,6-dimetil-2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 506; tR = 1,31
81		2-(metilamino)-N-[6-[2-(1-metil-2-oxoquinolin-6-il)-etnil]-5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]propanamida	M+H = 568; tR = 1,04

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
82		2-(metilamino)-N-[5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-[4-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-etinil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 554; tR = 1,17
83		N-[5-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-6-(2-isoxquinolin-6-iletinil)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 522; tR = 1,23
84		N-[6-[2-(8-fluoroquinolin-5-il)etinil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 479; tR = 1,05
85		N-[6-[2-(8-metoxiquinolin-5-il)etinil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 491; tR = 1,00

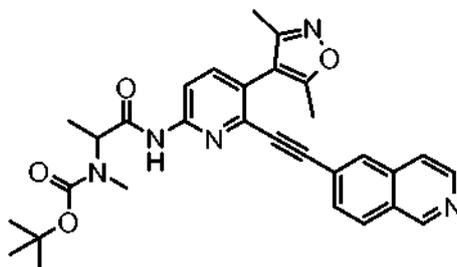
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
86		N-[5-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-6-[2-(4-piridin-3-ilfenil)etil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 548; tR = 1,28
87		N-[5-(4,6-dimetil-2-morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-6-[2-(1-metil-2-oxo-3H-indol-5-il)etil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 540; tR = 1,16
88		N-[6-[2-(4-imidazol-1-ilfenil)etil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 476; tR = 1,00

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
89		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(2-(2-quinolin-5-iletinil)-piridin-2-il)propanamida	M+H = 461; tR = 1,04
90		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(4-pirazo-1-ifenil)-etnil]piridin-2-il)propanamida	M+H = 476; tR = 1,12
91		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-[2-(4-piridin-4-ifenil)-etnil]piridin-2-il)propanamida	M+H = 487; tR = 1,09

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
92		N-[6-[2-(8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)etilil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 493; tR = 1,11
93		N-[6-[2-(8-fluoroquinolin-4-il)etilil]-5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 479; tR = 1,06
94		2-(metilamino)-N-[6-[2-(4-metil-3-oxo-1,4-benzoxazin-7-il)etilil]-5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)piridin-2-il]propanamida	M+H = 572; tR = 1,08

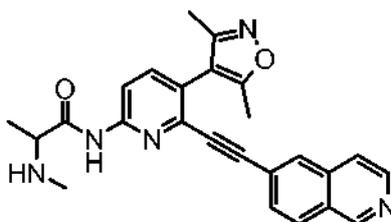
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPL C-MS
95		N-[6-(2-imidazo[1,2-a]piridin-6-iletinil)-5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]-piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 527; tR = 0,98
96		N-[6-[2-(8-metoxiquinolín-5-il)etiril]-5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]-piridin-3-il)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 568; tR = 1,04

E2a) N-[1-[[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-isoquinolin-6-iletinil)-piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo



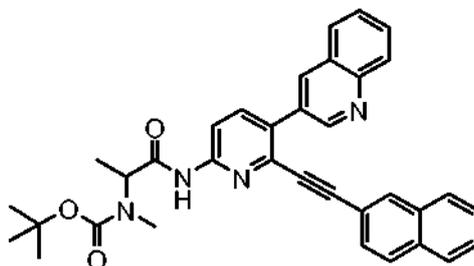
5 Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-(2-isoquinolin-6-iletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo C2b (300 mg, 0,59 mmol), ácido (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)borónico (166 mg, 1,18 mmol), CsF (358 mg, 2,36 mmol) tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (41 mg, 0,06 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (34 mg, 0,12 mmol) y dioxano (4,5 ml) se agita en atmósfera de argón a 50 °C durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 191 mg (62 %). HPLC-MS: M+H = 526; tR = 1,89 min (*Método_2).

15 Ejemplo 97 N-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-isoquinolin-6-iletinil)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida



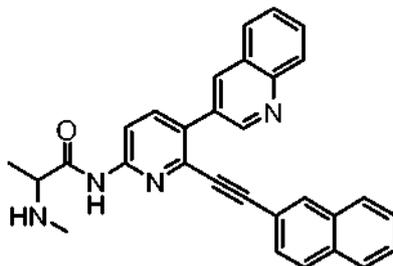
20 Una mezcla de N-[1-[[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-isoquinolin-6-iletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo E2a (191 mg, 0,36 mmol) y DCM:TFA (9:1, 10 ml) se agita a TA durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 101 mg (65 %). HPLC-MS: M+H = 426; tR = 1,30 min (*Método_1).

25 E2b) N-metil-N-[1-[[6-(2-naftalen-2-iletinil)-5-quinolin-3-il]piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo



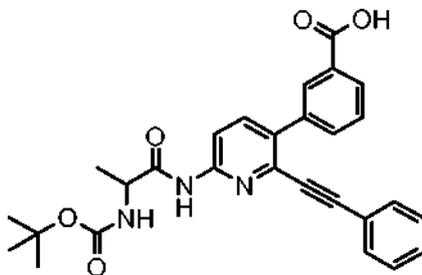
30 Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-(2-naftalen-2-iletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo C2c (150 mg, 0,30 mmol), ácido quinolin-3-ilborónico (61 mg, 0,35 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (40 mg, 0,06 mmol), Na₂CO₃ (63 mg, 0,59 mmol), dioxano (1 ml), MeOH (0,2 ml) y agua (0,1 ml) se agita en atmósfera de argón durante 2 h a 85 °C. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 91 mg (55 %).

35 Ejemplo 98 2-(metilamino)-N-[6-(2-naftalen-2-iletinil)-5-quinolin-3-il]piridin-2-il]propanamida



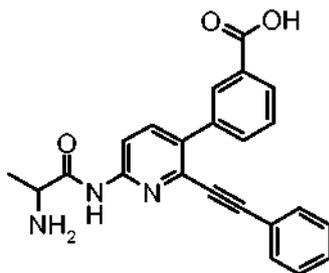
5 Una mezcla de N-metil-N-[1-[[6-(2-naftalen-2-iletinil)-5-quinolin-3-il-piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]carbamato de terc-butilo E2b (91 mg, 0,16 mmol) y DCM:TFA (9:1, 5 ml) se agita a TA durante 1 h. La mezcla se diluye con tolueno (10 ml) y se concentra al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 74 mg (99 %). HPLC-MS: M+H = 457; tR = 1,58 min (*Método_1).

E2c) ácido 3-[6-[2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]propanoilamino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]benzoico



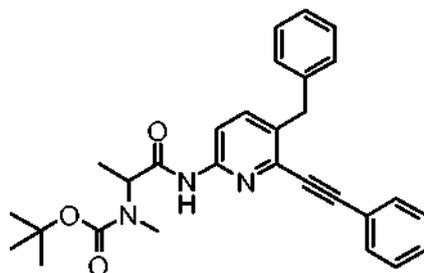
10 Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]carbamato de terc-butilo C2d (40 mg, 0,09 mmol), ácido 3-boronobenzoico (18 mg, 0,11 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,3 mg, 0,01 mmol), Na₂CO₃ (19 mg, 0,18 mmol), dioxano (0,9 ml), MeOH (0,2 ml) y agua (0,1 ml) se agita en atmósfera de argón durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 16 mg (37 %). HPLC-MS: M+H = 486; tR = 1,49 min (*Método_5).

Ejemplo 99 ácido 3-[6-(2-aminopropanoilamino)-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-benzoico



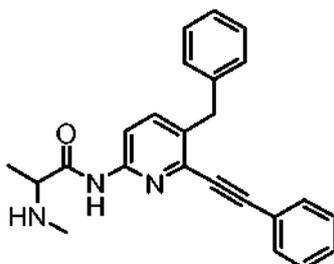
20 Una mezcla de ácido 3-[6-[2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]propanoilamino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]benzoico E2c (16 mg, 0,03 mmol) y DCM:TFA (9:1, 1,7 ml) se agita a TA durante 90 minutos. La mezcla se diluye con tolueno (10 ml) y se concentra al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 3 mg (24 %). HPLC-MS: M+H = 386; tR = 1,03 min (*Método_1).

E2d) N-[1-[[5-bencil-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo



5 Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-(2-phenylethynyl)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo C2a (50 mg, 0,11 mmol), 9-bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (283 μ l, 0,14 mmol) Cs_2CO_3 (71 mg, 0,22 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (8,0 mg, 0,01 mmol) y dioxano (0,6 ml) se agita en atmósfera de argón durante 45 minutos a 70 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 26 mg (51 %). HPLC-MS: M+H = 470; tR = 1,97 min (*Método_4).

10 Ejemplo 119 N-[5-bencil-6-(2-phenylethynyl)piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida

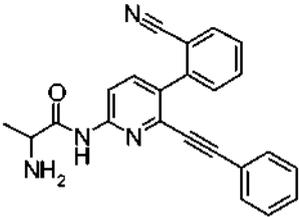
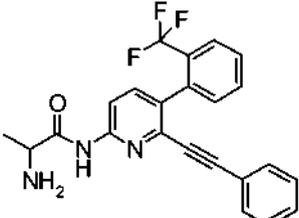
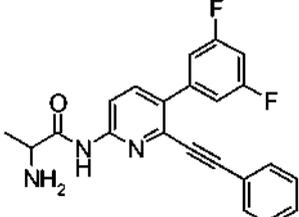
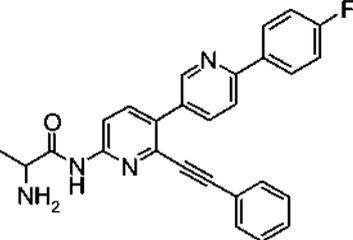
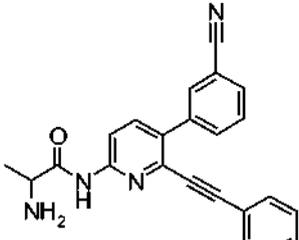
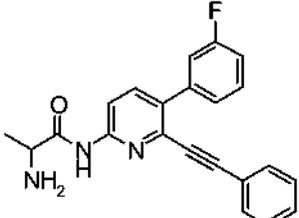


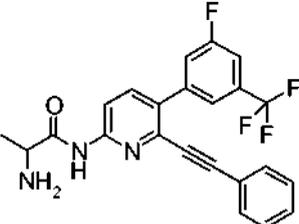
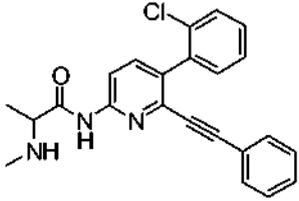
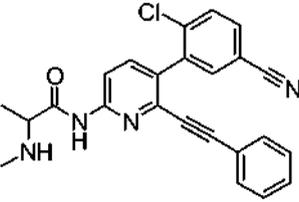
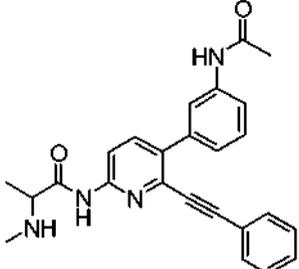
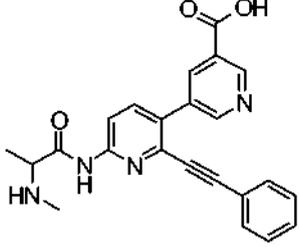
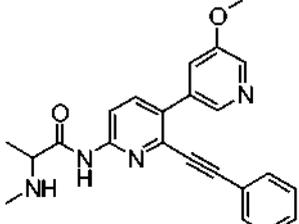
15 Una mezcla de N-[1-[[5-bencil-6-(2-phenylethynyl)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo E2d (26 mg, 0,6 mmol) y DCM:TFA (9:1, 2 ml) se agita a TA durante 90 minutos. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 4 mg (20 %). HPLC-MS: M+H = 370; tR = 2,16 min (*Método_1).

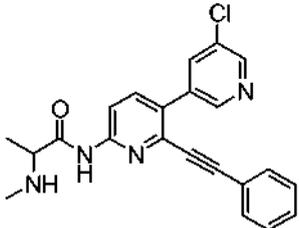
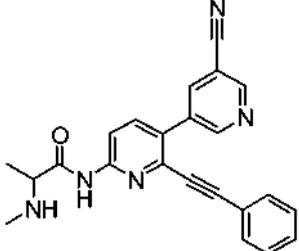
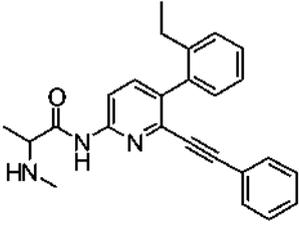
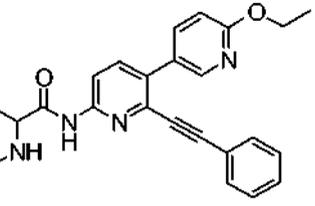
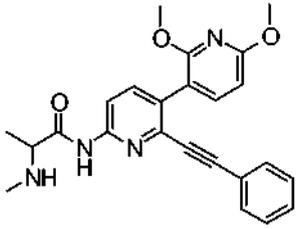
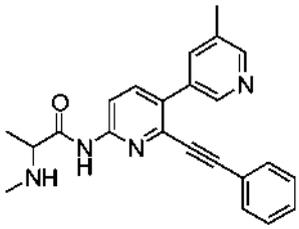
20 Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
100		2-amino-N-[5-(5-fenoxipiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 435; tR = 1,99
101		2-amino-N-[6-(2-feniletinil)-5-piridin-3-ilpiridin-2-il]propanamida	M+H = 343; tR = 1,61

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
102		2-amino-N-[5-(2-fluorofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 360; tR = 1,97
103		2-amino-N-[5-(2,6-diclorofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 410/ 412/414
104		2-amino-N-[5-(2,6-dimetilfenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 370; tR = 2,21
105		2-amino-N-[6-(2-feniletinil)-5-pirimidin-5-il]piridin-2-il]-propanamida	M+H = 344; tR = 1,49
106		2-amino-N-[5-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 361; tR = 1,75
107		2-amino-N-[5-fenil-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 342; tR = 1,98
108		2-amino-N-[5-(2-metilfenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 356; tR = 2,04

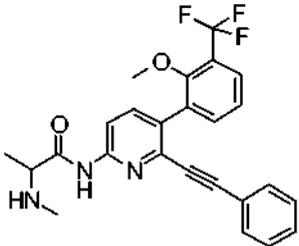
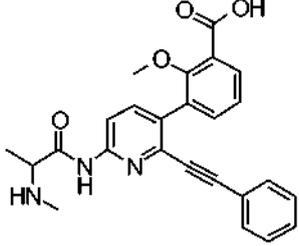
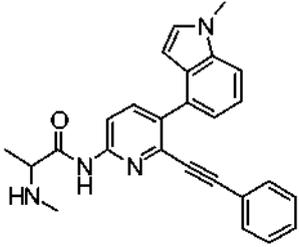
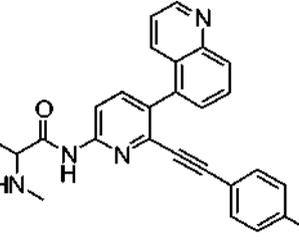
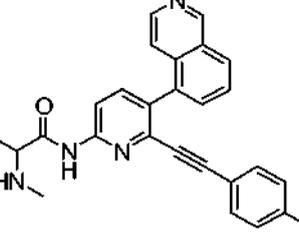
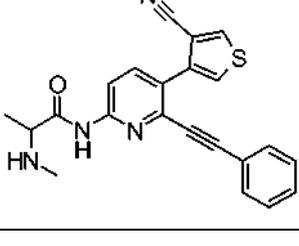
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
109		2-amino-N-[5-(2-cianofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 367; tR = 1,84
110		2-amino-N-[6-(2-feniletinil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-piridin-2-il]propanamida	M+H = 410; tR = 2,06
111		2-amino-N-[5-(3,5-difluorofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 378; tR = 1,99
112		2-amino-N-[5-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 437; tR = 2,11
113		2-amino-N-[5-(3-cianofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 367; tR = 1,86
114		2-amino-N-[5-(3-fluorofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 360; tR = 2,01

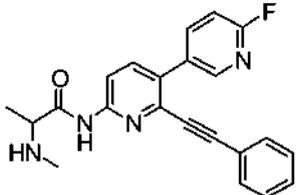
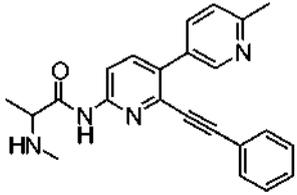
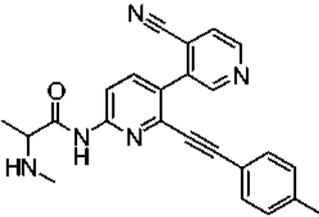
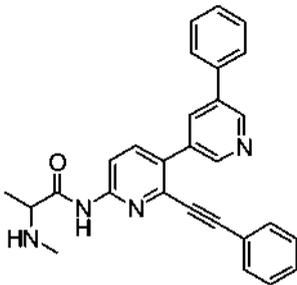
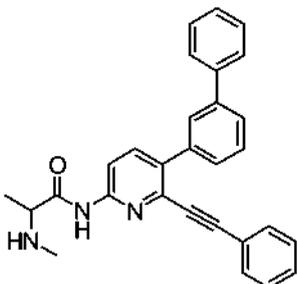
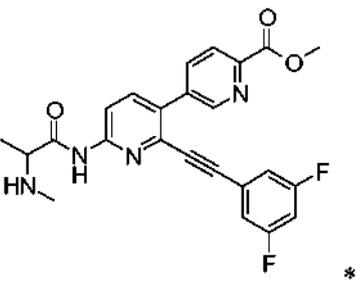
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
115		2-amino-N-[5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 428; tR = 2,32
116		N-[5-(2-clorofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 390/ 392; tR = 2,10
117		N-[5-(2-cloro-5-cianofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 415; tR = 2,00
118		N-[5-(3-acetamidofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 413; tR = 1,72
120		Ácido 5-[6-[[2-(metilamino)-propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]piridina-3-carboxílico	M+H = 401; tR = 1,04
121		N-[5-(5-metoxipiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 387; tR = 1,77

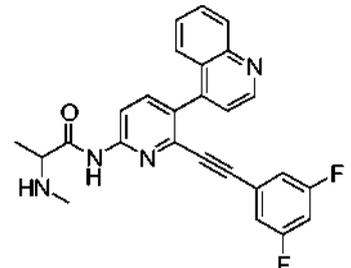
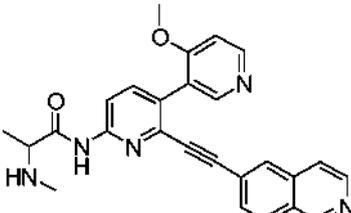
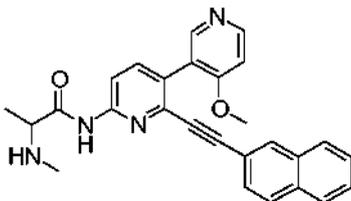
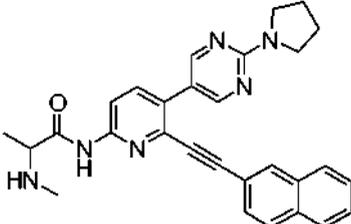
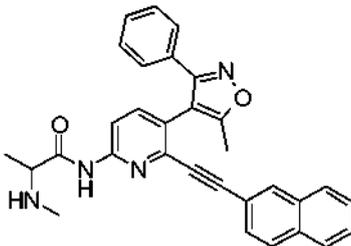
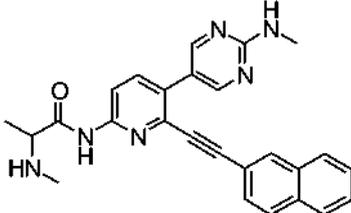
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
122		N-[5-(5-cloropiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 391; tR = 1,94
123		N-[5-(5-cianopiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 382; tR = 1,75
124		N-[5-(2-etilfenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 384; tR = 2,25
125		N-[5-(6-etoxipiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 401; tR = 2,05
126		N-[5-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 417; tR = 2,08
127		2-(metilamino)-N-[5-(5-metilpiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 371; tR = 1,78

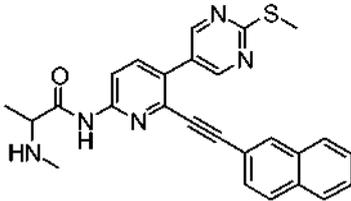
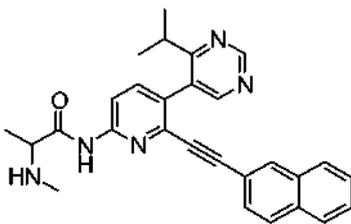
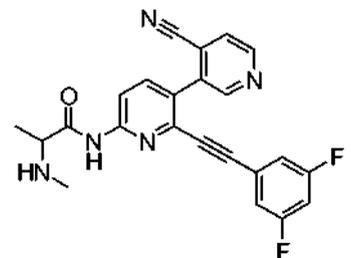
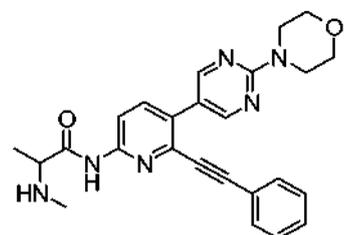
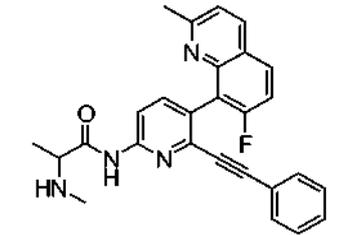
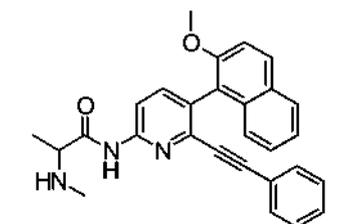
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
128*		N-[5-(5-aminopiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida*	M+H = 372; tR = 1,47
129		2-(metilamino)-N-[6-(2-feniletinil)-5-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 426; tR = 2,02
130		2-(metilamino)-N-[5-naftalen-1-il-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 406; tR = 2,17
131*		4-metoxi-3-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-benzoato de metilo*	M+H = 444; tR = 1,95
132*		3-fluoro-5-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-benzoato de metilo*	M+H = 432; tR = 2,11
133*		3-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-5-nitrobenzoato de metilo*	M+H = 459; tR = 2,06

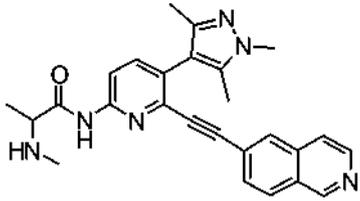
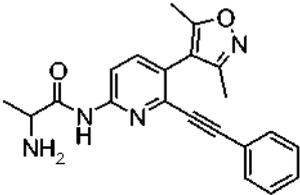
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
134*		2-metil-5-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-benzoato de metilo*	M+H = 428; tR = 2,10
135		2-amino-N-[6-(2-feniletinil)-5-quinolin-8-il]piridin-2-il]-propanamida	M+H = 393; tR = 1,80
136		2-(metilamino)-N-[5-(4-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 453; tR = 2,30
137		N-[5-(1H-indazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 396; tR = 1,76
138		2-(metilamino)-N-[6-(2-feniletinil)-5-pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il]piridin-2-il]propanamida	M+H = 396; tR = 1,85
139		N-[5-(2,3-difluorofenil)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 392; tR = 2,13

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
140		N-[5-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 454; tR = 2,22
141		Ácido 2-metoxi-3-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-benzoico	M+H = 430; tR = 1,16
142		2-(metilamino)-N-[5-(1-metilindol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 409; tR = 2,07
143		2-(metilamino)-N-[6-[2-(4-metilfenil)etinil]-5-quinolin-5-il]piridin-2-il]propanamida	M+H = 421; tR = 1,92
144		N-[5-isoquinolin-5-il-6-[2-(4-metilfenil)etinil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 421; tR = 1,92
145		N-[5-(4-cianotiofen-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 387; tR = 1,87

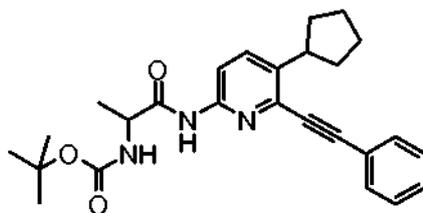
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
146		N-[5-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 375; tR = 1,85
147		2-(metilamino)-N-[5-(6-metilpiridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 371; tR = 1,77
148		N-[5-(4-cianopiridin-3-il)-6-[2-(4-metilfenil)etinil]piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 396; tR = 1,79
149		2-(metilamino)-N-[6-(2-feniletinil)-5-(5-fenilpiridin-3-il)piridin-2-il]propanamida	M+H = 433; tR = 2,12
150		2-(metilamino)-N-[6-(2-feniletinil)-5-(3-fenilfenil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 432; tR = 2,41
151*		5-[2-[2-(3,5-difluorofenil)etinil]-6-[[2-(metilamino)propanoil] amino]piridin-3-il]piridina-2-carboxilato de metil *	M+H = 451; tR = 1,82

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
152		N-[6-[2-(3,5-difluorofenil)-etinil]-5-quinolin-4-ilpiridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 443; tR = 1,95
153		N-[6-(2-isoquinolin-6-iletinil)-5-(4-metoxipiridin-3-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 438; tR = 1,17
154		N-[5-(4-metoxipiridin-3-il)-6-(2-naftalen-2-iletinil)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 437; tR = 1,48
155		2-(metilamino)-N-[6-(2-naftalen-2-iletinil)-5-(2-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)-piridin-2-il]propanamida	M+H = 477; tR = 1,60
156		2-(metilamino)-N-[5-(5-metil-3-fenil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-naftalen-2-iletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 487; tR = 1,62
157		2-(metilamino)-N-[5-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-6-(2-naftalen-2-iletinil)-piridin-2-il]propanamida	M+H = 437; tR = 1,39

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
158		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilsulfanilpirimidin-5-il)-6-(2-naftalen-2-iletinil)-piridin-2-il]propanamida	M+H = 454; tR = 1,62
159		2-(metilamino)-N-[6-(2-naftalen-2-iletinil)-5-(4-propan-2-ilpirimidin-5-il)-piridin-2-il]propanamida	M+H = 450; tR = 1,55
160		N-[5-(4-cianopiridin-3-il)-6-[2-(3,5-difluorofenil)etinil]-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M+H = 418; tR = 1,68
161		2-(metilamino)-N-[5-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 443; tR = 1,63
162		N-[5-(7-fluoro-2-metilquinolin-8-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 439; tR = 1,73
163		N-[5-(2-metoxinaftalen-1-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 436; tR = 2,02

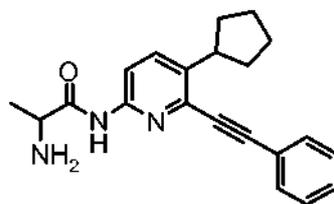
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
164		N-[6-(2-isoquinolin-6-iletinil)-5-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-piridin-2-il]-2-(metilamino)-propanamida	M-H = 437; tR = 1,21
165		2-amino-N-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)-piridin-2-il]propanamida	M+H = 361; tR = 1,27
* ejemplo comparativo			

E2e) N-[1-[[5-ciclopentil-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il] carbamato de terc-butilo



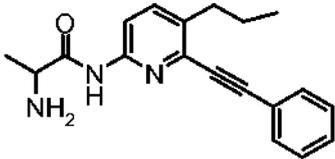
5 Una mezcla de N-[1-[[5-bromo-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]carbamato de terc-butilo C2d (60 mg, 0,14 mmol), bromo(ciclopentil)cinc (solución 0,5 M en THF, 1,6 ml, 0,81 mmol), acetato de paladio(II) (1,5 mg, 0,01 mmol), 2-Diciclohexil-fosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (6,4 mg, 0,01 mmol) en tolueno (0,25 ml) se agita a TA durante 6 días. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 18 mg (31 %). HPLC-MS: M+H = 434; tR = 1,97 min (*Método_5).

Ejemplo 166 2-amino-N-[5-ciclopentil-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida



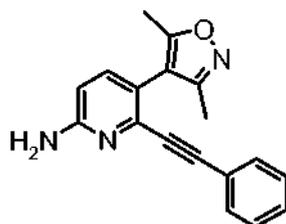
15 Una mezcla de N-[1-[[5-ciclopentil-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo E2e (18 mg, 0,04 mmol) y DCM:TFA (9:1, 2 ml) se agita a TA durante 90 minutos. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 13 mg (94 %). HPLC-MS: M+H = 334; tR = 2,09 min (*Método_1).

El siguiente compuesto se prepara de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
167		2-amino-N-[6-(2-feniletinil)-5-propilpiridin-2-il]propanamida	M+H = 308; tR = 1,95

En una variante de la ruta representada en el esquema 2, se preparan los siguientes ejemplos 168-172:

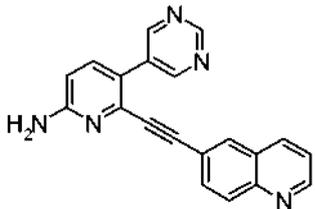
5 G2a) 5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-amina



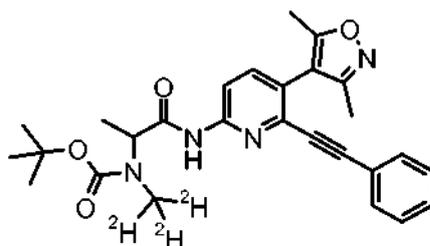
10 Una mezcla de 5-bromo-6-(2-feniletinil)piridin-2-amina B2a (20 g, 73 mmol), ácido (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)borónico (24 g, 170 mmol), CsF (44 g, 289 mmol) tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10,28 g, 11,2 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (8,6 g, 296 mmol) y THF (200 ml) se agita en atmósfera de argón a 50 °C durante 1 h. La mezcla se filtra y el precipitado se lava con THF. Las fases orgánicas combinadas se concentran al vacío, se diluyen con DCM y se extraen con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por cromatografía en NP.

15 Rendimiento: 12,2 g (58 %). HPLC-MS: M+H = 290; tR = 1,54 min (*Método_6).

El siguiente compuesto se prepara de forma análoga:

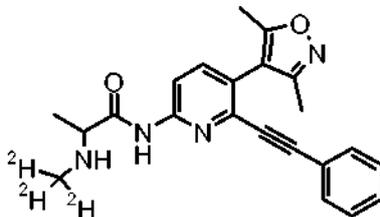
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico
G2b		5-pirimidin-5-il-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-amina

20 E2f) N-[1-[[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-(trideuteriometil)carbamato de terc-butilo



25 Una mezcla de ácido 2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil-(trideuteriometil)amino]propanoico (1,4 g, 6,79 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,71 g, 3,46 mmol) en DCM (20 ml) se agita a TA durante 30 minutos. Esta mezcla se añade a 5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-amina G2a (1,0 g, 3,46 mmol) y DIPEA (700 µm; 4,12 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar durante 7 días a TA la mezcla de reacción se filtra, se concentra al vacío, y el producto se purifica por RP HPLC. El producto (1,29 g, 78 %) se usa directamente en la siguiente etapa.

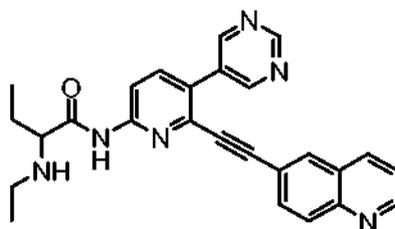
Ejemplo 168 N-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(trideuteriometilamino)propanamida



5 Una mezcla de N-[1-[[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)-piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-(trideuteriometil)carbamato de terc-butilo E2f (1,29 g, 2,70 mmol) y DCM:TFA (9:1, 20 ml) se agita a TA durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 0,75 g (73 %). HPLC-MS: M+H = 378; tR = 1,44 min (*Método_1).

10

Ejemplo 169 2-(etilamino)-N-[5-pirimidin-5-il-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]butanamida



15 Se mezcla 5-pirimidin-5-il-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-amina G2b (600 mg, 1,86 mmol) con NMP (10 ml) y DIPEA (1,42 ml, 8,35 mmol). Se añade bromuro de 2-bromobutanoilo (985 μm, 8,17 mmol) gota a gota. La mezcla se agita durante 1 h a TA. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El compuesto intermedio en bruto se mezcla con una solución de metilamina en THF (2 mol/l, 5 ml, 10 mmol) y se agita a TA durante 16 h. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 250 mg (32 %). HPLC-MS: M+H = 423; tR = 1,25 min (*Método_1).

20

El siguiente ejemplo se prepara de forma análoga:

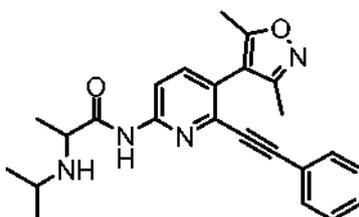
25

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
170		2-(etilamino)-N-[5-pirimidin-5-il-6-(2-quinolin-6-iletinil)piridin-2-il]-butanamida	M+H = 437; tR = 1,29

Los ejemplos 171-172 se obtienen modificando adicionalmente el ejemplo 166:

Ejemplo 171 N-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(propan-2-ilamino)propanamida

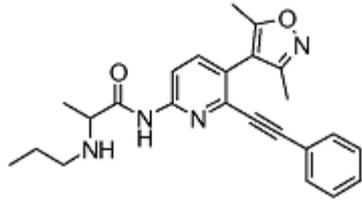
30



Una mezcla de 2-amino-N-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida (ejemplo 165, 20 mg, 0,06 mmol), propan-2-ona (16,2 ml, 0,28 mmol), ácido acético (4 µl, 0,07 mmol), MeOH (0,5 ml) y cianoborohidruro sódico (5,5 mg, 0,08 mmol) se agita a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 11 mg (48 %). HPLC-MS: M+H = 403; tR = 1,52 min (*Método_1).

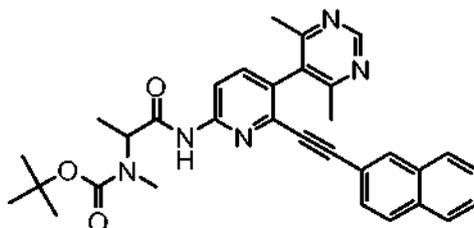
5

El siguiente ejemplo se prepara de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
172		N-[5-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)-piridin-2-il]-2-(propilamino)-propanamida	M+H = 403; tR = 1,38

E2g) N-[1-[[5-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-6-(2-naftalen-2-iletinil)-piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo

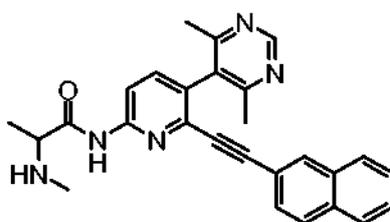
10



Una mezcla de ácido [6-[2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoilamino]-2-(2-naftalen-2-iletinil)piridin-3-il]borónico D2b (50 mg, 0,11 mmol), 5-bromo-4,6-dimetilpirimidina (26 mg, 0,14 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (8 mg, 0,01 mmol), Na₂CO₃ (34 mg, 0,32 mmol), dioxano (0,9 ml), MeOH (0,3 ml) y agua (0,1 ml) se agita en atmósfera de argón durante 2 h a 80 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 12 mg (21 %). HPLC-MS: M+H = 536; tR = 2,22 min (*Método_6).

15

20 Ejemplo 173 N-[5-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-6-(2-naftalen-2-iletinil)-piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida

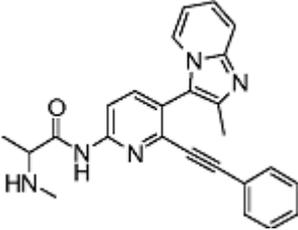
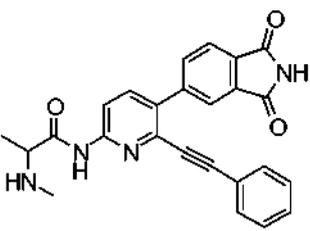
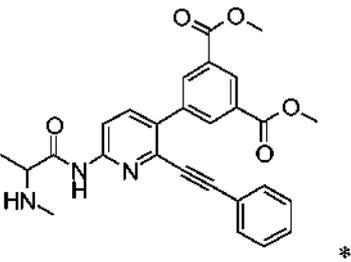
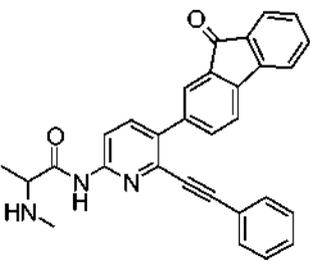
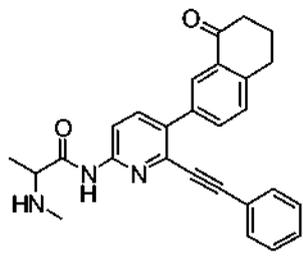
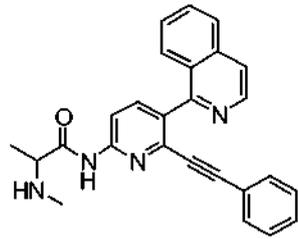


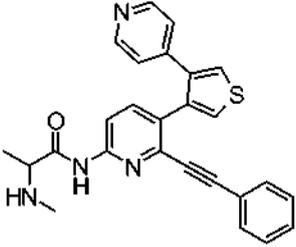
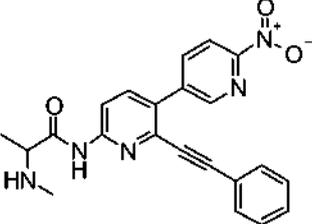
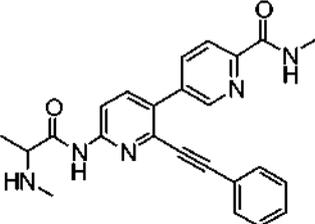
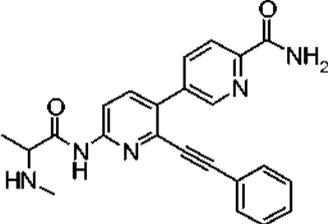
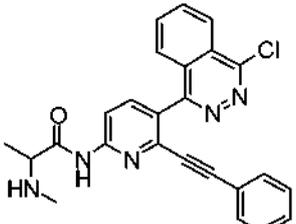
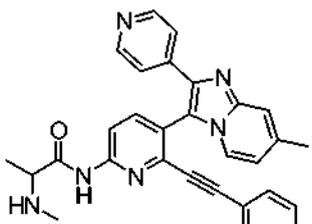
Una mezcla de N-[1-[[5-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-6-(2-naftalen-2-iletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo E2g (12 mg, 0,02 mmol) y DCM:TFA (9:1, 5 ml) se agita a TA durante 60 minutos. La mezcla se diluye con tolueno (10 ml) y se concentra al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 6 mg (61 %). HPLC-MS: M+H = 436; tR = 1,38 min (*Método_1).

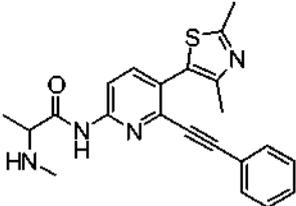
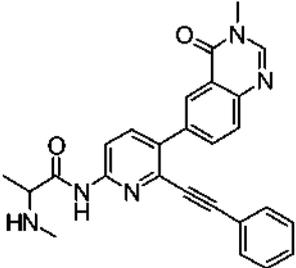
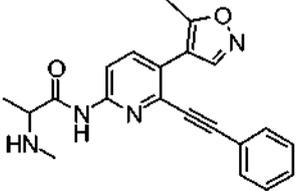
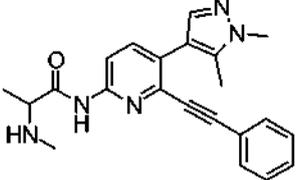
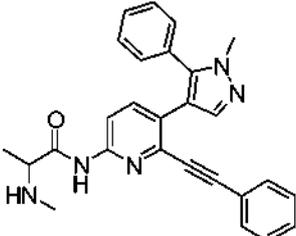
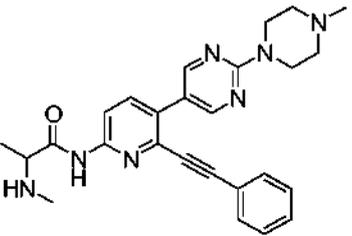
25

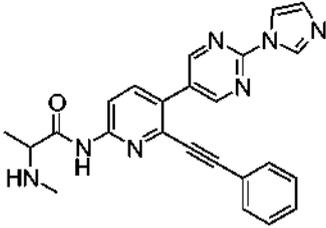
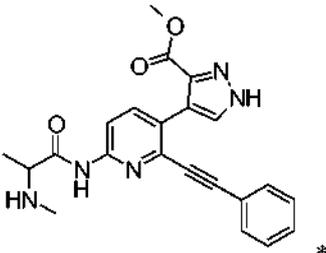
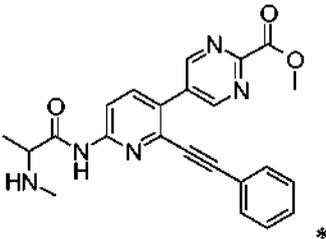
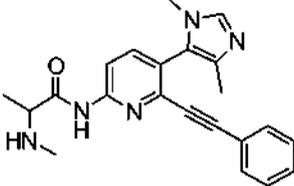
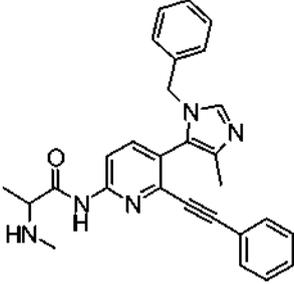
Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga: * ejemplo comparativo

30

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
174		2-(metilamino)-N-[5-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 410; tR = 1,27
175		N-[5-(1,3-dioxoisindol-5-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 425; tR = 1,66
176*		5-[6-[[2-(metilamino)-propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]benceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo*	M+H = 472; tR = 1,87
177		2-(metilamino)-N-[5-(9-oxofluoren-2-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 458; tR = 2,04
178		2-(metilamino)-N-[5-(8-oxo-6,7-dihidro-5H-naftalen-2-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 424; tR = 1,83
179		N-[5-isoquinolin-1-il-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 407; tR = 2,48

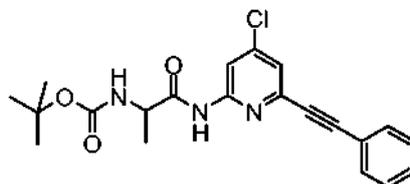
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
180		2-(metilamino)-N-[6-(2-fenil-etinil)-5-(4-piridin-4-iltiofen-3-il)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 439; tR = 1,91
181		2-(metilamino)-N-[5-(6-nitropiridin-3-il)-6-(2-fenil-etinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 402; tR = 1,83
182		N-metil-5-[6-[[2-(metil-amino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-piridina-2-carboxamida	M+H = 414; tR = 1,67
183		5-[6-[[2-(metilamino)-propanoil]amino]-2-(2-fenil-etinil)piridin-3-il]piridina-2-carboxamida	M+H = 400; tR = 1,56
184		N-[5-(4-clorofalazin-1-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 442/ 444; tR = 1,89
185		2-(metilamino)-N-[5-(7-metil-2-piridin-4-ilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(2-fenil-etinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 487; tR = 1,32

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
186		N-[5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 391; tR = 1,38
187		2-(metilamino)-N-[5-(3-metil-4-oxoquinazolin-6-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 438; tR = 1,65
188		2-(metilamino)-N-[5-(5-metil-1,2-oxazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 361; tr = 1,37
189		N-[5-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 374; tR = 1,25
190		2-(metilamino)-N-[5-(1-metil-5-fenilpirazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-propanamida	M+H = 436; tR = 1,92
191		2-(metilamino)-N-[5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 456; tR = 1,45

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
192		N-[5-(2-imidazol-1-ilpirimidin-5-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 424; tR = 1,36
193*		4-[6-[[2-(metilamino)-propanoil]amino]-2-(2-fenil-etinil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo*	M+H = 404; tR = 1,15
194*		5-[6-[[2-(metilamino)-propanoil]amino]-2-(2-fenil-etinil)piridin-3-il]pirimidina-2-carboxilato de metilo*	M+H = 416; tR = 1,27
195		N-[5-(3,5-dimetilimidazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 374; tR = 1,19
196		N-[5-(3-bencil-5-metilimidazol-4-il)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida	M+H = 450; tR = 1,34

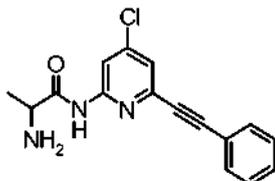
* ejemplo comparativo

D3a) N-[1-[[4-cloro-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo



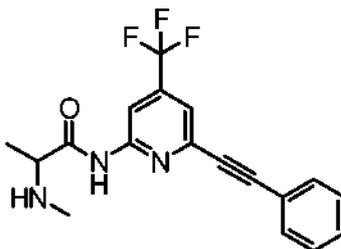
Una mezcla de ácido 2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]propanoico (1,17 g, 6,19 mmol), 4-cloro-6-(2-feniletinil)piridin-2-amina B3a (1,09 g, 4,76 mmol), trietilamina (3,63 ml, 25,7 mmol) HATU (2,89 g, 7,61 mmol) y NMP (3,75 ml) se agita a 40 °C durante 60 h. Se añade ácido 2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]propanoico (0,72 g, 3,81 mmol) y HATU (1,45 g, 3,81 mmol) a la mezcla y la agitación continua durante 48 h a 60 °C. A TA se añade agua y la mezcla se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 712 mg (37 %). HPLC-MS: M+H = 400; tR = 2,27 min (*Método_2).

10 Ejemplo 197 2-amino-N-[4-cloro-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida



15 Una mezcla de N-[1-[[4-cloro-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]carbamato de terc-butilo D3a (20 mg, 0,05 mmol) y DCM:TFA (9:1, 1,8 ml) se agita a TA durante 90 minutos. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 14 mg (93 %). HPLC-MS: M+H = 300; tR = 1,92 min (*Método_1).

20 Ejemplo 198 2-(metilamino)-N-[6-(2-feniletinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-il]propanamida



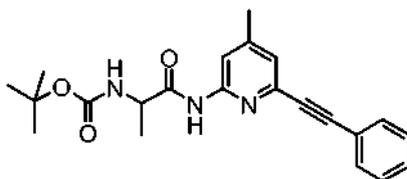
25 Una mezcla de ácido 2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoico (620 mg, 3,05 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (315 mg, 1,53 mmol) en DCM (4 ml) se agita a TA durante 30 minutos. Esta mezcla se añade a 6-(2-feniletinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina B3b (100 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (73 µl; 0,42 mmol) en NMP (5 ml). Después de agitar durante 6 días a 50 °C la mezcla de reacción se concentra al vacío y el producto protegido con boc se purifica por cromatografía en NP. El producto protegido con boc se trata con DCM:TFA (9:1, 4 ml) durante 1,5 h a TA. Esta mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃.
30 Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 10,2 mg (8 %). HPLC-MS: M+H = 348; tR = 1,46 (*Método_1).

El siguiente ejemplo se prepara de forma análoga partiendo del compuesto C3e:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
199		N-[4-metoxi-6-(2-fenil-etinil)-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metil-amino)propanamida	M+H = 388; tR = 1,10

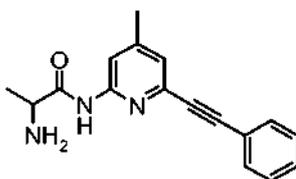
35

D3b) N-[1-[[4-metil-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il] carbamato de terc-butilo



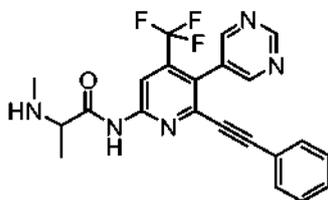
5 Una mezcla de N-[1-[[4-cloro-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]carbamato de terc-butilo D3a (40 mg, 0,10 mmol), 2,4,6-trihidroxi-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (36 μ l, 0,26 mmol), Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,6 mg, 0,01 mmol), carbonato potásico (41,5 mg, 0,30 mmol), 1,2-dimetoxietano (600 μ l) y agua (100 μ l) se agita durante 2 días a 80 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 2 mg (5 %). HPLC-MS: M+H = 380; tR = 2,18 min (*Método_2).

10 Ejemplo 200 2-amino-N-[4-metil-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]propanamida



15 Una mezcla de N-[1-[[4-metil-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo D3b (2 mg, 5 μ mol) y DCM:TFA (9:1, 400 μ l) se agita a TA durante 4 horas. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. Rendimiento: 1,5 mg (cuant.). HPLC-MS: M+H = 280; tR = 1,77 min (*Método_1).

Ejemplo 201 2-(metilamino)-N-[6-(2-feniletinil)-5-pirimidin-5-il-4-(trifluorometil)piridin-2-il] propanamida

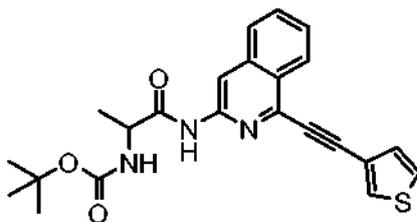


20 Con agitación a 0 °C se añade bromuro de 2-bromopropanoilo (44 μ l, 0,42 mmol) gota a gota a una mezcla de 6-(2-feniletinil)-5-pirimidin-5-il-4-(trifluorometil)piridin-2-amina C3d (95 mg, 0,28 mmol), trietilamina (59 μ l, 0,42 mmol), DMAP (0,3 mg, 3 μ mol) y dioxano (1,4 ml). La mezcla se calienta a TA y se agita durante 1 h. Se añade metilamina (solución en 2 mol/l de THF, 1,4 ml, 2,8 mmol) y la agitación continuó durante 6 h. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 45 mg (38 %). HPLC-MS: M+H = 426; tR = 1,27 min (*Método_1).

30 El siguiente ejemplo se prepara de forma análoga:

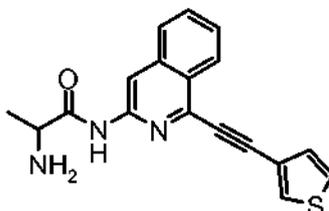
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
202		N-[4-cloro-6-(2-feniletinil)-5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il]-2-(metil-amino)propanamida	M+H = 392; tR = 1,19

E4a) N-[1-oxo-1-[[1-(2-tiofen-3-iletinil)isoquinolin-3-il]amino]-propan-2-il] carbamato de terc-butilo



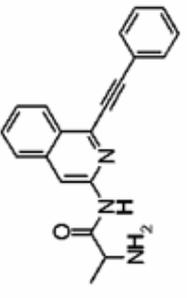
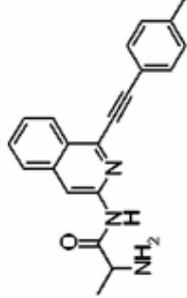
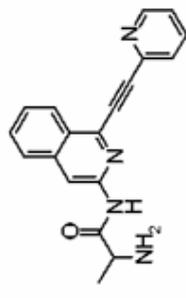
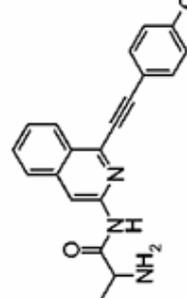
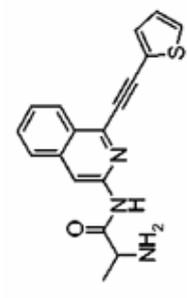
5 Una mezcla de N-[1-[(1-bromoisoquinolin-3-il)amino]-1-oxopropan-2-il]-carbamato de terc-butilo B4a (150 mg, 0,38 mmol), 3-etiniltieneno (45 mg, 0,42 mmol), yoduro de cobre (I) (7 mg, 0,04 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (27 mg, 0,04 mmol) y DIPEA (200 μ l, 1,2 mmol) se agita en atmósfera de argón en NMP (1 ml) durante 1 h a 80 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 102 mg (64 %). HPLC-MS: M+H = 422; tR = 1,99 min (*Método_4).

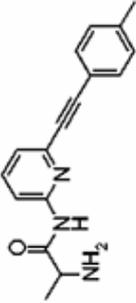
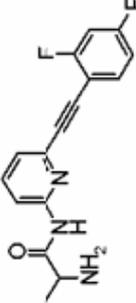
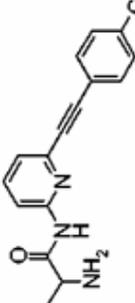
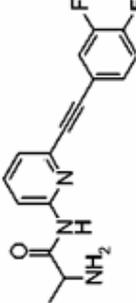
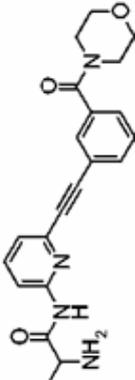
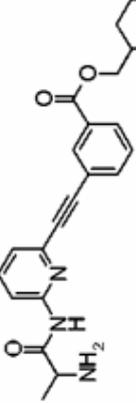
10 Ejemplo 203 2-amino-N-[1-(2-tiofen-3-iletinil)isoquinolin-3-il]propanamida

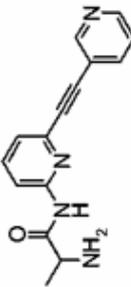
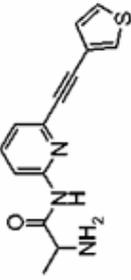
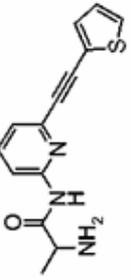
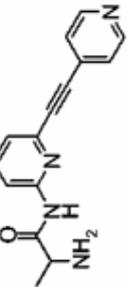
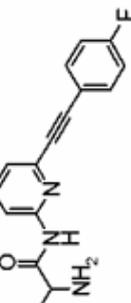
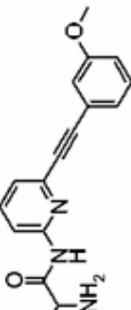


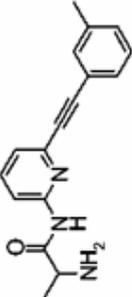
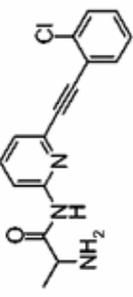
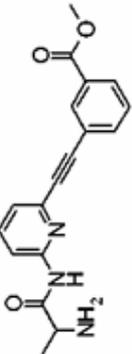
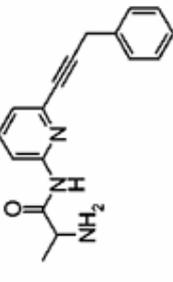
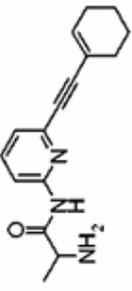
15 Una mezcla de N-[1-oxo-1-[[1-(2-tiofen-3-iletinil)isoquinolin-3-il]amino]-propan-2-il]carbamato de terc-butilo E4a (102 mg, 0,24 mmol) y DCM:TFA (9:1, 2 ml) se agita a TA durante 1 h. La mezcla se diluye con tolueno (10 ml) y se concentra al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 65 mg (84 %). HPLC-MS: M+H = 322; tR = 1,84 min (*Método_1).

Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga:

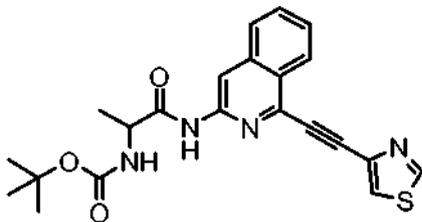
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
204		2-amino-N-[1-(2-fenil-etinil)isoquinolin-3-il]-propanamida	M+H = 316; tR = 1,92
205		2-amino-N-[1-[2-(4-metilfenil)etinil] isoquinolin-3-il]propanamida	M+H = 330; tR = 2,05
206		2-amino-N-[1-(2-piridin-2-iletinil)isoquinolin-3-il]-propanamida	M+H = 317; tR = 1,54
207		2-amino-N-[1-[2-(4-clorofenil)etinil]isoquinolin-3-il]propanamida	M+H = 350/352; tR = 2,05
208		2-amino-N-[1-(2-tiofen-2-iletinil)isoquinolin-3-il]-propanamida	M+H = 322; tR = 1,87

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
209		2-amino-N-[6-[2-(4-metilfenil)etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 280; tR = 1,79
210		2-amino-N-[6-[2-(2,4-difluorofenil)etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 302; tR = 1,71
211		2-amino-N-[6-[2-(4-clorofenil)etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 300; tR = 1,82
212		2-amino-N-[6-[2-(3,4-difluorofenil)etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 302; tR = 1,72
213		2-amino-N-[6-[2-[3-(morfolina-4-carbonil)-fenil]etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 379 ; tR = 1,41
214		3-[2-[6-[[2-aminopropanoil]-amino]piridin-2-il]etil] benzoato de oxan-4-ilmetilo	M+H = 408; tR = 1,78

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
215		2-amino-N-[6-(2-piridin-3-iletilinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 267; tR = 1,33
216		2-amino-N-[6-(2-tiofen-3-iletilinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 272; tR = 1,62
217		2-amino-N-[6-(2-tiofen-2-iletilinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 272; tR = 1,75
218		2-amino-N-[6-(2-piridin-4-iletilinil)piridin-2-il]propanamida	M+H = 267; tR = 1,30
219		2-amino-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etininil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 284; tR = 1,68
220		2-amino-N-[6-[2-(3-metoxifenil)etininil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 296; tR = 1,69

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
221		2-amino-N-[6-[2-(3-metilfenil)etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 280; tR = 1,82
222		2-amino-N-[6-[2-(2-clorofenil)etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 300; tR = 1,82
223		3-[2-[6-[[2-aminopropanoil]amino]piridin-2-il]etil]benzoato de metilo	M+H = 324; tR = 1,68
224		2-amino-N-[6-[2-(3-fenilprop-1-ini)piridin-2-il]propanamida	M+H = 280; tR = 1,64
225		2-amino-N-[6-[2-(ciclohexen-1-il)etil]piridin-2-il]propanamida	M+H = 270; tR = 1,78

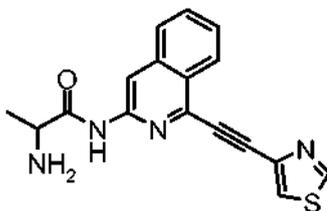
E4b) N-[1-oxo-1-[[1-[2-(1,3-tiazol-4-il)etnil]isoquinolin-3-il]amino]-propan-2-il] carbamato de terc-butilo



5 Una mezcla de N-[1-[(1-etnilisoquinolin-3-il)amino]-1-oxopropan-2-il]-carbamato de terc-butilo D4a (50 mg, 0,15 mmol), 4-bromo-1,3-tiazol (24 mg, 0,15 mmol), yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,02 mmol), Diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (10 mg, 0,01 mmol) y DIPEA (75 ml, 0,44 mmol) se agita en atmósfera de argón en NMP (1 ml) durante 2 h a 80 °C. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 12 mg (19 %). HPLC-MS: M+H = 423; tR = 1,84 min (*Método_4).

10

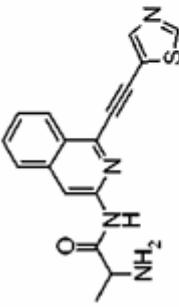
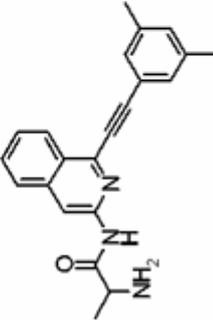
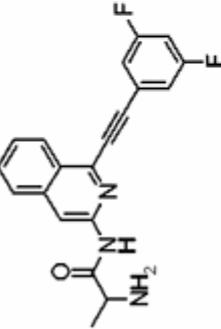
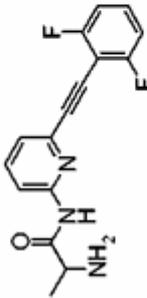
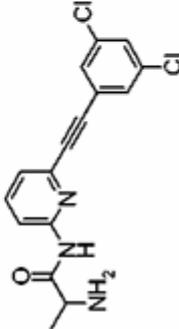
Ejemplo 226 2-amino-N-[1-[2-(1,3-tiazol-4-il)etnil]isoquinolin-3-il]propanamida

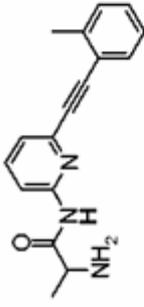
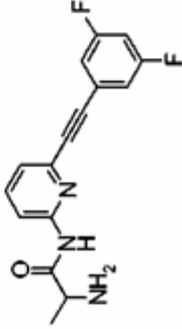
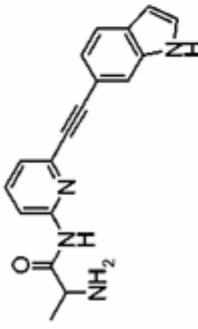
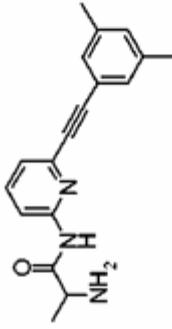
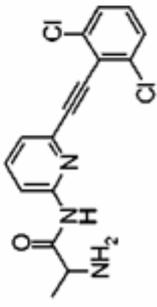


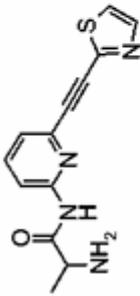
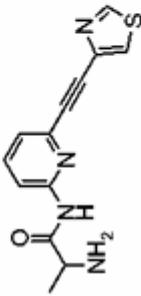
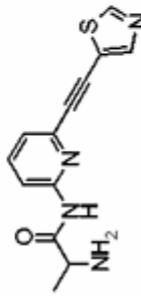
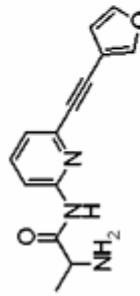
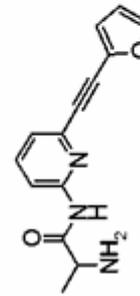
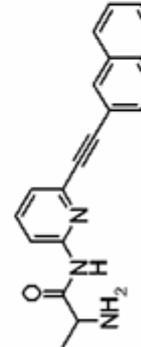
15 Una mezcla de N-[1-oxo-1-[[1-[2-(1,3-tiazol-4-il)etnil]isoquinolin-3-il]-amino]propan-2-il]carbamato de terc-butilo E4b (12 mg, 0,03 mmol) y DCM:TFA (9:1, 3 ml) se agita a TA durante 1 h. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 2 mg (22 %). HPLC-MS: M+H = 323; tR = 1,65 min (*Método_1).

20

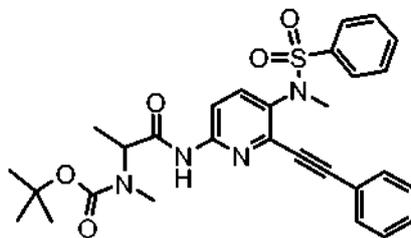
Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga:

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
227		2-amino-N-[1-[2-(1,3-tiazol-5-yl)etynil]isoquinolin-3-yl]propanamida	M+H = 323; tR = 1,59
228		2-amino-N-[1-[2-(3,5-dimetil-fenil)etynil]isoquinolin-3-yl]propanamida	M+H = 344; tR = 2,18
229		2-amino-N-[1-[2-(3,5-difluorofenil)etynil]isoquinolin-3-yl]propanamida	M+H = 352; tR = 2,01
230		2-amino-N-[6-[2-(2,6-difluorofenil)etynil]piridin-2-yl]propanamida	M+H = 302; tR = 1,50
231		2-amino-N-[6-[2-(3,5-diclorofenil)etynil]piridin-2-yl]propanamida	M+H = 334; tR = 1,85

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
232		2-amino-N-[6-[2-(2-metilfenil)etini]piridin-2-il]propanamida	M+H = 280; tR = 1,86
233		2-amino-N-[6-[2-(3,5-difluorofenil)etini]piridin-2-il]propanamida	M+H = 302; tR = 1,80
234		2-amino-N-[6-[2-(1H-indol-6-il)etini]piridin-2-il]propanamida	M+H = 305; tR = 0,25
235		2-amino-N-[6-[2-(3,5-dimetilfenil)etini]piridin-2-il]propanamida	M+H = 294; tR = 2,02
236		2-amino-N-[6-[2-(2,6-diclorofenil)etini]piridin-2-il]propanamida	M+H = 334; tR = 1,90

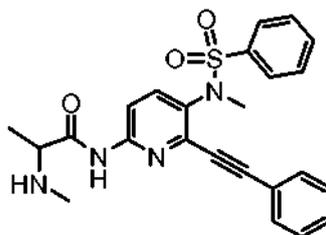
N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
237		2-amino-N-[6-[2-(1,3-tiazol-2-yl)etynil]piridin-2-yl]propanamida	M+H = 273; tR = 1,29
238		2-amino-N-[6-[2-(1,3-tiazol-4-yl)etynil]piridin-2-yl]propanamida	M+H = 273; tR = 1,22
239		2-amino-N-[6-[2-(1,3-tiazol-5-yl)etynil]piridin-2-yl]propanamida	M+H = 273; tR = 1,28
240		2-amino-N-[6-[2-(furan-3-yl)etynil]piridin-2-yl]propanamida	M+H = 256; tR = 1,46
241		2-amino-N-[6-[2-(furan-2-yl)etynil]piridin-2-yl]propanamida	M+H = 256; tR = 1,50
242		2-amino-N-[6-[2-(2-naftalen-2-iletinil)piridin-2-yl]propanamida	M+H = 316; tR = 1,93

F5a) N-[1-[[5-[bencenosulfonil(metil)amino]-6-(2-feniletinil)-piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo



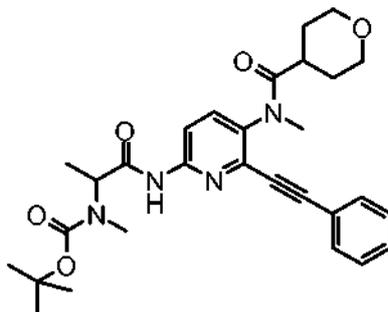
5 Una mezcla de ácido 2-[metil-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]propanoico (54 mg, 0,26 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (27 mg, 0,13 mmol) en DCM (1,5 ml) se agita a TA durante 20 minutos. Esta mezcla se añade a N-[6-amino-2-(2-feniletinil)-piridin-3-il]-N-metilbencenosulfonamida E5a (16 mg, 0,04 mmol) y DIPEA (9 µl; 0,05 mmol) en DCM (0,5 ml). Después de agitar durante 4 días a 40 °C la mezcla de reacción se diluye con DCM y se extrae con agua. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto en bruto (22 mg) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 243 N-[5-[bencenosulfonil(metil)amino]-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]-2-(metilamino)propanamida



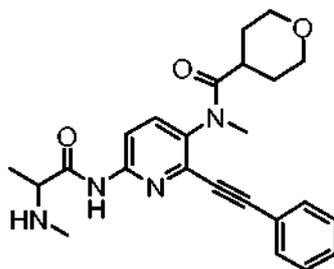
15 Una mezcla de N-[1-[[5-[bencenosulfonil(metil)amino]-6-(2-feniletinil)-piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo F5a (25 mg) y DCM:TFA (9:1, 3 ml) se agita a TA durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 7 mg. HPLC-MS: M+H = 449; tR = 1,49 min (*Método_1).

F5b) N-metil-N-[1-[[5-[metil(oxano-4-carbonil)amino]-6-(2-fenil-etinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo



25 A TA se añade NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,3 mg, 0,06 mmol) a N-metil-N-[1-[[5-(oxano-4-carbonilamino)-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxo-propan-2-il]carbamato de terc-butilo E5b (35 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añade sulfato de dimetilo (4 µl, 0,06 mmol) a la mezcla y la agitación se continuó durante 20 minutos. La mezcla se concentra al vacío y el producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 5 mg (23 %). HPLC-MS: M+H = 521; tR = 2,06 min (*Método_2).

Ejemplo 244 N-metil-N-[6-[2-(metilamino)propanoilamino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]oxano-4-carboxamida



5 Una mezcla de N-metil-N-[1-[[5-[metil(oxano-4-carbonil)amino]-6-(2-feniletinil)piridin-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo F5b (5 mg) and DCM:TFA (9:1, 1 ml) se agita a TA durante 100 minutos. La mezcla se diluye con DCM y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El producto se purifica por RP HPLC. Rendimiento: 7 mg. HPLC-MS: M+H = 421; tR = 1,33 min (*Método_1).

10 Los siguientes ejemplos se preparan de forma análoga. Para los ejemplos 214-215, la etapa de alquilación (transformación D5 → E5) se omite.

N.º	Estructura Molecular	Nombre Químico	HPLC-MS
245		N-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-ciclopentanocarboxamida	M+H = 391; tR = 1,41
246		N-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-oxano-4-carboxamida	M+H = 407; tR = 1,25
247		N-metil-N-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-benzamida	M+H = 413; tR = 1,36
248		N-metil-N-[6-[[2-(metilamino)propanoil]amino]-2-(2-feniletinil)piridin-3-il]-ciclopentanocarboxamida	M+H = 405; tR = 1,44

Métodos Biológicos

15 Ensayos de unión de XIAP BIR3 y cIAP1 BIR3 (DELFA)

Los dominios BIR3 de XIAP humano (que abarcan los aminoácidos 241 a 356; XIAP BIR3) y cIAP1 (que abarcan los aminoácidos 256 a 363; cIAP1 BIR3) se expresaron y se purificaron a partir de *E. coli* como proteínas de fusión de GST. El péptido AVPIAQKSE-Lys (Biotina), que representa el extremo N-terminal del SMAC humano maduro (péptido SMAC), se usó como compañero de interacción en el ensayo de interacción de proteína-péptido.

5 Los dominios BIR3 (10 nM) se incubaron con péptido con SMAC (10 nM) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, NaCl 120 mM, BSA al 0,1 %, DTT 1 mM, Triton X 100 al 0,05 %) durante una hora a temperatura ambiente en presencia de compuestos inhibitorios. La mezcla de ensayo se transfirió a una placa revestida con estreptavidina y se incubó durante una hora a temperatura ambiente para permitir la unión del péptido biotinilado y los dominios BIR3 asociados a la placa. Después de varias etapas de lavado, se añadió anticuerpo anti-GST etiquetado con Eu (por ejemplo, DELFIA Eu-N1-antiGST AD0250 de Perkin Elmer) para detectar interacciones de dominio BIR3-péptido SMAC de acuerdo con las instrucciones de Perkin Elmer. En resumen, el anticuerpo se añadió (dilución a 1:5000 en tampón de ensayo DELFIA 2013-01 de Perkin Elmer) y se incubó durante una hora. Después de 3 etapas de lavado usando tampón de lavado Delfia (Lavado DELFIA 2013-05 de Perkin Elmer), se añadió solución de potenciación (Perkin Elmer solución de potenciación 2013-02) y la incubación continuó durante 10 minutos. La fluorescencia de Europio en tiempo resuelto se midió en un Wallac Victor usando ajustes de ensayo convencionales.

20 Los valores de CI_{50} para compuestos inhibitorios se calcularon a partir de los resultados del ensayo obtenidos por incubación de los dominios BIR3 con péptido SMAC en presencia de compuestos diluidos en serie (por ejemplo, 1:5). Los resultados del ensayo DELFIA se representaron frente a la concentración es de compuestos y el Software GraphPad Prizm se usó para calcular las concentraciones inhibitorias semimáximas (valores de CI_{50}).

25 Los valores de CI_{50} que representan la actividad biológica de los ejemplos se enumeran en las tablas que siguen a continuación. Todos los valores de CI_{50} se informan en nM y representan la actividad de los isómeros (S) en el caso de que los compuestos contengan un centro quiral adyacente a R1 de acuerdo con la fórmula (I):

Ejemplo N.º	CI_{50} XIAP BIR3
1	287
2	259
3	1152
4	643
5	509
6	214
7	460
8	351
9	1010
10	787
11	1214
12	1433
13	96
14	417
15	711
16	554
17	122
18	745
19	867

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
20	4281
21	540
22	1300
23	265
24	698
25	653
26	579
27	79
28	200
29	145
30	417
31	228
32	228
33	277
34	279
35	1477
36	112
37	166
38	142
39	87
40	445
41	123
42	94
43	310
44	136
45	431
46	145
47	180
48	212
49	107
50	95
51	453
52	145

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
53	116
54	863
55	310
56	2876
57	n. d.
58	224
59	918
60	184
61	187
62	620
63	70
64	152
65	1188
66	252
67	270
68	165
69	110
70	66
71	300
72	145
73	378
74	175
75	1674
76	1066
77	196
78	47
79	2399
80	1308
81	253
82	61
83	446
84	130
85	259

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
86	770
87	1453
88	207
89	92
90	166
91	267
92	172
93	198
94	107
95	97
96	83
97	644
98	526
99	521
100	461
101	128
102	1984
103	3043
104	2023
105	220
106	243
107	1012
108	1605
109	650
110	3192
111	1550
112	1070
113	228
114	1628
115	2036
116	1768
117	406
118	287

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
119	327
120	185
121	97
122	148
123	121
124	2839
125	580
126	1007
127	128
128	101
129	436
130	3204
131	305
132	326
133	142
134	581
135	490
136	1042
137	155
138	55
139	1411
140	1992
141	558
142	503
143	388
144	400
145	317
146	257
147	125
148	416
149	195
150	2450
151	326

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
152	431
153	1243
154	569
155	284
156	3178
157	276
158	772
159	767
160	474
161	102
162	1822
163	4449
164	335
165	67
166	898
167	874
168	151
169	1149
170	1370
171	1031
172	502
173	324
174	51
175	103
176	50
177	337
178	214
179	3802
180	260
181	222
182	135
183	146
184	138

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
185	16
186	151
187	49
188	128
189	87
190	276
191	102
192	76
193	141
194	102
195	269
196	609
197	3182
198	10483
199	268
200	1788
201	10804
202	483
203	760
204	703
205	2303
206	3615
207	4236
208	467
209	1458
210	2613
211	2008
212	3064
213	9955
214	7381
215	9697
216	2135
217	895

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
218	6537
219	359
220	2156
221	222
222	1417
223	2457
224	3559
225	7036
226	1199
227	1893
228	1919
229	2423
230	2407
231	4860
232	1247
233	2907
234	2731
235	2193
236	1974
237	5925
238	7187
239	4576
240	3017
241	3199
242	4235
243	160
244	1475
245	1287
246	1520
247	745
248	794
13	12
26	1

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
27	1
28	1
29	1
30	1
31	1
33	1
34	1
35	1
36	1
37	1
39	1
41	1
42	1
44	1
45	2
46	1
47	1
48	1
49	1
50	1
52	1
53	1
54	1
58	5
60	2
61	5
63	1
64	1
66	1
69	2
70	1
71	1
72	1

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
74	1
75	1
77	1
78	2
79	1
80	1
81	1
82	1
87	1
88	1
89	2
90	1
92	1
93	1
94	1
95	1
96	1
100	324
108	175
113	67
118	92
121	31
122	23
123	25
125	131
126	166
127	21
129	98
130	172
132	97
138	12
145	94
147	32

ES 2 619 958 T3

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ XIAP BIR3
149	80
161	22
165	1
168	3
174	1
175	16
176	23
177	92
182	36
184	17
185	1
186	16
187	9
189	30
191	22
192	22
194	23
195	4
198	4926
203	251
204	430
206	880
208	255
213	2123
215	985
217	206
223	2622
226	332
228	1472
229	589
232	672
234	1234
240	1339

Sobre la base de sus propiedades biológicas, los compuestos de fórmula general (1) de acuerdo con la invención, sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los mismos y las sales de todas las formas mencionadas anteriormente son adecuados para tratar enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala.

5 Las enfermedades de este tipo enfermedades incluyen por ejemplo: infecciones virales (por ejemplo, VIH y sarcoma de Kaposi); enfermedades inflamatorias y autoinmunes (por ejemplo, colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y curación de heridas); infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; leucemias, linfomas y tumores sólidos (por ejemplo, carcinomas y sarcomas), enfermedades de la piel (por ejemplo, psoriasis);
 10 enfermedades basadas en hiperplasia que se caracterizan por un aumento en el número de células (por ejemplo, fibroblastos, hepatocitos, huesos y células de médula ósea, cartílago o células del músculo liso o células epiteliales (por ejemplo, hiperplasia endometrial)); enfermedades óseas y enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, reestenosis e hipertrofia). También son adecuados para proteger las células proliferantes (por ejemplo, células capilares, intestinales, sanguíneas y precursoras) del daño del ADN causado por radiación, tratamiento con UV y/o
 15 tratamiento citostático.

Por ejemplo, los siguientes cánceres se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención, sin quedar limitados a los mismos: tumores cerebrales tales como por ejemplo neurinoma del nervio acústico, astrocitomas tales como astrocitomas pilocíticos, astrocitoma fibrilar, astrocitoma protoplasmático, astrocitoma gemistocitario,
 20 astrocitoma anaplásico y glioblastoma, linfomas cerebrales, metástasis cerebrales, tumor hipofisario tal como prolactinoma, HGH (hormona de crecimiento humano) que produce tumor y ACTH que produce tumor (hormona adrenocorticotrópica), craneofaringiomas, meduloblastomas, meningeomas y oligodendrogliomas; tumores del sistema nervioso (neoplasias) tales como por ejemplo tumores del sistema nervioso vegetativo tales como neuroblastoma del sistema nervioso simpático, ganglioneuroma, paraganglioma (feocromocitoma, cromafinoma) y tumor glómico-carotídeo, tumores en el sistema nervioso periférico tales como neuroma por amputación, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, Schwannoma) y Schwannoma maligno, así como tumores del sistema nervioso central tales como tumores cerebrales y de médula ósea; cáncer intestinal tal como por ejemplo carcinoma del recto, carcinoma de colon, carcinoma colorrectal, carcinoma anal, carcinoma del intestino grueso, tumores del intestino delgado y duodeno; tumores de párpados tales como basalioma o carcinoma de células basales; cáncer
 30 pancreático o carcinoma del páncreas; cáncer de vejiga o carcinoma de la vejiga; cáncer de pulmón (carcinoma bronquial) tales como por ejemplo carcinomas bronquiales de células microcíticas (carcinomas de células de avena) y carcinomas bronquiales de células no microcíticas (NSCLC) tales como carcinomas epiteliales de placas, adenocarcinomas y carcinomas bronquiales de células macrocíticas; cáncer de mama tal como por ejemplo carcinoma de mama tal como carcinoma ductal infiltrante, carcinoma coloide, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma adenoquístico y carcinoma papilar; linfomas no Hodgkin (LNH) tales como por ejemplo linfoma de Burkitt, linfomas no Hodgkin de baja malignidad (NHL) y micosis fungoide; cáncer uterino o carcinoma endometrial o carcinoma del cuerpo uterino; síndrome de CUP (Cáncer de Origen Primario Desconocido); cáncer de ovario o carcinoma de ovario tal como cáncer mucinoso, endometrial o seroso; cáncer de la vesícula biliar; cáncer de conductos biliares tal como por ejemplo tumor de Klatskin; cáncer testicular tal como por ejemplo seminomas y no seminomas; linfoma (linfosarcoma), como por ejemplo, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin (LNH) tales como leucemia linfática crónica, reticuloendoteliosis leucémica, inmunocitoma, plasmocitoma (mieloma múltiple), inmunoblastoma, linfoma de Burkitt, micosis fungoide de la zona T, linfoblastoma anaplásico macrocítico y linfoblastoma; cáncer de laringe tal como por ejemplo tumores de las cuerdas vocales, tumores supraglotales, glotales y subglotales de la laringe; cáncer óseo tal como por ejemplo osteocondroma, condroma, condroblastoma, fibroma condromixoide, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, tumor de células gigantes, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, reticulo-sarcoma, plasmocitoma, displasia fibrosa, quistes óseos juveniles y quistes óseos aneurismáticos; tumores de cabeza y cuello tales como por ejemplo tumores de los labios, lengua, suelo de la boca, cavidad bucal, encías, paladar, glándulas salivares, garganta, cavidad nasal, senos paranasales, laringe y oído medio; cáncer de hígado tal como por ejemplo carcinoma de células hepáticas o carcinoma hepatocelular (HCC); leucemias tales como por ejemplo leucemia linfática aguda/linfoblástica (ALL), leucemia mieloide aguda (AML); leucemias crónicas tales como leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML); cáncer de estómago o carcinoma gástrico, tal como por ejemplo, adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células microcíticas y carcinoma no diferenciado; melanomas tales como por ejemplo melanoma de extensión superficial, nodular, lentigo-maligno y acral-lentiginoso; cáncer renal tal como por ejemplo carcinoma de células renales o hipernefoma o tumor de Grawitz; cáncer de esófago o carcinoma del esófago; cáncer de pene; cancer de próstata; cáncer de garganta o carcinomas de la faringe tales como por ejemplo carcinomas de nasofaringe, carcinomas de orofaringe y carcinomas de hipofaringe; retinoblastoma tal como por ejemplo cáncer vaginal o carcinoma vaginal; carcinomas epiteliales de placa, adenocarcinomas, carcinomas *in situ*, melanomas malignos y sarcomas; carcinomas tiroideos tales como por ejemplo carcinoma papilar, folicular, y tiroideo medular, así como carcinomas anaplásicos; espinalioma, carcinoma epidormoide y carcinoma epitelial de placa de piel; timomas, cáncer de la uretra y cáncer de la vulva.

Los cánceres preferentes, que se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención, son cáncer de pulmón, hígado, colon, cerebro, mama, ovario, próstata, páncreas, riñón, estómago, cabeza, cuello, linfoma y leucemia.

Los nuevos compuestos se pueden usar para la prevención, tratamiento a corto o a largo plazo de las enfermedades

mencionadas anteriormente, también opcionalmente en combinación con radioterapia u otros compuestos "de última generación", tales como por ejemplo sustancias citostáticas o citotóxicas, inhibidores de la proliferación celular, sustancias antiangiogénicas, esteroides o anticuerpos.

- 5 Los compuestos de fórmula general (1) se pueden usar solos o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, también opcionalmente en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

Los agentes quimioterapéuticos que pueden ser administrados en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención, incluyen, pero sin limitarse a los mismos, hormonas, análogos de hormonas y antihormonas (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, acetato de megestrol, flutamida, nilutamida, bicalutamida, aminoglutetimida, acetato de ciproterona, finasterida, acetato de buserelina, fludrocortisona, fluoximasterona, medroxiprogesterona, octreótido), inhibidores de aromataasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestano, atamestano), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo, acetato de goserelina, luprolida), inhibidores de factores de crecimiento (factores de crecimiento tales como por ejemplo "factor de crecimiento derivado de plaquetas" y "factor de crecimiento de hepatocitos", los inhibidores son por ejemplo anticuerpos de "factor de crecimiento", anticuerpos de "receptor de factor de crecimiento" e inhibidores de tirosina quinasa, tales como por ejemplo cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib y trastuzumab); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como metotrexato, raltitrexed, análogos de pirimidina tales como 5-fluorouracilo, capecitabina y gemcitabina, purina y análogos de adenosina tales como mercaptopurina, tioguanina, cladribina y pentostatina, citarabina, fludarabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, bleomicina, dactinomicina, plicamicina, estreptozocina); derivados de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino); agentes de alquilación (por ejemplo, estramustina, mecloretamina, melfalán, clorambucilo, busulfán, dacarbazina, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, nitrosoureas tales como por ejemplo carmustina y lomustina, tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la Vinca tales como por ejemplo vinblastina, vindesina, vinorelbina y vincristina; y taxanos tales como paclitaxel, docetaxel); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como por ejemplo etopósido y etoprofos, tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán, mitoxantrón) y diversos agentes quimioterapéuticos tales como amifostina, anagrelida, clodronato, filgrastina, interferón alfa, leucovorina, rituximab, procarbazina, levamisol, mesna, mitotano, pamidronato y porfímero.

Otros posibles compañeros de combinación son 2-clorodesoxiadenosina, 2-fluorodesoxicidina, 2-metoxioestradiol, 2C4, 3-aletina, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etil-10-hidroxycamptotecina, 16-aza-epotilona B, A 105972, A 204197, aldesleuquina, alitretinoína, altretamina, alvocidib, amonafida, antrapirazol, AG-2037, AP-5280, apaziquna, apomina, aranosa, arglabina, arzoxifeno, atamestano, atrasentano, auristatina PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244, ARRY-704/AZD-8330, AS-703026, azacidina, azaepotilona B, azonafida, BAY-43-9006, BBR - 3464, BBR-3576, bevacizumab, dicitrato de biricodar, BCX-1777, bleocina, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS - 188797, BMS - 275291, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992, BIBF 1120, ácido bleomicínico, bleomicina A, bleomicina B, briostatina-1, bortezomib, brostalicina, busulfán, profármaco de CA-4, CA-4, CapCell, calcitriol, canertinib, canfosfamida, capecitabina, carboxifalatoplatino, CCI-779, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixima, cefalonina, ceftriaxona, celecoxib, celmoleuquina, cematotina, CH4987655/RO-4987655, clorotrianiseno, cilengitida, ciclosporina, CDA-II, CDC-394, CKD-602, clofarabina, colchicina, combretastatina A4, CHS-828, CLL-Thera, CMT-3 criptoficina n 52, CTP-37, CP-461, CV-247, cianomorfolinodoxorrubicina, citarabina, D 24851, decitabina, desoxorrubicina, desoxirubicina, desoxicofornicina, desoxipéptido, desoxiepotilona B, dexametasona, dextrazoxanet, dietilstilbestrol, diflomotecán, didox, DMDC, dolastatina 10, doranidazol, E7010, E-6201, edatrexat, edotreótido, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, EKB-509, elsamitrucina, epotilona B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, ET-18-OCH3, etinilcicidina, etiniloestradiol, exatecán, mesilato de exatecán, exemestano, exisulind, fenretinida, floxuridina, ácido fólico, FOLFOX, FOLFIRI, formestano, galarrubicina, maltolato de galio, gefinitib, gemtuzumab, gimatecán, glufosfamida, GCS-100, inmunógeno de G17DT, GMK, GPX-100, GSK-5126766, GSK-1120212, GW2016, granisetron, hexametilmelamina, histamina, homoharringtonina, ácido hialurónico, hidroxiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ibandronato, ibritumomab, idatrexato, idenestrol, IDN-5109, IMC-1C11, inmunol, indisulam, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interleuquina-2, ionafarnib, iproplatino, irofulveno, isohomohalicondrina-B, isoflavona, isotretinoína, ixabepilona, JRX-2, JSF-154, J-107088, estrógenos conjugados, kahalida F, ketoconazol, KW-2170, lobaplatino, leflunomida, lenograstim, leuprolida, leuporelina, lexidronam, LGD-1550, linezolid, texafirina lutecio, lometrexol, losoxantrona, LU 223651, lurtotecán, mafosfamida, marimastat, mecloroetamina, metiltestosterón, metilprednisolona, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MGV, midostaurina, ácido minodróico, mitomicina, mivobulina, MK-2206, MLN518, motexafina gadolinio, MS-209, MS-275, MX6, neridronato, neovastat, nimesulida, nitroglicerina, nolatrexed, norelina, N-acetilcisteína, 06-bencilguanina, omeprazol, oncófago, ormiplatino, ortataxel, oxantrazol, estrógeno, patupilona, pegfilgrastim, PCK-3145, pegfilgrastim, PBI-1402, PEG-paclitaxel, PEP-005, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pentrix, perifosina, alcohol perillíco, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426, PT-100, picoplatino, oximetilbutirato de pivaloilo, pixantrona, fenoxodiol O, PK1166, plevitrexed, plicamicina, ácido polipréico, porfiromicina, prednisona, prednisolona, quinamed, quinupristina, RAF-265, ramosetrón, ranpirnasa, RDEA-119/BAY 869766, análogos de rebecamicina, revimid, RG-7167, rizoxina, rhu-MAb, risedronato, rituximab, rofecoxib, Ro-31-7453, RO-5126766, RPR 109881A, rubidazol, rubitecán, R-flurbipofeno, S-9788, sabarrubicina, SAHA, sargamostim, satraplatino, SB 408075, SU5416, SU6668, SDX-101, semustina, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SRL-172, sorafenib, espiroplatino, escualamina, ácido suberanilohidroxámico, sutent, T 900607, T 138067, TAS-103, tacedinalina, talaporfina,

- tariquitar, taxotere, taxoprexina, tazaroteno, tegafur, temozolamida, tesmilifeno, testosterona, propionato de testosterona, tesmilifeno, tetraplatino, tetrodotoxina, tezacicabina, talidomida, theralux, terarrubicina, timentacina, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, tocladesina, tomudex, toremofina, trabectedina, TransMID-107, ácido transretínico, traszutumab, tretinoína, triacetiluridina, triapina, trimetrexato, TLK-286TXD 258, urocidina, valrubicina, vatalanib, vincristina, vinflunina, virulizina, WX-UK1, vectibix, xeloda, XELOX, XL-281, XL-518/R-7420, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, zoledronat y zosuquidar.
- 5 Las preparaciones adecuadas incluyen por ejemplo comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones - especialmente soluciones para inyección (s.c., i.v., i.m.) e infusión - elixires, emulsiones o polvos dispersables. El contenido del (de los) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) debe estar en el intervalo de un 0,1 a un 90 % en peso, preferentemente de un 0,5 a un 50 % en peso de la composición en su conjunto, es decir, en cantidades que son suficientes para conseguir el intervalo de dosificación que se especifica a continuación. Si fuera necesario, las dosis especificadas se pueden administrar varias veces al día.
- 10
- 15 Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando el (las) sustancia(s) activa(s) con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retrasar la liberación, tales como carboximetil celulosa, acetato ftalato de celulosa, o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.
- 20 Los comprimidos revestidos se pueden preparar en consecuencia revistiendo núcleos producidos de forma análoga a la de los comprimidos con sustancias normalmente usadas para revestimientos de comprimidos, por ejemplo colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir una liberación retardada o prevenir incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en una serie de capas. De forma análoga, el revestimiento de los comprimidos puede consistir en una serie de capas para conseguir una liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.
- 25
- 30 Los jarabes o elixires que contengan las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo un aromatizante tal como extracto de vainillina o naranja. También pueden contener adyuvantes o espesantes de suspensión tales como carboximetil celulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.
- 35 Las soluciones para inyección e infusión se preparan de la forma habitual, como por ejemplo con la adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiamintetraacético, opcionalmente usando agentes emulgentes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, como agentes de solvatación o adyuvantes de disolución se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos, y se transfieren en viales de inyección o ampollas o botellas de infusión.
- 40 Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar por ejemplo mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y envasándolas en cápsulas de gelatina.
- 45 Los supositorios adecuados se pueden preparar por ejemplo mediante mezcla con vehículos proporcionados para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.
- 50 Los excipientes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), vehículos tales como por ejemplo polvos minerales naturales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico altamente dispersado y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulgentes (por ejemplo, lignina, aguas madres sulfito agotadas, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril sulfato sódico).
- 55 Las preparaciones se administran mediante los métodos habituales, preferentemente por vía oral o transdérmica, más preferentemente por vía oral. Para la administración oral, los comprimidos pueden, por supuesto contener, además de los vehículos mencionados anteriormente, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico en combinación con diversos aditivos tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares. Además, se pueden usar lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco al mismo tiempo para el proceso de formación de comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diversos potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.
- 60
- 65 Para uso parenteral, se pueden usar soluciones de las sustancias activas con vehículos líquidos adecuados.
- Sin embargo, a veces puede ser necesario apartarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso

corporal, la vía de administración, la respuesta del individuo al fármaco, la naturaleza de su formulación y el tiempo o intervalo con respecto al que se administra el fármaco. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente usar menos de la dosis mínima proporcionada anteriormente, mientras que en otros casos el límite superior se puede superar. Cuando se administran cantidades grandes puede ser aconsejable dividir las en un número de dosis más pequeñas repartidas durante el día.

5

Los ejemplos de formulación que siguen a continuación ilustran la presente invención sin limitar su alcance:

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)

Comprimidos	Por comprimido
sustancia activa de acuerdo con la fórmula (I)	100 mg
lactosa	140 mg
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato de magnesio	5 mg
	500 mg

10 La sustancia activa finamente molida, lactosa y una cierta parte del almidón de maíz se mezclan en conjunto. La mezcla se tamiza, a continuación se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo, y se seca. Los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tramitan y se mezclan en conjunto. La mezcla se comprime para producir comprimidos de tamaño y forma adecuados.

B)

Comprimidos	Por comprimido
sustancia activa de acuerdo con la fórmula (I)	80 mg
lactosa	55 mg
almidón de maíz	190 mg
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
almidón de sodio y carboximetilo	23 mg
estearato de magnesio	2 mg
	400 mg

15 La sustancia activa finamente molida, una cierta parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan en conjunto, la mezcla se tamiza y se trabaja con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se tamiza. El almidón de sodio y carboximetilo y el estearato de magnesio se añaden y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

20

C) Solución de ampolla

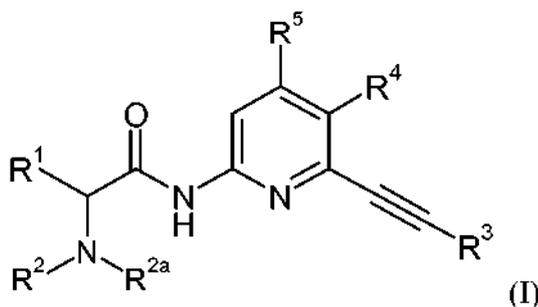
sustancia activa de acuerdo con la fórmula (I)	50 mg
cloruro sódico	50 mg
agua para iny.	5 ml

La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a pH de 5,5 a 6,5 y se añade cloruro sódico para hacer que la sustancia sea isotónica. La solución obtenida se filtra libre de pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas que a continuación se esterilizan y se cierran herméticamente mediante fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



5

en la que

R^1 es -H o -alquilo C_{1-5} ;

10 R^2 , R^{2a} se seleccionan independientemente entre -H o -alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con uno o más -F;
 R^3 se selecciona entre -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar
opcional e independientemente sustituido con uno o más R^6 , seleccionados independientemente; o R^3 se
selecciona entre -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{4-7} , -cicloalqueno C_{4-7} , o sistema de anillos aromático de 5-14
15 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más
 R^{6a} , seleccionados independientemente;

R^6 se selecciona entre -CN, halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{12} , heteroarilo de 5-6 miembros,
grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} ; o R^6 es fenilo,
fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con -O-alquilo C_{1-3}

20 R^{6a} se selecciona entre =O, -CN, halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{12} , heteroarilo de 5-6
miembros, grupo heteroarilo de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} ; o
 R^{6a} es fenilo, fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con -O-alquilo C_{1-3} ;

25 R^{12} se selecciona entre -NH₂, -NH-alquilo C_{1-3} , heterociclilo no aromático de 5-7 miembros, u -O-alquilo
 C_{1-3} , grupos -alquilo C_{1-3} que pueden estar opcionalmente sustituidos con un heterociclilo no aromático de
5-7 miembros;

30 R^4 se selecciona entre -H, -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, estando cada uno de estos grupos opcional
e independientemente sustituido con uno o más R^7 , seleccionados independientemente, o R^4 se selecciona entre
alquilo C_{1-6} , sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, -cicloalquilo C_{5-7} , pudiendo cada uno de estos
grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{7a} , seleccionados independientemente, o
 R^4 se selecciona entre -N(R^8 , R^9) en el que

35 R^8 , R^9 se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{10} -S(O)₂- R^{11}
 R^{10} , R^{11} se seleccionan independientemente entre heterociclilo no aromático de 5-7 miembros, -cicloalquilo
 C_{5-7} , -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros;

40 R^7 se selecciona entre -CN, halógeno, -CF₃, -NO₂, -alquilo C_{1-3} , -S-alquilo C_{1-3} , -NH-alquilo C_{1-3} , -N(alquilo C_{1-3})₂,
-NHC(O)-alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{13} , -O-alquilo C_{1-3} , heteroarilo de 5-14 miembros, -O-fenilo, -CH₂-fenilo,
fenilo, pudiendo cada uno de estos grupos fenilo estar opcionalmente sustituido con halógeno, o heterociclilo
no aromático de 5-6 miembros, heterociclilo no aromático de 5-6 miembros que puede estar opcionalmente
sustituido con -alquilo C_{1-3} ;

45 R^{7a} se selecciona entre =O, -CN, halógeno, -CF₃, -NO₂, -alquilo C_{1-3} , -S-alquilo C_{1-3} , -NH-alquilo C_{1-3} ,
-N(alquilo C_{1-3})₂, -NHC(O)-alquilo C_{1-3} , -C(O)- R^{13} , -O-alquilo C_{1-3} , heteroarilo de 5-14 miembros, -O-fenilo,
-CH₂-fenilo, fenilo, pudiendo cada uno de estos grupos fenilo estar opcionalmente sustituido con halógeno, o
heterociclilo no aromático de 5-6 miembros, heterociclilo no aromático de 5-6 miembros que puede estar
opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} ;

en el que

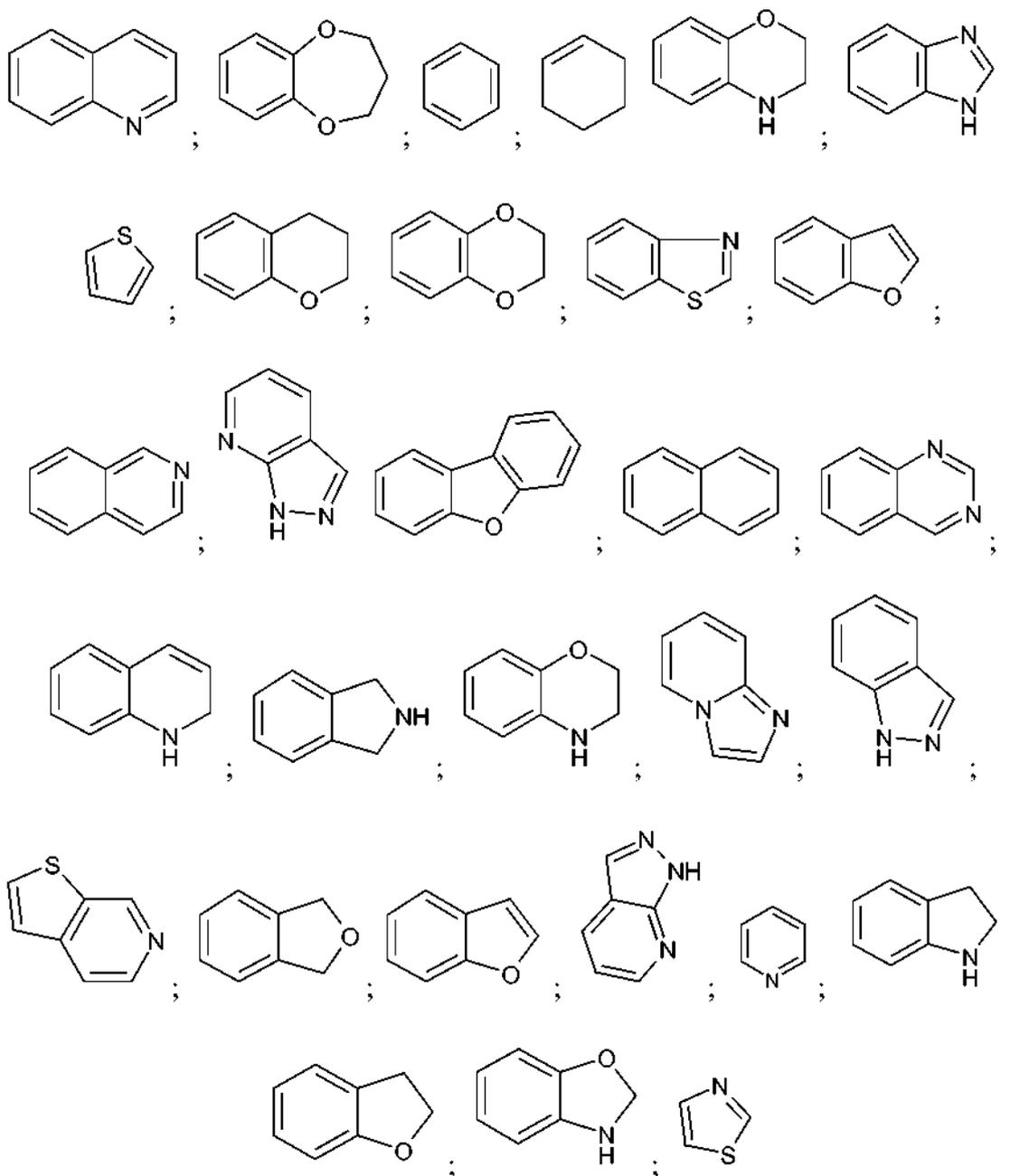
R^{13} se selecciona entre -OH, -NH₂, -NH-alquilo C_{1-3} , -alquilo C_{1-3} ;

50 R^5 se selecciona entre -H, halógeno, -alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} , grupos -alquilo C_{1-3} que pueden estar
opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;
o R^4 y R^5 tomados en conjunto forman un -arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-14 miembros,

y en la que los compuestos de fórmula (I) pueden estar opcionalmente presentes en forma de sales.

55

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona entre $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^2 y R^{2a} se seleccionan independientemente entre $-H$, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH-(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2-CH_3$.
- 5 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^5 se selecciona entre $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-CH_3$.
- 10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 se selecciona entre $-arilo$ C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^6 , seleccionados independientemente, o R^3 se selecciona entre $-cicloalqueno$ C_{5-7} , sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{6a} , seleccionados independientemente, o R^3 es $-CH_2$ -fenilo, fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con $-O$ -alquilo C_{1-3} , y en el que R^6 y R^{6a} son como se han definido en la reivindicación 1.
- 15 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 se selecciona entre $-arilo$ C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^6 , seleccionados independientemente, o R^3 se selecciona entre sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, grupos que pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más R^{6a} , seleccionados independientemente, en el que R^6 y R^{6a} son como se han definido en la reivindicación 1.
- 20 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 se selecciona entre $-CH_2$ -fenilo,



estando cada uno de estos grupos opcionalmente sustituido como se ha definido en la reivindicación 1.

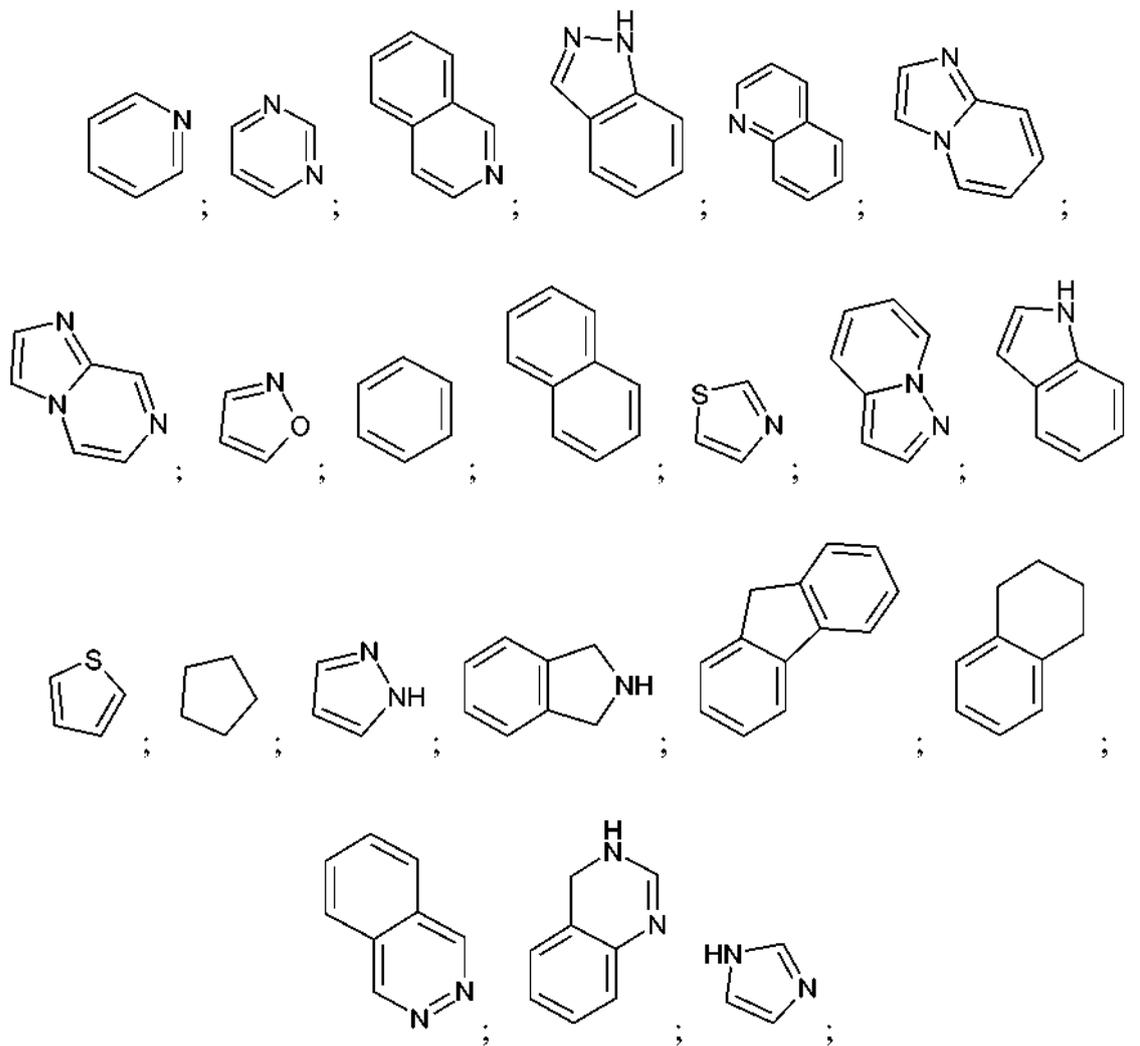
- 5 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^4 se selecciona entre -H, -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^7 , seleccionados independientemente, o R^4 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} , sistema de anillos aromático de 5-14 miembros y -cicloalquilo C_{5-7} , pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{7a} , seleccionados independientemente, o R^4 se selecciona entre - $N(R^8, R^9)$, en el que R^7 , R^{7a} , R^8 y R^9 son como se han definido en la
- 10 reivindicación 1.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^4 se selecciona entre -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^7 , seleccionados independientemente,
- 15 o R^4 se selecciona entre sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, -cicloalquilo C_{5-7} , pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{7a} , seleccionados independientemente, o R^4 se selecciona entre - $N(R^8, R^9)$, en el que R^7 , R^{7a} , R^8 y R^9 son como se han definido en la reivindicación 1.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^4 se selecciona entre -arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^7 , seleccionados independientemente,

5 o R^4 es sistema de anillos aromático de 5-14 miembros, pudiendo cada uno de estos grupos estar opcional e independientemente sustituido con uno o más R^{7a} , seleccionados independientemente, en el que R^7 y R^{7a} son como se han definido en la reivindicación 1.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^4 se selecciona entre -H, -alquilo C_{1-3} , - CH_2 -fenilo, - $N(CH_3)$ - SO_2 -fenilo, - $N(CH_3)CO-R^{10}$, - $NH-CO-R^{10}$, en los que R^{10} se selecciona independientemente entre morfolino, ciclopentilo, fenilo, o R^4 se selecciona entre

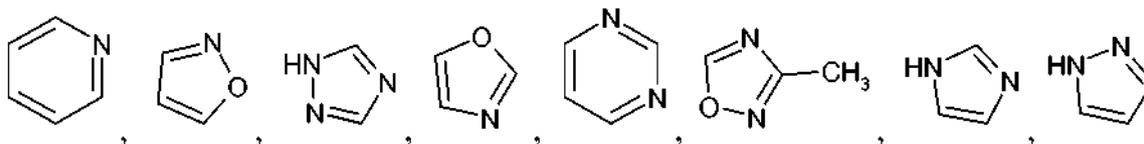
10



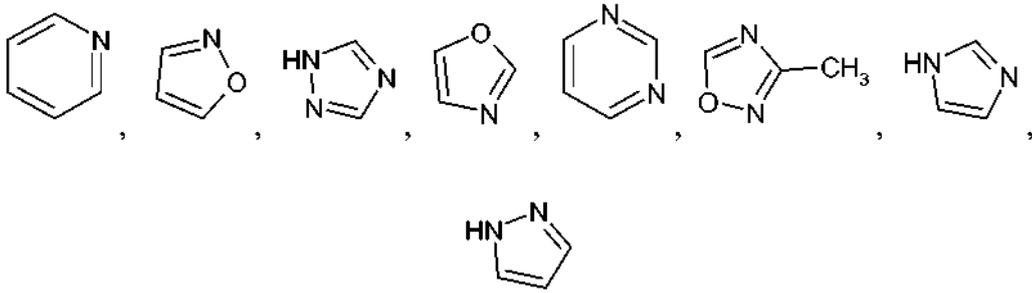
15 estando cada uno de estos grupos opcionalmente sustituido como se ha definido en la reivindicación 1.

15

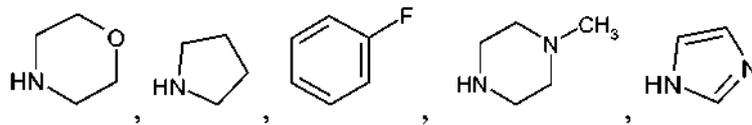
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^6 se selecciona entre -F, -Cl, -CN - CH_3 , -O- CH_3 , -C(O)NH CH_3 , -C(O)NH $_2$, C(O)O CH_3 , -C(O)-morfolinilo, -C(O)-O- CH_2 -tetrahidropirano, fenilo,



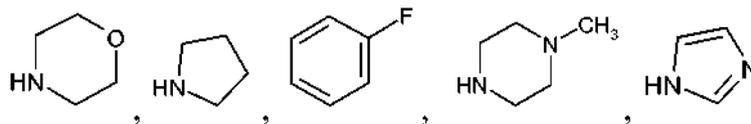
20 o R^{6a} se selecciona entre =O, -F, -Cl, -CN - CH_3 , -O- CH_3 , -C(O)NH CH_3 , -C(O)NH $_2$, C(O)O CH_3 , -C(O)-morfolinilo, -C(O)-O- CH_2 -tetrahidropirano, fenilo,



13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^7 se selecciona entre -CN, -F, -Cl, -CF₃, -NO₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂(CH₃)₂, -S-CH₃, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-CH₃, -NHC(O)CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, piridilo, fenilo, -O-Fenilo, -CH₂-fenilo,

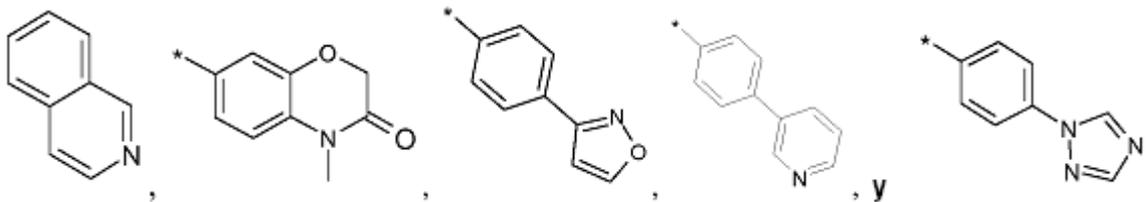


o R^{7a} se selecciona entre =O, -CN, -F, -Cl, -CF₃, -NO₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂(CH₃)₂, -S-CH₃, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NH-CH₃, -NHC(O)CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, piridilo, fenilo, -O-Fenilo, -CH₂-fenilo,

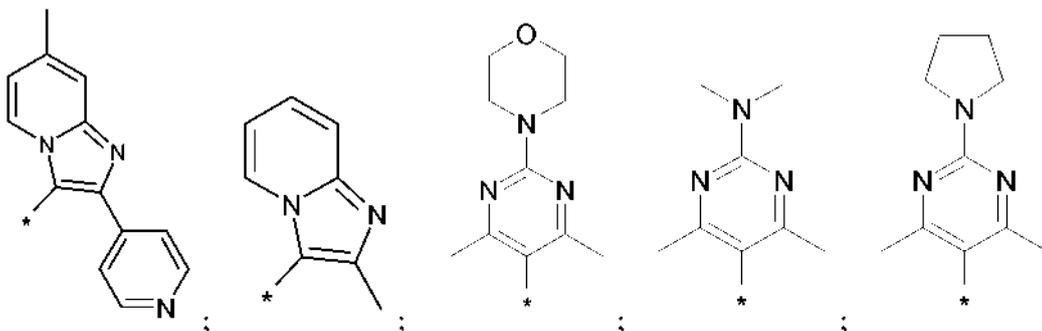


14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 7, en el que R^4 y R^5 tomados en conjunto forman un fenilo.

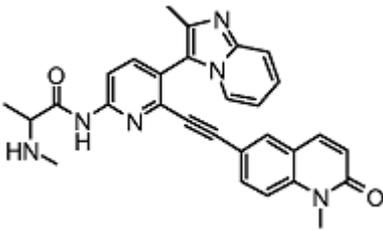
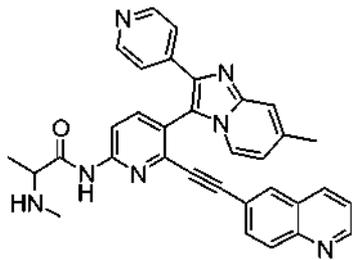
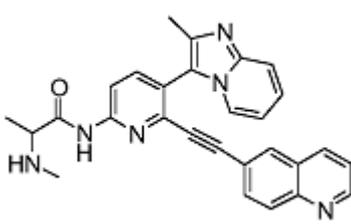
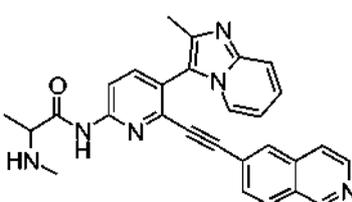
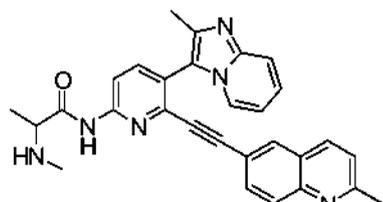
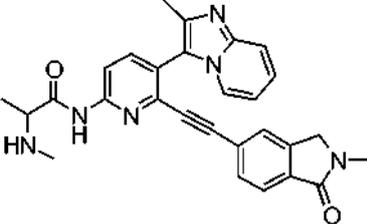
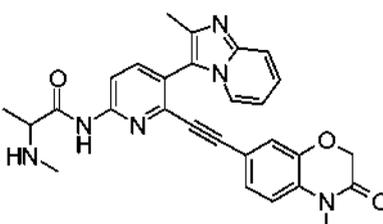
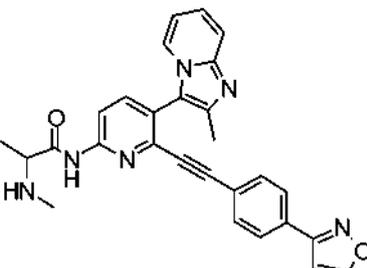
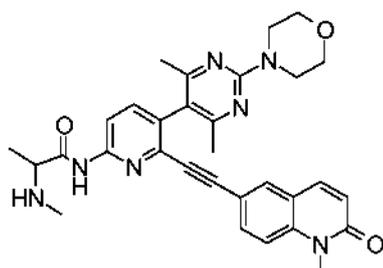
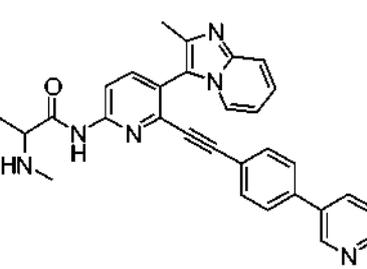
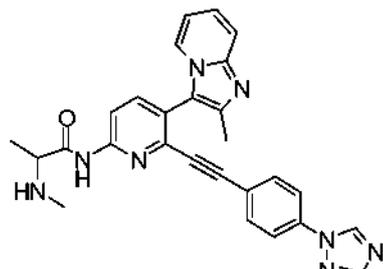
15. Los compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en los que R^3 se selecciona entre

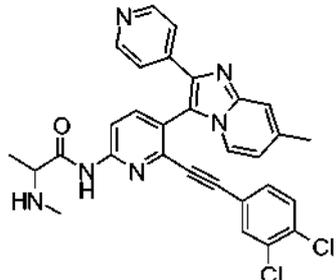
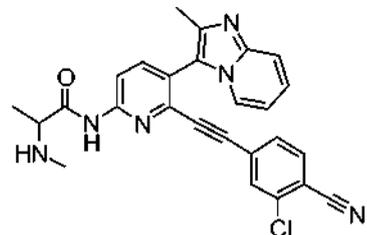
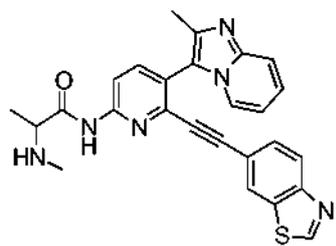
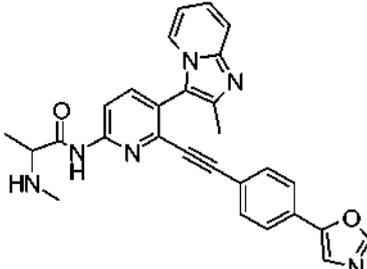
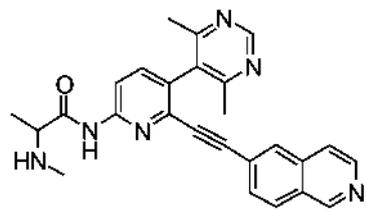
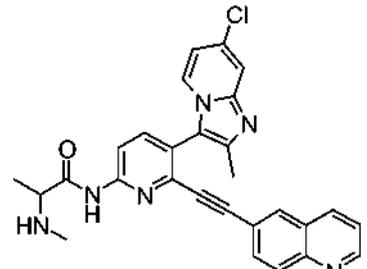
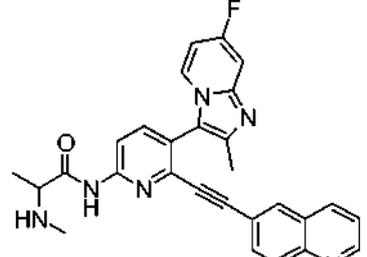
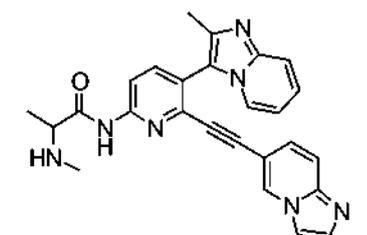
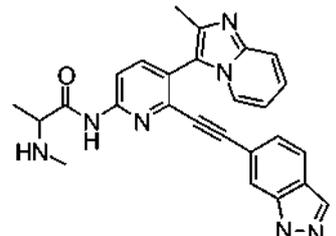
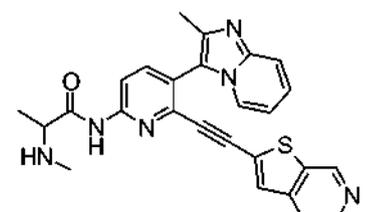


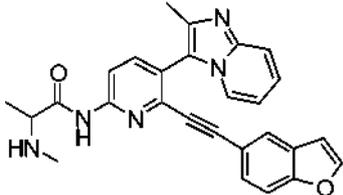
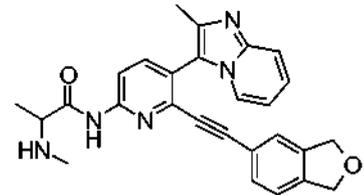
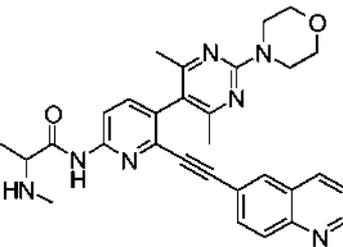
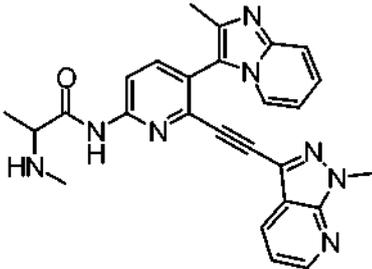
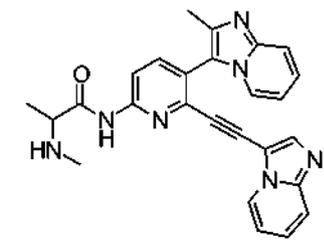
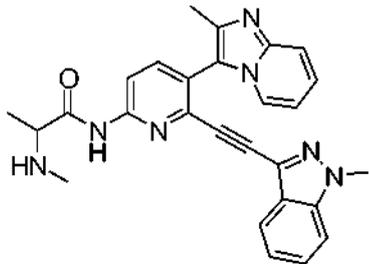
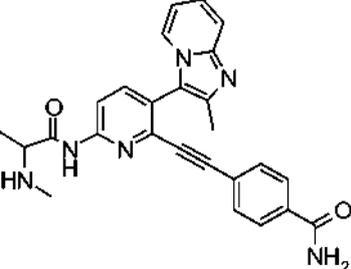
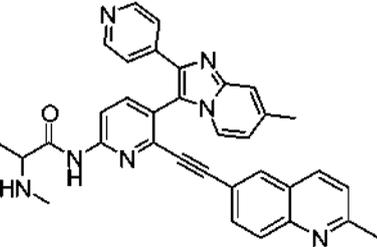
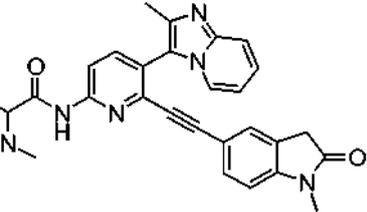
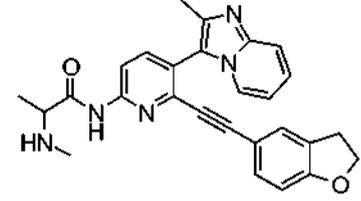
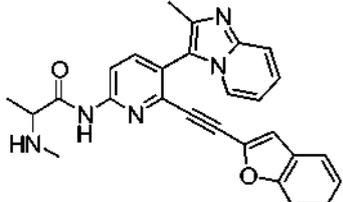
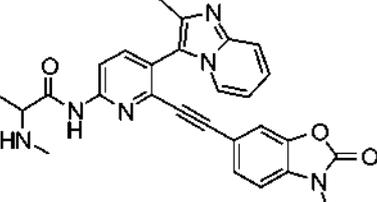
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15, en el que R^4 se selecciona entre

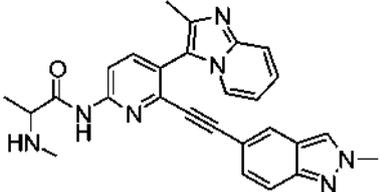
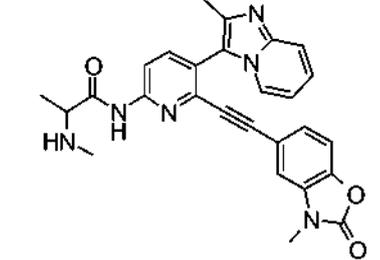
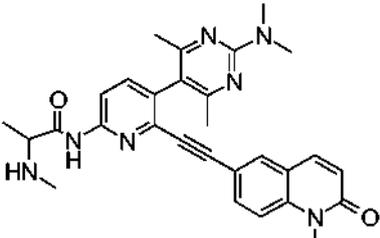
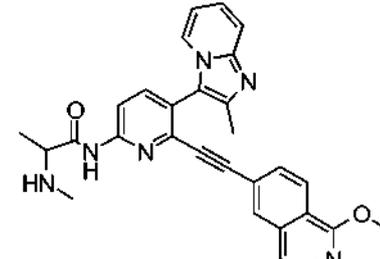
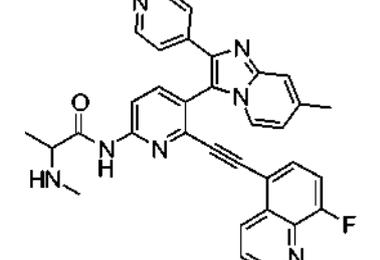
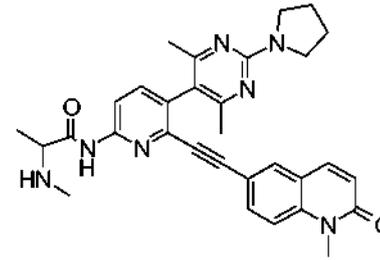
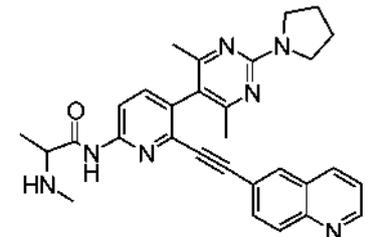
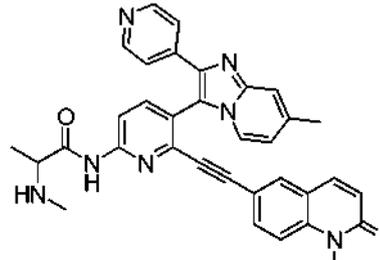
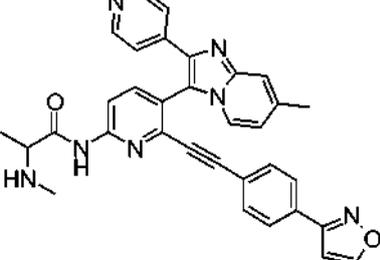
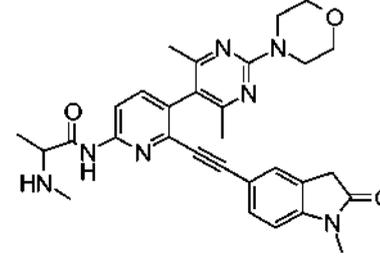


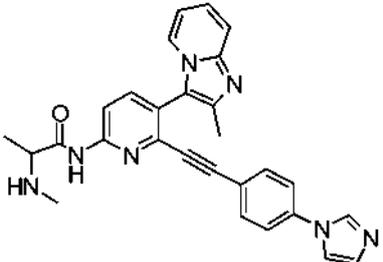
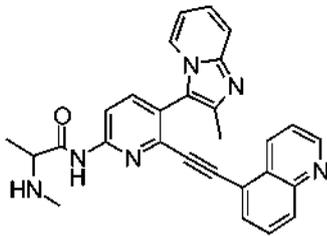
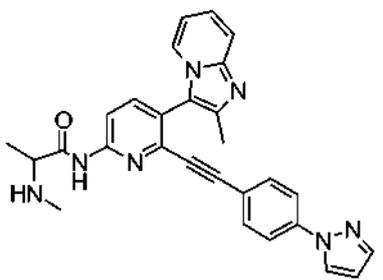
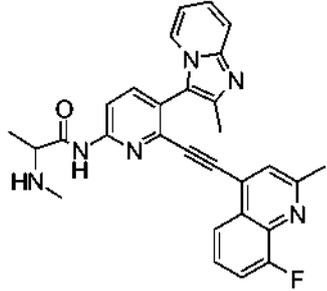
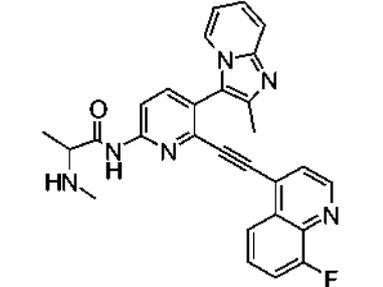
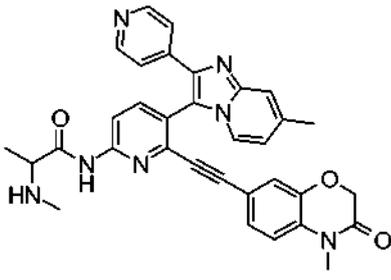
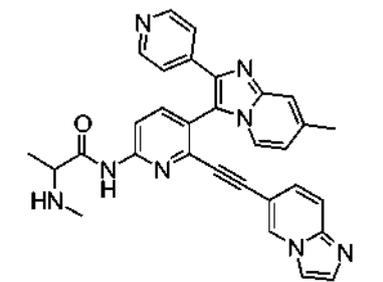
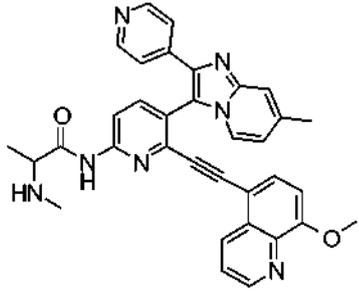
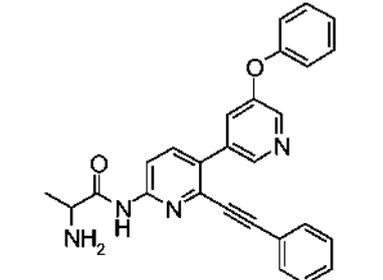
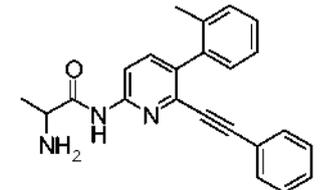
17. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre

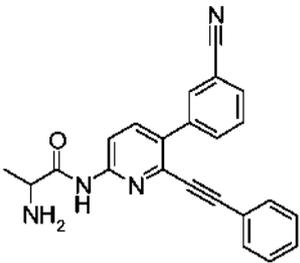
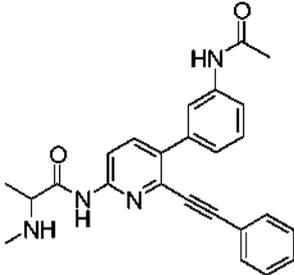
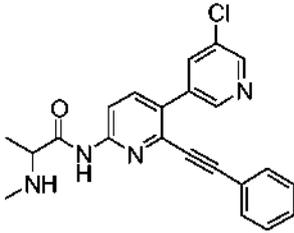
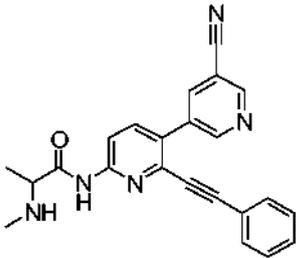
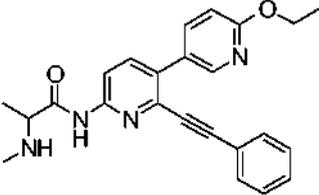
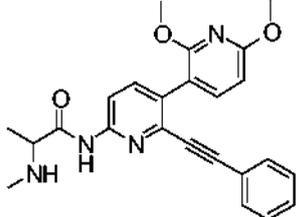
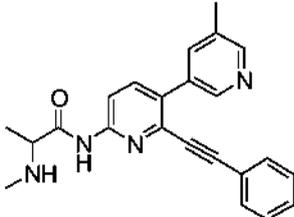
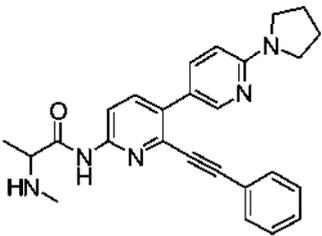
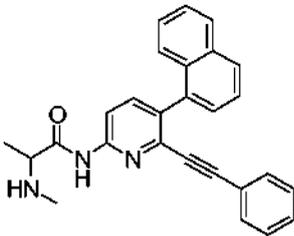
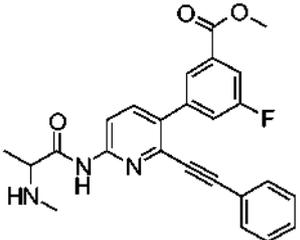
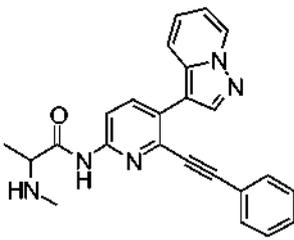
N.º	Estructura Molecular	N.º	Estructura Molecular
		26	
27		28	
29		30	
31		33	
34		35	
36		37	

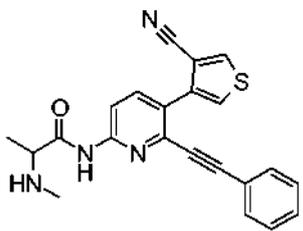
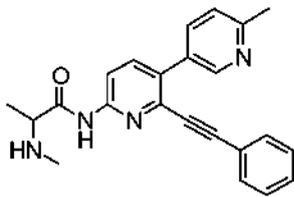
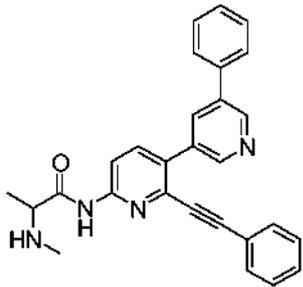
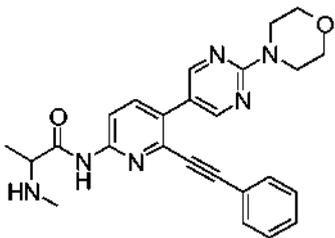
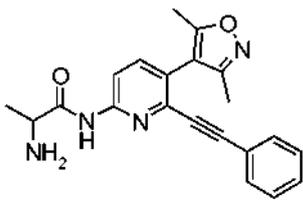
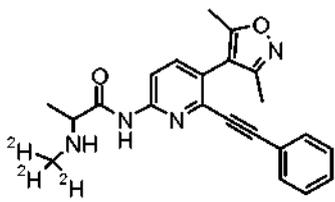
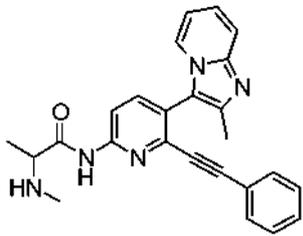
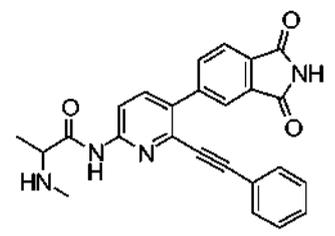
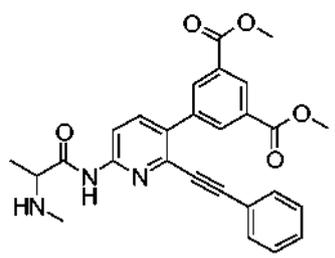
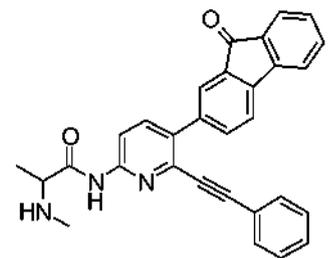
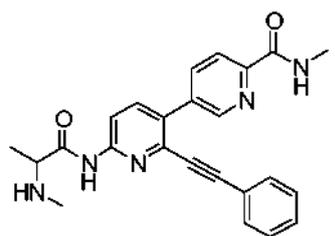
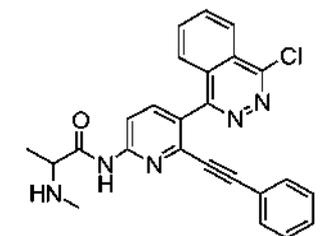
N.º	Estructura Molecular	N.º	Estructura Molecular
39		41	
42		44	
45		46	
47		48	
49		50	

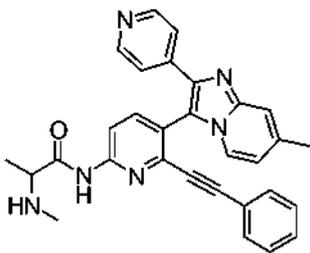
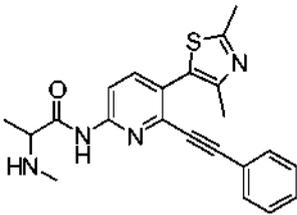
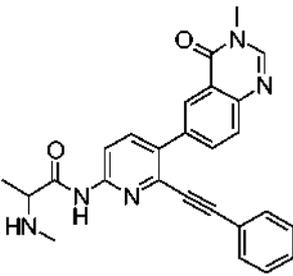
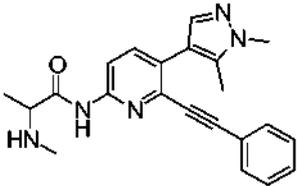
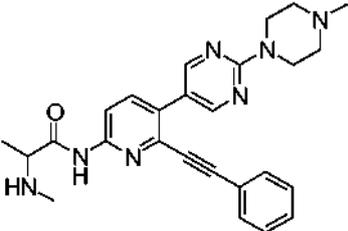
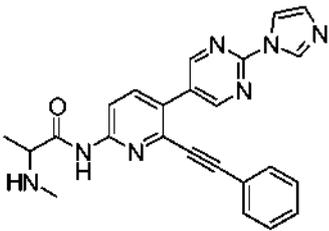
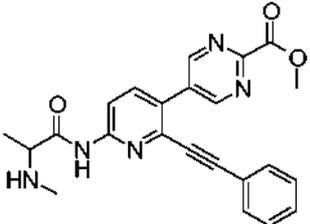
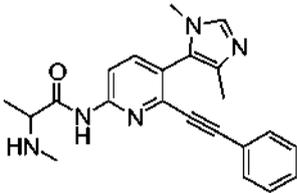
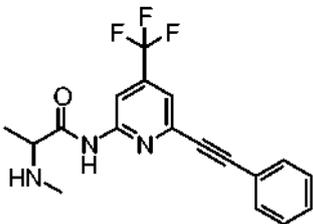
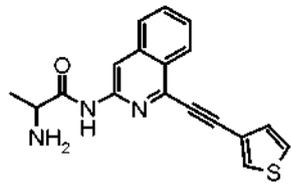
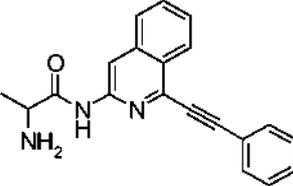
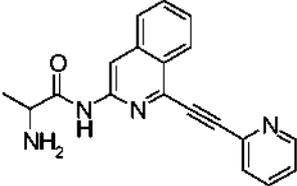
N.º	Estructura Molecular	N.º	Estructura Molecular
52		53	
54		58	
60		61	
63		64	
66		69	
70		71	

N.º	Estructura Molecular	N.º	Estructura Molecular
72		74	
75		77	
78		79	
80		81	
82		87	

N.º	Estructura Molecular	N.º	Estructura Molecular
88		89	
90		92	
93		94	
95		96	
100		108	

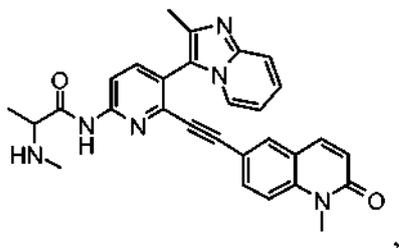
N.º	Estructura Molecular	N.º	Estructura Molecular
113		118	
121		122	
123		125	
126		127	
129		130	
132		138	

N.º	Estructura Molecular	N.º	Estructura Molecular
145		147	
149		161	
165		168	
174		175	
176		177	
182		184	

N.º	Estructura Molecular	N.º	Estructura Molecular
185		186	
187		189	
191		192	
194		195	
198		203	
204		206	

N.º	Estructura Molecular	N.º	Estructura Molecular
208		213	
215		217	
223		226	
228		229	
232		234	
240			

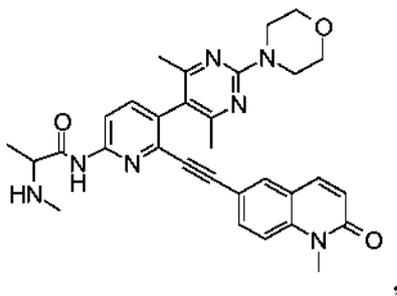
18. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (26),



5

compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

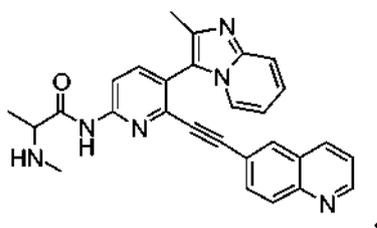
19. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (35),



compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

5

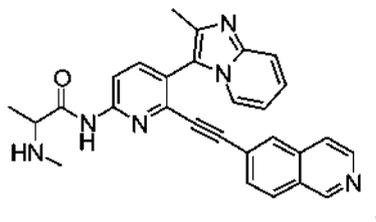
20. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (28),



compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

10

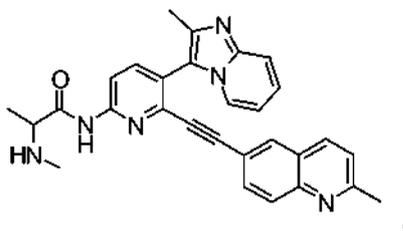
21. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (29),



compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

15

22. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (30),

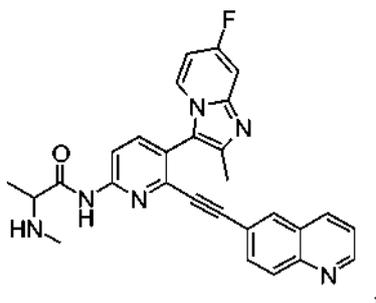


compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

20

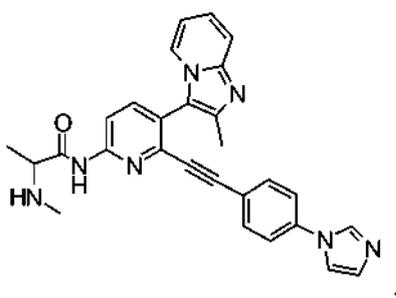
23. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (47),

25



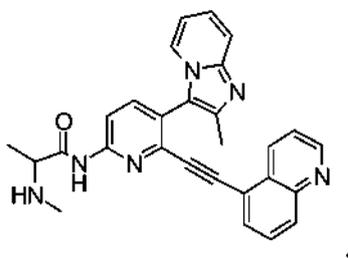
compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

5 24. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (88),



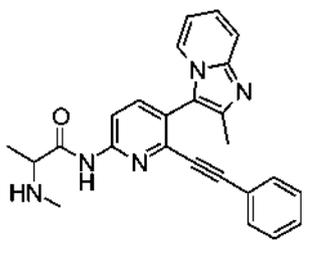
compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

10 25. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (89),



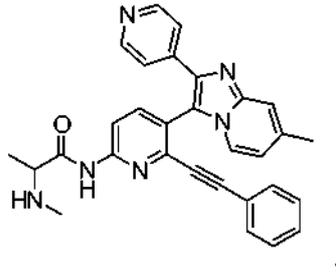
15 compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

26. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (174),



20 compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

27. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (185),



compuesto que puede estar opcionalmente presente en forma de una sal.

- 5 28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 10 29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento y/o prevención de carcinoma de mama, próstata, cerebro u ovario, carcinomas bronquiales de células no microcíticas (NSCLC), melanomas y leucemias linfáticas crónicas (CLL).
30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.
- 15 31. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer.
- 20 32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento y/o prevención de carcinoma de mama, próstata, cerebro u ovario, carcinomas bronquiales de células no microcíticas (NSCLC), melanomas y leucemias linfáticas crónicas (CLL).