

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 317**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2014 PCT/EP2014/056430**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14161808**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2014 E 14715255 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2989091**

54 Título: **Nuevos derivados de N-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-quinazolinamina y N-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-4-quinazolinamina como inhibidores de PERK**

30 Prioridad:

04.04.2013 EP 13162362

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**STANSFIELD, IAN;
LIGNY, YANNICK AIMÉ EDDY;
AMBLARD, NATHALIE CLAUDIE ISABELLE y
VERSELE, MATTHIAS LUC AIMÉ**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 638 317 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

Nuevos derivados de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-4-quinazolinamina y *N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-4-quinazolinamina como inhibidores de PERK

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-4-quinazolinamina y *N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-4-quinazolinamina, útiles como inhibidores de PERK (ER cinasa similar a PKR). La invención se refiere además a procedimientos para preparar estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos como un ingrediente activo así como al uso de dichos compuestos como un medicamento.

10 Antecedentes de la invención

La mayoría de las proteínas secretadas y membranas son procesadas en el retículo endoplásmico (ER). El flujo de proteínas al ER está coordinada con la capacidad del ER mediante un mecanismo de respuesta al estrés, llamado respuesta de proteína desplegada (UPR). La UPR consiste en tres ramas para responder a la acumulación de proteína desplegada dentro de la luz del ER: IRE1/ERN1, PERK/EIF2AK3 y ATF6 (Walter y cols., Science 2011, 15 334(6059): 1081-6). Mientras que tanto ATF6 como IRE1 incrementan principalmente la capacidad del ER al incrementar la transcripción de chaperonas del ER, genes de síntesis de lípidos y componentes de la maquinaria de degradación asociada al ER (ERAD), la PERK reduce la síntesis de proteínas de novo al fosforilar directamente el factor de iniciación eucariótico 2 alfa (eIF2alfa), inhibiendo de ese modo la iniciación global de proteínas. La UPR funciona para restaurar la homeostasis del ER, y así sirve como un mecanismo de supervivencia celular bajo la mayoría de las condiciones de estrés fisiológico del ER. Sin embargo, bajo estrés intenso e irresoluble del ER, la UPR puede promover la apoptosis a través de la inducción del factor proapoptótico, CHOP (proteína homóloga a C/EBP; GADD153).

La activación aberrante de la respuesta de proteína desplegada se ha relacionado con una amplia variedad de patologías como las recientemente revisadas por Wang y cols. (J. Cell Biol 2012, 197(7):857-67). La inhibición de la rama de PERK de la respuesta de proteína desplegada alivia la inhibición de la traducción de proteínas mediada por PERK y de ahí que desreprima la síntesis de proteína bajo estrés del ER. Esto puede ser terapéuticamente útil en enfermedades asociadas con la activación de la UPR, tales como cáncer, en particular tipos secretadores de cáncer, diabetes (p. ej. diabetes tipo 1), obesidad, enfermedades oculares, apoplejía, infarto de miocardio, una enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arritmias, infecciones virales y enfermedades inflamatorias, y enfermedades neurodegenerativas (tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades relacionadas con priones, enfermedad de Huntington, Alzheimer y Parkinson) y similares. Una aplicación de la muerte celular mediada por UPR es la eficacia de inhibidores del proteasoma (tales como bortezomib/Velcade®) en el tratamiento del mieloma múltiple: estas células plasmáticas malignas se caracterizan por una alta carga secretora debida a la secreción constitutiva de inmunoglobulinas, y son extremadamente sensibles a la inhibición de la actividad del proteasoma que vence al ER con proteínas desplegadas, y conduce a apoptosis mediada por CHOP (Meister y cols., Canc Res 2007, 67(4): 1783-92).

El documento WO 95/15758 describe la preparación de (hetero)arilquinazolininas que inhiben la tirosina cinasa receptora CSF-1R;

40 el documento WO 97/03069 divulga quinazolininas sustituidas con heterociclilo como inhibidores de proteína tirosina cinasas;

el documento WO 2005/070891 describe una clase de compuestos útiles para tratar el cáncer y la angiogénesis;

el documento WO 2011/119663 se dirige a derivados de indolina sustituidos que son inhibidores de PERK.

45 Existe una gran necesidad de nuevos compuestos que inhiban la actividad de la cinasa PERK, abriendo de ese modo nuevas vías para el tratamiento o la prevención del cáncer, en particular tipos secretadores de cáncer, diabetes (p. ej. diabetes tipo 1), obesidad, enfermedades oculares, apoplejía, infarto de miocardio, una enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arritmias, infecciones virales y enfermedades inflamatorias, y enfermedades neurodegenerativas (tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades relacionadas con priones, enfermedad de Huntington, Alzheimer y Parkinson) y similares.

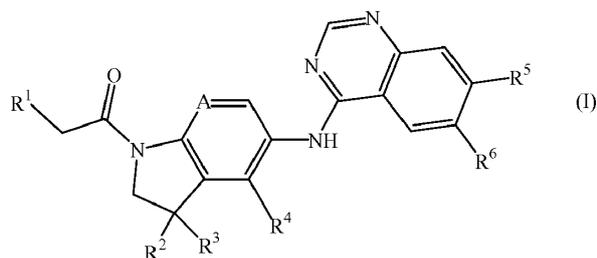
50 La presente invención trata de una nueva serie química de inhibidores de PERK potentes y selectivos. Estos compuestos son selectivos para cinasas, no solo en comparación con más de 400 cinasas no relacionadas sino

también en comparación con los miembros de la familia de cinasas eIF2alfa estrechamente relacionados, GCN2 y PKR. Estos compuestos inhiben la fosforilación de eIF2 α a 10-20 nM (IC₅₀) en células HEK293, incubadas con el estresante del ER tunicamicina. Estos inhibidores de PERK son selectivamente antiproliferativos en el modelo de cáncer epitelial con estrés del ER (células A549 con tunicamicina) a concentraciones nM, pero hasta un punto menor en ausencia de estrés del ER, ilustrando la selectividad de estas moléculas en un modelo celular. Por otra parte, en ausencia de un estresante exógeno del ER, estos inhibidores de PERK inducían estrés del ER (p. ej. como se evidencia por la inducción del gen CHOP proapoptótico) selectivamente en múltiples líneas celulares de mieloma y ciertas líneas celulares de linfoma de células B (p. ej. linfoma grande difuso de células B, linfoma de células del manto, linfoma folicular) a concentraciones nM, confirmando la sensibilidad intrínseca de los modelos de mieloma múltiple y linfoma de células B al estrés del ER. La magnitud de esta inducción por inhibidores de PERK era comparable con estresantes del ER bien establecidos, tales como tunicamicina, y se correlacionaba estrechamente con la proliferación reducida en líneas de células B malignas. En las pruebas realizadas, se encontró que la inducción de estrés del ER era máxima a una dosis correspondiente a aproximadamente 50-75% de inhibición de PERK.

15 Sumario de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PERK. Los compuestos según la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, del cáncer, en particular tipos secretores de cáncer, diabetes (p. ej. diabetes tipo 1), obesidad, enfermedades oculares, apoplejía, infarto de miocardio, una enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arritmias, infecciones virales y enfermedades inflamatorias, y enfermedades neurodegenerativas (tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades relacionadas con priones, enfermedad de Huntington, Alzheimer y Parkinson) y similares.

La presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I)



tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que

R¹ es -Ar¹, -O-Ar¹ o -NH-Ar¹;

Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienilo, quinazolinilo, benzo[*b*]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo, naftilo, isoquinolinilo, quinolinilo, cinolinilo, furanilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

Ar² es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos alquilo C₁₋₄;

R² y R³ son iguales y son hidrógeno o fluoro;

A es CH o N;

R⁴ es hidrógeno, cloro o fluoro;

R⁵ es hidrógeno, -OR⁷ o -O-(CH₂)_{*m*}-O-R⁷;

R⁶ es hidrógeno, -OR⁸ o -O-(CH₂)_{*m*}-O-R⁸;

con la condición de que al menos uno de R⁵ y R⁶ no sea hidrógeno;

o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar el radical bivalente -O-(CH₂)_{*n*}-O-;

n es 1, 2 o 3;

m es 1, 2, 3 o 4;

5 R^7 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $NR^{9a}R^{10a}$;

R^8 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $NR^{9b}R^{10b}$;

10 R^{9a} y R^{10a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9a} y R^{10a} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;

15 R^{9b} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9b} y R^{10b} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;

20 p es 1 o 2;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

25 La presente invención también trata de métodos para la preparación de compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

30 Se encontró que los compuestos de la presente invención inhiben PERK, y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, del cáncer, en particular tipos secretores de cáncer, diabetes (p. ej. diabetes tipo 1), obesidad, enfermedades oculares, apoplejía, infarto de miocardio, una enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arritmias, infecciones virales y enfermedades inflamatorias, y enfermedades neurodegenerativas (tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades relacionadas con priones, enfermedad de Huntington, Alzheimer y Parkinson) y similares.

35 En vista de la susodicha farmacología de los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, se deduce que pueden ser adecuados para el uso como un medicamento.

40 En particular, los compuestos de Fórmula (I) y las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos pueden ser adecuados en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, del cáncer, en particular tipos secretores de cáncer.

45 La presente invención también trata del uso de compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PERK, para el tratamiento o la prevención del cáncer.

50 La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes, diferentes aspectos de la invención se definen con más detalle. Cada aspecto así definido se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Descripción detallada

Quando se describen los compuestos de la invención, los términos usados se deben considerar según las siguientes definiciones, a menos que un contexto dicte otra cosa.

55 Siempre que se use el término "sustituido" en la presente invención, se entiende, a menos que otra cosa se indique o esté clara a partir del contexto, que indica que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 3 hidrógenos, preferiblemente 1 o 2 hidrógenos, más preferiblemente 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión que usa "sustituido" se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal, y que la sustitución no dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil desde una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico.

El término "halo" como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique otra cosa o esté clara a partir del contexto.

El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} en el que n es un número que varía de 1 a 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₄ pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en la presente. Cuando se usa un subíndice en la presente después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y así incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (p. ej. n-butilo, isobutilo y terc-butilo), y similares.

El término "alquiloxi C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula OR^b en la que R^b es alquilo C₁₋₄. Ejemplos no limitativos de alquiloxi C₁₋₄ adecuado incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi y terc-butiloxi.

El término "sujeto", según se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero (p. ej. un gato, un perro, un primate o un ser humano), más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido el objeto del tratamiento, la observación o el experimento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, un animal o un ser humano que se está buscando por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico, que incluye el alivio o la inversión de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se trate.

El término "composición" está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término "tratamiento", según se usa en la presente, está destinado a referirse a todos los procedimientos en los que haya un freno, una interrupción, una parada o una detención del avance de una enfermedad, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

Los nombres químicos de los productos intermedios y los compuestos se generaron según las reglas de nomenclatura de acuerdo con la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), usando Symyx draw (versión 4.0) (Accelrys®, Inc.).

Se entiende que los heterociclos en la definición de Ar¹ o Ar² incluyen todas las posibles formas isómeras de los heterociclos.

Los carbociclos o heterociclos cubiertos, a modo de ejemplo, por los términos Ar¹ o Ar² pueden estar ligados al resto de la molécula de Fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo de anillo según sea apropiado, si no se especifica otra cosa. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares, o, cuando el carbociclo es naftilo, puede ser 1-naftilo, 2-naftilo y similares.

Se entiende que el término "compuestos de la invención", según se usa en la presente, incluye los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Según se usa en la presente, cualquier fórmula química con enlaces mostrados solamente como líneas sólidas y no como enlaces en forma de cuña sólida o de cuña rayada, o indicado de otro modo por tener una configuración particular (p. ej. R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada posible estereoisómero o mezcla de dos o más estereoisómeros.

Siempre que uno de los sistemas anulares en la definición de Ar¹, Ar² o el heterociclo monocíclico saturado formado al tomar juntos R^{9a} y R^{10a} o R^{9b} y R^{10b} esté sustituido con uno o más sustituyentes, esos sustituyentes puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono o nitrógeno del sistema anular.

Anteriormente y posteriormente en la presente memoria, se entiende que el término "compuesto de Fórmula (I)" incluye los estereoisómeros del mismo y las formas tautómeras del mismo.

Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisómeras" o "formas estereoquímicamente isómeras" se usan intercambiamente anteriormente o posteriormente en la presente.

La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención bien como un estereoisómero puro o bien como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.

Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración bien cis o bien trans; por ejemplo si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, siempre que sea químicamente posible.

El significado de todos esos términos, es decir enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos, es conocido por los expertos.

La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en el átomo asimétrico se especifica bien por R o bien por S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden indicar por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hacer girar la luz polarizada plana. A modo de ejemplo, los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden indicar por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hacer girar la luz polarizada plana.

Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir asociado con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 10%, aún más preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1%, de los otros estereoisómeros. Así, cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifique, a modo de ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifique, a modo de ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de Fórmula (I) se especifique, a modo de ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

Algunos de los compuestos de Fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Estas formas, en tanto que puedan existir, pretenden estar incluidas dentro del alcances de la presente invención.

Se deduce que un solo compuesto puede existir en forma tanto estereoisómera como tautómera.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (I) y los solvatos de los mismos son aquellos en los que el ion conjugado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto a farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales por adición farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente o posteriormente en la presente están destinadas a comprender las formas de sal por adición de ácido y base atóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos de Fórmula (I) y los solvatos de los mismos. Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con este ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. Inversamente, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de Fórmula (I) y los solvatos de los mismos que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas por adición de metal o amina atóxicas mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas salinas de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales amónicas, las sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, p. ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej. aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Inversamente, la forma salina se puede convertir mediante el tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que son capaces de formar los compuestos de Fórmula (I), así como sales por adición farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos de estas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

Los compuestos de la invención que se preparan en los procedimientos descritos posteriormente se pueden sintetizar en la forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Un modo de separar las formas enantiómeras de los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de las materias primas apropiadas, con la condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materias primas enantiómeramente puras.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona con relación a un compuesto de Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, bien presentes en la naturaleza o bien producidos sintéticamente, bien con abundancia natural o bien en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos de Fórmula (I) radiomarcados pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Según se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" también incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por ejemplo, "un compuesto" significa 1 compuesto o más de 1 compuesto.

En una realización, la presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que

R^1 es $-\text{Ar}^1$, $-\text{O}-\text{Ar}^1$ o $-\text{NH}-\text{Ar}^1$;

Ar^1 es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquil(C_{1-4})-carbonilo, alquiloxi C_{1-4} , halo, Ar^2 y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de halo;

Ar^2 es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos alquilo C_{1-4} ;

R^2 y R^3 son iguales y son hidrógeno o fluoro;

A es CH o N;

R^4 es hidrógeno, cloro o fluoro;

R^5 es hidrógeno, $-\text{OR}^7$ o $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{R}^7$;

R^6 es hidrógeno, $-\text{OR}^8$ o $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{R}^8$;

con la condición de que al menos uno de R^5 y R^6 no sea hidrógeno;

o R^5 y R^6 se toman juntos para formar el radical bivalente $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$;

n es 1, 2 o 3;

m es 1, 2, 3 o 4;

R^7 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $\text{NR}^{9a}\text{R}^{10a}$;

R^8 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $\text{NR}^{9b}\text{R}^{10b}$;

R^{9a} y R^{10a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9a} y R^{10a} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, $\text{S}(=\text{O})_p$ o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;

65

- 5 R^{9b} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9b} y R^{10b} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;
- p es 1 o 2;
- 10 y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.
- En una realización, la presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que
- 15 R^1 es $-Ar^1$, $-O-Ar^1$ o $-NH-Ar^1$;
- Ar^1 es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo, alquiloxi C_{1-4} , halo, Ar^2 y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de halo;
- 20 Ar^2 es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos alquilo C_{1-4} ;
- 25 R^2 y R^3 son iguales y son hidrógeno o fluoro;
- A es CH o N;
- R^4 es hidrógeno, cloro o fluoro;
- 30 R^5 es hidrógeno, $-OR^7$ o $-O-(CH_2)_m-O-R^7$;
- R^6 es hidrógeno, $-OR^8$ o $-O-(CH_2)_m-O-R^8$;
- 35 con la condición de que al menos uno de R^5 y R^6 no sea hidrógeno;
- n es 1, 2 o 3;
- m es 1, 2, 3 o 4;
- 40 R^7 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $NR^{9a}R^{10a}$;
- R^8 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $NR^{9b}R^{10b}$;
- 45 R^{9a} y R^{10a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9a} y R^{10a} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;
- 50 R^{9b} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9b} y R^{10b} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;
- 55 p es 1 o 2;
- y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.
- 60 En una realización, la presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que
- 65 R^1 es $-Ar^1$, $-O-Ar^1$ o $-NH-Ar^1$;

Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

Ar² es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos alquilo C₁₋₄;

R² y R³ son iguales y son hidrógeno o fluoro;

A es CH o N;

R⁴ es hidrógeno, cloro o fluoro;

R⁵ es hidrógeno, -OR⁷ o -O-(CH₂)_m-O-R⁷;

R⁶ es hidrógeno, -OR⁸ o -O-(CH₂)_m-O-R⁸;

con la condición de que al menos uno de R⁵ y R⁶ no sea hidrógeno;

o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar el radical bivalente -O-(CH₂)_n-O-;

n es 1, 2 o 3;

m es 1, 2, 3 o 4;

R⁷ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un NR^{9a}R^{10a};

R⁸ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un NR^{9b}R^{10b};

R^{9a} y R^{10a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o R^{9a} y R^{10a} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄;

R^{9b} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o R^{9b} y R^{10b} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄;

p es 1 o 2;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que

R¹ es -Ar¹;

Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

Ar² es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos alquilo C₁₋₄;

R² y R³ son iguales y son hidrógeno o fluoro; en particular hidrógeno;

A es CH;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

R⁵ es -OR⁷;

R⁶ es -OR⁸;

o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar el radical bivalente -O-CH₂-O-;

R⁷ es alquilo C₁₋₄;

R⁸ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un morfolinilo;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que

R¹ es -Ar¹, -O-Ar¹ o -NH-Ar¹;

Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienilo, quinazolinilo, benzo[*b*]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrol[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo, naftilo, isoquinolinilo, quinolinilo, cinolinilo, furanilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

Ar² es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos alquilo C₁₋₄;

R² y R³ son iguales y son hidrógeno o fluoro;

A es CH o N;

R⁴ es hidrógeno, cloro o fluoro;

R⁵ es hidrógeno o -OR⁷;

R⁶ es hidrógeno o -OR⁸;

con la condición de que al menos uno de R⁵ y R⁶ no sea hidrógeno;

o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar el radical bivalente -O-(CH₂)_n-O-;

n es 1, 2 o 3;

R⁷ es alquilo C₁₋₄;

R⁸ es alquilo C₁₋₄;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que

R¹ es -Ar¹;

Ar¹ es fenilo o indolilo; en particular fenilo, indol-1-ilo o indol-3-ilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y halo; en particular cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo y fluoro;

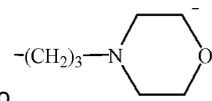
R² y R³ son iguales y son hidrógeno;

A es CH;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

R⁵ es metoxi;

R⁶ es OR⁸;



R⁸ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un morfolinilo; en particular R⁸ es metilo o

5 y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que

10 R¹ es -Ar¹;

Ar¹ es fenilo o indolilo; en particular fenilo o indol-3-ilo;

15 cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y halo; en particular cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo y fluoro;

R² y R³ son iguales y son hidrógeno;

20 A es CH;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

25 R⁵ es metoxi;

R⁶ es metoxi;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

30 En una realización, la presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que

R¹ es -Ar¹ o -O-Ar¹;

35 Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

40 Ar² es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄;

R² y R³ son iguales y son hidrógeno o fluoro;

45 A es CH o N;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

50 R⁵ es hidrógeno, -OR⁷ o -O-(CH₂)_m-O-alquiloC₁₋₄;

R⁶ es -OR⁸ o -O-(CH₂)_m-O-alquiloC₁₋₄;

o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar el radical bivalente -O-CH₂-O-;

55 m es 1, 2, 3 o 4;

R⁷ es alquilo C₁₋₄;

60 R⁸ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un NR^{9b}R^{10b};

R^{9b} y R^{10b} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar morfolinilo;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

En una realización, la presente invención trata de nuevos compuestos de Fórmula (I), tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos, en los que

5 R^1 es $-Ar^1$ o $-O-Ar^1$;

Ar^1 es fenilo, 2-piridinilo, indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, imidazol-1-ilo, bencimidazol-1-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzo[b]tien-3-ilo, 3-benzofuranilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-ilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-ilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, metilcarbonilo, metoxi, F, Br, Ar^2 y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de F;

15 Ar^2 es fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-furanilo, 4-isoxazolilo o pirazol-4-ilo; cada uno opcionalmente sustituido con un grupo metilo;

R^2 y R^3 son iguales y son hidrógeno o fluoro;

20 A es CH o N;

R^4 es hidrógeno o fluoro;

R^5 es hidrógeno, $-OR^7$ o $-O-(CH_2)_m-O-CH_3$;

25 R^6 es $-OR^8$ o $-O-(CH_2)_m-O-CH_3$;

o R^5 y R^6 se toman juntos para formar el radical bivalente $-O-CH_2-O-$;

30 m es 1, 2, 3 o 4;

R^7 es metilo;

R^8 es metilo opcionalmente sustituido con un $NR^{9b}R^{10b}$;

35 R^{9b} y R^{10b} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar morfolinilo;

y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es $-Ar^1$.

45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Ar^1 es fenilo, indol-1-ilo o indol-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido según se especifica en cualquiera de las otras realizaciones.

50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es $-Ar^1$ y Ar^1 es fenilo, indol-1-ilo o indol-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido según se especifica en cualquiera de las otras realizaciones.

55 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^1 es $-Ar^1$; y Ar^1 es fenilo o indolilo, cada uno opcionalmente sustituido según se especifica en cualquiera de las otras realizaciones.

60 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^{9a} y R^{10a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9a} y R^{10a} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar morfolinilo.

65 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R^{9b} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9b} y R^{10b} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar morfolinilo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es -Ar¹; Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienilo, quinazolinilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es -O-Ar¹ o -NH-Ar¹; en particular -O-Ar¹.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R¹ es -NH-Ar¹.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² o alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Ar¹ es fenilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo o imidazo[1,2-a]piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo; en particular cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halo, alquiloxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo, o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

con la condición de que cuando Ar¹ sea indazolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo, dicho radical bicíclico esté ligado al resto de la molécula con el anillo de 5 miembros.

En una realización, los radicales bicíclicos indazolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo, cuando están presentes en la definición de Ar¹ de cualquiera de las otras realizaciones, están ligados al resto de la molécula con el anillo de 5 miembros.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, indol-1-ilo, indol-3-ilo, tienilo, benzo[b]tienilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, o 1,3-dihidro-1,3-

dioxo-2H-isoindolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

5 R⁵ es -OR⁷ o -O-(CH₂)_m-O-R⁷;

R⁶ es -OR⁸ o -O-(CH₂)_m-O-R⁸;

o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un radical bivalente -O-CH₂-O-.

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

15 R⁵ es -OR⁷ o -O-(CH₂)_m-O-R⁷;

R⁶ es -OR⁸ o -O-(CH₂)_m-O-R⁸;

o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar un radical bivalente -O-CH₂-O-.

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

25 R⁵ es -OR⁷ o -O-(CH₂)_m-O-R⁷;

R⁶ es -OR⁸ o -O-(CH₂)_m-O-R⁸.

30 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que n es 1.

35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ es hidrógeno.

40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ es hidrógeno o fluro; en particular fluro.

45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que A es CH.

50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que A es N.

55 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R² y R³ son iguales y son hidrógeno.

60 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R² y R³ son iguales y son fluro.

65 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁵ y R⁶ son metoxi.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁵ y R⁶ no se toman juntos para formar el radical bivalente -O-(CH₂)_n-O-.

65

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

5 Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

10 y en los que R⁵ y R⁶ no se toman juntos para formar el radical bivalente -O-(CH₂)_n-O-.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁵ es OR⁷ y R⁶ es OR⁸.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

20

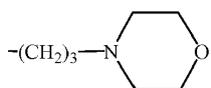
R⁵ es OR⁷;

R⁶ es OR⁸;

R⁷ es alquilo C₁₋₄, en particular metilo;

R⁸ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un morfolinilo; en particular R⁸ es metilo o

25



En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

30

R⁵ es hidrógeno, -OR⁷ o -O-(CH₂)_m-O-alquiloC₁₋₄;

R⁶ es hidrógeno, -OR⁸ o -O-(CH₂)_m-O-alquiloC₁₋₄;

35 con la condición de que al menos uno de R⁵ y R⁶ no sea hidrógeno.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

40

R⁷ es alquilo C₁₋₄, en particular metilo;

R⁸ es alquilo C₁₋₄, en particular metilo.

45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que uno o más de los siguientes grupos heterocíclicos en la definición de Ar¹ son:

piridinilo es 2-piridinilo;

50 indazolilo es indazol-1-ilo o indazol-3-ilo;

pirazolilo es pirazol-3-ilo o pirazol-5-ilo;

indolilo es indol-1-ilo, indol-2-ilo o indol-3-ilo;

imidazolilo es imidazol-1-ilo;

bencimidazolilo es bencimidazol-1-ilo;

tienilo es 2-tienilo o 3-tienilo;

5 benzo[*b*]tienilo es benzo[*b*]tien-3-ilo;

benzofuranilo es 3-benzofuranilo;

1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo es 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo;

imidazo[1,2-*a*]piridinilo es imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilo;

1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo es 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-ilo;

10 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo es 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo;

2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo es 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-ilo;

se debe entender que cualquiera de estos grupos heterocíclicos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

20 Ar¹ es fenilo, 2-piridinilo, indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, imidazol-1-ilo, bencimidazol-1-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzo[*b*]tien-3-ilo, 3-benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-ilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-ilo;

25 se debe entender que cualquiera de estos grupos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

30 Ar¹ es fenilo, 2-piridinilo, indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-5-ilo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, bencimidazol-1-ilo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzo[*b*]tien-3-ilo, 3-benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-ilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-ilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-ilo;

35 debe entender que cualquiera de estos grupos heterocíclicos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

40 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

Ar¹ es fenilo, indol-1-ilo o indol-3-ilo; en particular indol-1-ilo o indol-3-ilo; more en particular indol-3-ilo;

45 se debe entender que cualquiera de estos grupos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

Ar¹ es fenilo, indol-1-ilo o indol-3-ilo; en particular indol-1-ilo o indol-3-ilo; más en particular indol-3-ilo;

cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y fluoro.

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

10 Ar¹ es fenilo, indazolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo o imidazo[1,2-a]piridinilo;

cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo y alquilo C₁₋₄ sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halo.

15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

20 R¹ es -Ar¹; Ar¹ es fenilo, indol-1-ilo o indol-3-ilo; en particular indol-1-ilo o indol-3-ilo; más en particular indol-3-ilo;

cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y fluoro.

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

R¹ es -Ar¹;

30 Ar¹ es indol-1-ilo o indol-3-ilo, en particular indol-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro y metoxi, en particular cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y fluoro.

35 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

R¹ es -Ar¹; Ar¹ es indol-1-ilo o indol-3-ilo; en particular indol-3-ilo;

40 cada uno sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y fluoro.

45 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que uno o más de los siguientes grupos heterocíclicos en la definición de Ar² son:

tienilo es 2-tienilo o 3-tienilo;

furanilo es 3-furanilo;

isoxazolilo es 4-isoxazolilo;

pirazolilo es pirazol-4-ilo;

50 se debe entender que cualquiera de estos grupos heterocíclicos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

55 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

Ar² es fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-furanilo, 4-isoxazolilo o pirazol-4-ilo;

se debe entender que cualquiera de estos grupos puede estar sustituido como se define en cualquiera de las otras realizaciones.

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

Ar^2 es fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-furanilo, 4-isoxazolilo o pirazol-4-ilo;

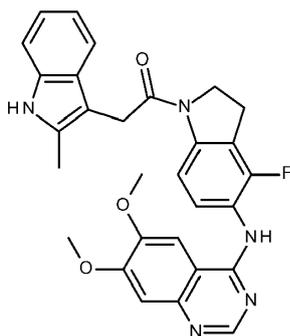
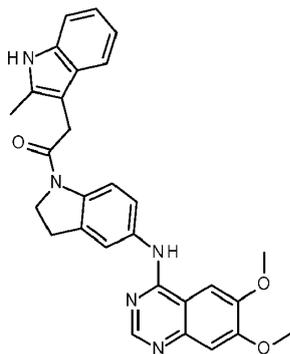
10 cada uno opcionalmente sustituido con 1 grupo metilo.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que

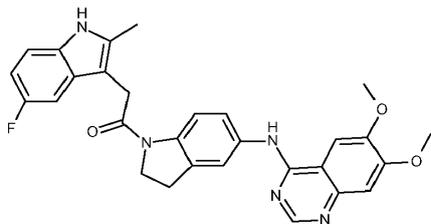
15 Ar^1 es como se define en cualquiera de las otras realizaciones y está sustituido con al menos 1 y un máximo de 3 sustituyentes según se definen en cualquiera de las otras realizaciones.

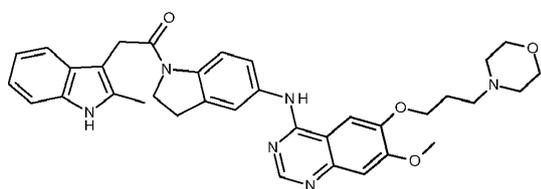
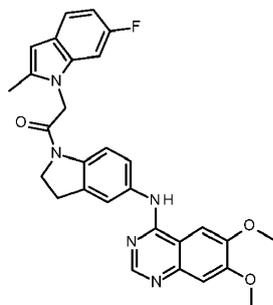
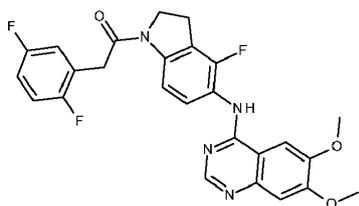
20 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo de los mismos que se mencione en cualquiera de las otras realizaciones, en los que la expresión "alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de halo" es en particular "alquilo C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halo"; más en particular "alquilo C_{1-4} sustituido con 3 átomos de fluoro"; aún más en particular "alquilo C_{1-4} sustituido con 3 átomos de fluoro".

25 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en



30





5

tautómeros y formas estereoisómeras de los mismos,

y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

10

Se considera que todas las posibles combinaciones de las realizaciones indicadas anteriormente son abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Preparación de los compuestos

Métodos sintéticos

15 La presente invención también trata de procedimientos para preparar los compuestos de esta invención, productos intermedios y subgrupos de los mismos.

20 Los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados que bien están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante métodos estándar obvios para los expertos en la técnica, y son ejemplificados adicionalmente por ejemplos específicos. Por otra parte, al utilizar los procedimientos descritos con la divulgación contenida en la presente, un experto normal en la técnica puede preparar fácilmente compuestos de la presente invención adicionales reivindicados en la presente.

25 Sin embargo, no se debe considerar que los compuestos ilustrados en los ejemplos formen el único género que se considera la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

30 Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar usando procedimientos sintéticos estándar usados comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica.

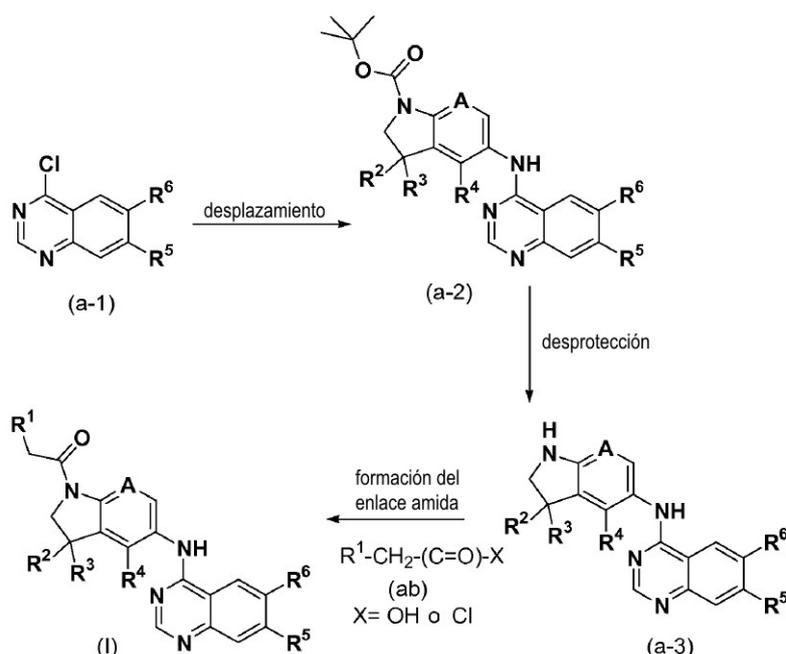
35 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas posteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos funcionales sensibles o reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en cualquiera de los productos intermedios o las moléculas de interés, cuando estos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Por lo tanto, se pueden usar grupos protectores convencionales según la práctica estándar. Los grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Alternativamente, en presencia de grupos funcionales reactivos, el experto en la técnica puede considerar ajustar las condiciones de reacción generales basándose en el conocimiento de la química estándar, para evitar reacciones secundarias no deseadas.

- 5 El experto apreciará que en algunas reacciones se puede usar calentamiento por microondas en lugar de calentamiento convencional para acortar el tiempo de reacción global.

La preparación general de algunos ejemplos típicos se muestra posteriormente. Todas las variables se definen como se describe en el alcance de la invención a menos que se mencionen otra cosa o a menos que un contexto dicte otra cosa.

Método A



Esquema 1 (Método A)

- 15 Bajo el Método A, se puede preparar un compuesto de Fórmula (I) a través una secuencia de sustitución aromática nucleófila/desprotección/formación de enlace amida para ensamblar la cadena lateral en el armazón de quinazolina.

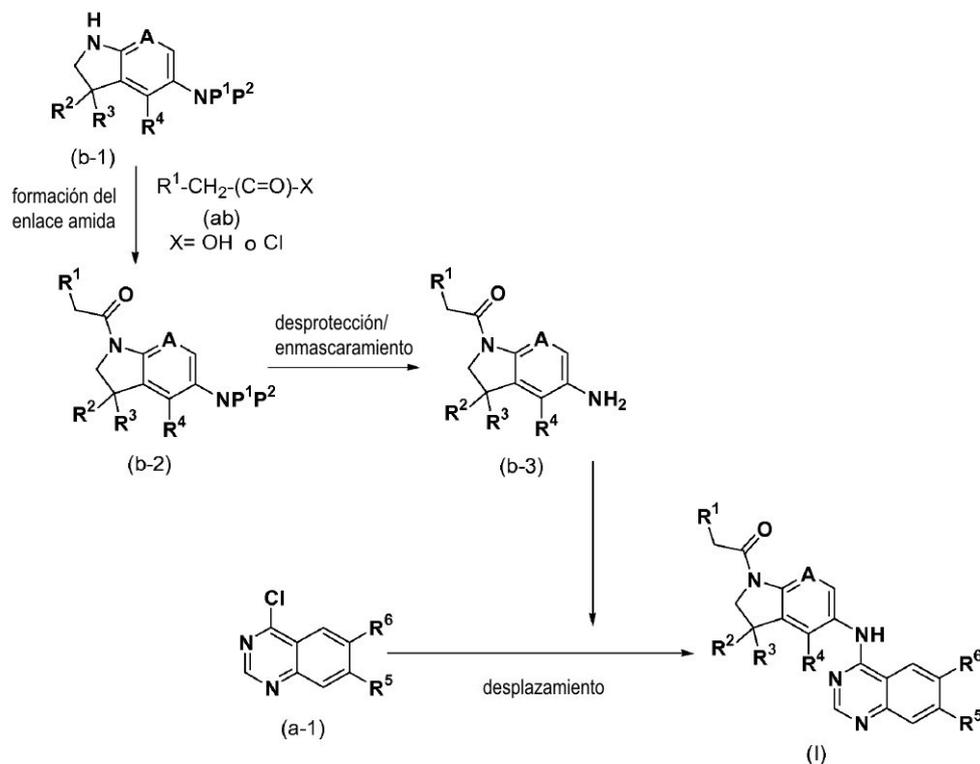
Un producto intermedio de fórmula (a-2) se puede preparar al hacer reaccionar un resto indolinilo o azaindolinilo apropiadamente funcionalizado y protegido con Boc ('Boc' significa terc-butiloxycarbonilo) con un derivado de quinazolina de fórmula (a-1) a través del desplazamiento del halógeno (en particular un átomo de cloro) desde la posición 4 del armazón de quinazolina. La reacción se puede realizar al calentar las 2 unidades constitutivas conjuntamente en un disolvente adecuado (tal como ⁱPrOH (2-propanol)) a entre 75°C y 115°C durante entre 1 h y 12 h. Dichas unidades constitutivas de indolinilo o azaindolinilo y quinazolina se pueden obtener bien a partir de fuentes comerciales o bien se pueden preparar fácilmente por el experto en la técnica según se describe en la presente o mediante procedimientos estándar de la química orgánica.

Alternativamente, el nitrógeno en un indolinilo o azaindolinilo de fórmula (a-2) también se puede proteger mediante un grupo protector tal como alquil(C₁₋₄)-carbonilo, p. ej. metilcarbonilo, en lugar de un grupo Boc.

- 30 Un producto intermedio de fórmula (a-3) se puede obtener mediante la desprotección de Boc posterior bajo condiciones ácidas (p. ej., TFA, HCl) en un disolvente adecuado (tal como DCM; dioxano).

Un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar mediante una reacción de acilación de la indolina o azaindolina desprotegida de fórmula (a-3) de modo directo con un producto intermedio de fórmula (ab) en la que X es OH o Cl (p. ej., a través de la formación de un enlace amida en presencia de una base (tal como ⁱPr₂NEt (diisopropiletilamina)) usando reactivos de acoplamiento estándar tales como HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) en un disolvente adecuado tal como DMF (*N,N*-dimetilformamida) a temperaturas entre temperatura ambiente y 90°C; o una reacción con un cloruro de acilo). Un producto intermedio de fórmula (ab) está disponible comercialmente o se puede preparar por medios estándar obvios para los expertos en la técnica.

Método B



Esquema 2 (Método B)

5

Bajo el Método B, un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar al introducir una cadena lateral preensamblada (b-3) en el armazón de quinazolina de fórmula (a-1) como la etapa final.

Un producto intermedio de fórmula (b-2) se puede preparar mediante una reacción de acilación del resto amino-indolinilo o amino-azaindolinilo apropiadamente funcionalizado de fórmula (b-1) (disponible bien de fuentes comerciales o bien preparado como se describe en la presente o bien mediante procedimientos estándar de la química orgánica) de modo directo con un producto intermedio de fórmula (ab) en la que X es OH o Cl (p. ej., a través de la formación del enlace amida en presencia de una base (tal como iPr_2NEt) usando reactivos de acoplamiento estándar tales como HATU, TBTU en un disolvente tal como DMF a temperaturas entre temperatura ambiente y $80^\circ C$; o una reacción con un cloruro de acilo). El producto intermedio de fórmula (b-1) tiene la funcionalidad amino protegida o enmascarada como un resto precursor (tal como nitro) (representado como NP^1P^2).

Un producto intermedio de fórmula (b-3) se puede preparar mediante la desprotección/el desenmascaramiento del resto anilina del producto intermedio (b-2) (p. ej., mediante la reducción de un resto nitro con Pd/C en un disolvente tal como MeOH o EtOH/THF bajo una atmósfera de hidrógeno).

Un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar al hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (b-3) con un derivado de quinazolina de fórmula (a-1) a través del desplazamiento de un halógeno (más específicamente un átomo de cloro) de la posición 4 del derivado de quinazolina.

La reacción se puede realizar al calentar las 2 unidades constitutivas conjuntamente en un disolvente adecuado (tal como iPrOH) a entre $75^\circ C$ y $115^\circ C$ durante entre 1 h y 12 h. Un producto intermedio de fórmula (a-1) bien procede de fuentes comerciales o bien se puede preparar fácilmente por un experto según se describe en la presente o mediante procedimientos estándar de la química orgánica.

30

Método C



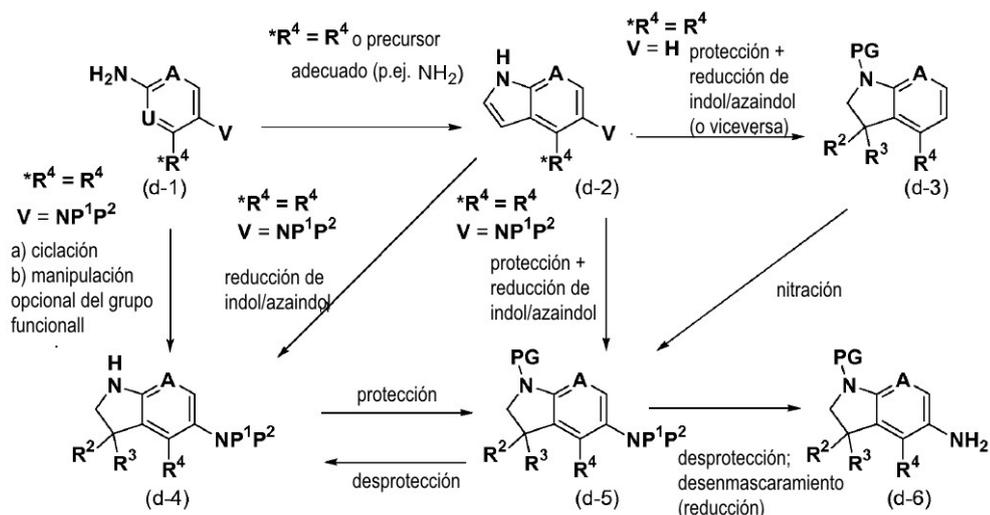
Esquema 3 (Método C)

5

Los compuestos de Fórmula (I) y cualquier subgrupo de los mismos se pueden convertir en compuestos de Fórmula (I) adicionales y cualquier subgrupo de los mismos, usando procedimientos conocidos en la técnica.

10 Bajo el Método C, la molécula se puede ensamblar (usando bien el Método A o bien el B) con un resto R^1 adecuadamente funcionalizado ($*R^1$) de modo que sea posible la modificación posterior (p. ej., a través de acoplamiento de Suzuki con un haluro de arilo, tal como un bromuro de arilo, realizada a entre 110°C y 125°C en un horno microondas durante 5 minutos; eliminación reductiva) para dar un compuesto de Fórmula (I) adicional.

Método D



15

NP^1P^2 es una funcionalidad amino protegida o enmascarada como un resto precursor (tal como nitro)

Esquema 4 (método D)

20 Bajo el Método D, se pueden preparar productos intermedios/materias primas de indolina o azaindolina no comerciales (para los Métodos A, B, C descritos en la presente) de formulas generales (d-4) o (d-6) a través de múltiples enfoques sintéticos (no limitativos), según se ilustra en el Esquema 4 (PG significa un grupo protector tal como Boc o metilcarbonilo). Así, (d-4) se puede preparar a partir de la anilina (d-1) apropiada a través de ciclación y la posterior posible manipulación del grupo funcional (p. ej., *Der Pharma Chemica* **2010**, 2, 378; *Bioorganic &*

25 *Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17, 5630; *Tetrahedron* 1999, 55, 1881; *Organic Letters* **2003**, 5, 4943, *Green Chemistry* **2012**, 14, 58, *Journal of Organic Chemistry* 2007, 72, 9364), donde U es C-R y R puede ser H o una cadena alquílica que comprende bien uno o bien ambos átomos de carbono del anillo naciente de indolina / azaindolina. Alternativamente, se puede acceder a (d-4) a partir de (d-5) mediante desprotección. A su vez, (d-5) se puede preparar mediante la nitración de (d-3) (p.ej., el documento WO 2009/130481) o a través de la reducción de un armazón adecuado (d-2) (p. ej., *Synthesis*, **2007**, 10, 1509; documento WO 2012/069917; *Synthesis* **2005**, 15, 2503; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, 12, 3105) con protección antes de la reducción. Dichos armazones de indol / azaindol (d-2) se pueden obtener comercialmente o pueden ser preparados por los expertos en la técnica mediante procedimientos estándar de la química orgánica partiendo de un producto intermedio de fórmula (d-1) (p. ej., *Chem. Sci.* **2013**, 4, 29; *Organic Letters* **2009**, 11, 1357; *Journal of Organic Chemistry* **2010**, 75, 11),

30

donde U es C-R y R puede ser H o una cadena alquílica que comprende bien uno o bien ambos átomos de carbono del anillo naciente de indol / azaindol. Por otra parte, *R⁴ se puede convertir en R⁴ sobre un armazón de indol / azaindol (d-2) adecuado mediante procedimientos estándar accesibles para los expertos en la técnica (p. ej., *Heterocyclus* **1986**, 24, 1667; documento WO 2004/009601; *Organic Letters* **2003**, 5, 5023). De forma similar, (d-6) se puede obtener a partir de (d-5) mediante desprotección / desenmascaramiento del resto de anilina. Adicionalmente, (d-5) se puede preparar a partir de (d-4) a través de una etapa de protección, y se puede acceder directamente a (d-4) a partir de (d-2) a través de reducción.

Las materias primas se pueden obtener comercialmente o pueden ser preparadas por los expertos en la técnica mediante procedimientos estándar de la química orgánica. La preparación de estas materias primas se describe con los ejemplos no limitativos adjuntos. Alternativamente, las materias primas necesarias se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados o citados, que están dentro de la experiencia normal de un químico orgánico.

Por ejemplo, una quinazolina (o un precursor de quinazolona) se puede preparar mediante cualquier procedimiento conocido para ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados (p. ej., documento WO 2003/051849; documento WO 2003/064399; *Synthetic Communications* **2012**, 42, 341; *J. Medicinal Chemistry* 1989, 32, 847; *Tetrahedron* **2005**, 61, 10153; *Tetrahedron Letters* **1980**, 21, 3029; *J. Heterocyclic Chemistry* **2006**, 43, 913). Métodos tradicionales para la preparación de 4-anilinoquinazolininas incluyen la construcción de un producto intermedio de 4-cloroquinazolina adecuado y a continuación hacer reaccionar dicho producto intermedio con una anilina sustituida adecuada en medio ácido o básico (p. ej., documento EP 0566226 (1993); documento US 5747498 (1998)). Alternativamente, el ensamblaje de la quinazolina puede ser a través de la construcción de un producto intermedio de formamidina adecuado (p. ej., *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, 11, 813).

En todas estas preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse según las metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía.

Farmacología

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la cinasa PERK.

Por lo tanto, los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, del cáncer, en particular tipos secretores de cáncer, diabetes (p. ej. diabetes tipo 1), obesidad, enfermedades oculares, apoplejía, infarto de miocardio, una enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arritmias, infecciones virales y enfermedades inflamatorias, y enfermedades neurodegenerativas (tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades relacionadas con priones, enfermedad de Huntington, Alzheimer y Parkinson) y similares;

en particular para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, del cáncer, en particular tipos secretores de cáncer, diabetes, obesidad, enfermedades infecciosas virales e inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas (tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades relacionadas con priones, enfermedad de Huntington, de Alzheimer y de Parkinson), y similares;

más en particular para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, del cáncer;

aún más en particular para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de tipos secretores de cáncer.

Por lo tanto, los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, del cáncer, en particular tipos secretores de cáncer.

En una realización, los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia), insulinooma;

en particular mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células B grande difuso, linfoma de células del manto, linfoma folicular, insulinooma.

En una realización, los compuestos de la invención y las composiciones de los mismos pueden ser útiles para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de mieloma múltiple, linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia), insulinooma; en particular mieloma múltiple, linfoma de células B grande difuso, linfoma de células del manto, linfoma folicular, insulinooma.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el uso como un medicamento.

5 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el uso en la inhibición de la actividad de cinasa PERK.

Los compuestos de la presente invención pueden tener actividad antiangiogénica.

10 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el uso en terapias antiangiogénicas.

15 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de tipos secretores de cáncer.

20 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia), insulino-

en particular mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células B grande difuso, linfoma de células del manto, linfoma folicular, insulino-

25 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en cáncer, en particular tipos secretores de cáncer, diabetes (p. ej. diabetes tipo 1), obesidad, enfermedades oculares, apoplejía, infarto de miocardio, una enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arritmias, infecciones virales y enfermedades inflamatorias, y enfermedades neurodegenerativas (tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades relacionadas con priones, enfermedad de Huntington, Alzheimer y Parkinson) y similares.

35 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades relacionadas con priones, enfermedad de Huntington, de Alzheimer, de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy difusos, demencia frontotemporal, demencias con patologías proteínicas mixtas (p. ej. tau, amiloide y sinucleína alfa) y similares.

40 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el uso en el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de enfermedades o afecciones seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades relacionadas con priones, enfermedad de Huntington, demencia de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer), enfermedad de Down, alteración de la memoria, deterioro cognitivo leve (MCI), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloidea cerebral, otra demencia degenerada, demencia mixta degenerada vascular, demencia asociada con enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración corticobasal, degeneración macular asociada a la edad, angiopatía amiloidea, enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy difusos, demencia frontotemporal, demencias con patologías proteínicas mixtas (p. ej. tau, amiloide y sinucleína alfa), demencia argirofílica granulosa, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificaciones, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C), enfermedad de neuronas motrices no guameña con ovillos neurofibrilares, enfermedad de Pick, parkinsonismo posencefálico, gliosis subcortical progresiva, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, demencia debida solo a ovillos, un trastorno cognitivo, hipoxia, isquemia cerebral, demencia quirúrgica, glioblastoma o glioblastoma multiforme (GBM), lesión cerebral traumática (TBI), encefalopatía crónica, traumatismo cerebral, demencia pugilística, o trastornos quimocerebrales (“chemo-brain”) (CB) y similares.

En una realización, dicha enfermedad o afección es cáncer, en particular tipos secretores de cáncer.

60 En una realización, dicha enfermedad o afección es mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia), insulino-

en particular mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células B grande difuso, linfoma de células del manto, linfoma folicular, insulino-

65 En una realización, dicha enfermedad o afección es cáncer hematológico.

- 5 En una realización, dicha enfermedad o afección es mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström o linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia); en particular mieloma múltiple o linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia).
- 10 En una realización, dicha enfermedad o afección es mieloma múltiple o linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia).
- 10 En una realización, dicha enfermedad o afección es insulinoma.
- 10 En una realización, dicha enfermedad o afección es mieloma múltiple.
- 15 En una realización, dicha enfermedad o afección es macroglobulinemia de Waldenström.
- 15 En una realización, dicha enfermedad o afección es linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia).
- 15 En una realización, dicha enfermedad o afección es linfoma de células B secretor.
- 20 En una realización, dicha enfermedad o afección es linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia.
- 20 En una realización, dicha enfermedad o afección es linfoma de células B grande difuso, linfoma de células del manto, linfoma folicular.
- 25 En una realización, dicha enfermedad o afección es linfoma de células B grande difuso.
- 30 Los compuestos de la presente invención pueden ser "agentes anticancerosos", término que también abarca "agentes contra el crecimiento de células tumorales" y "agentes antineoplásticos". Por ejemplo, los métodos de la invención pueden ser útiles para tratar cánceres y quimiosensibilizar y/o radiosensibilizar células tumorales en cánceres tales como tumores que producen ACTH, leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de colon, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, leucemia mielocítica crónica, cáncer colorrectal, linfoma de células T cutáneo, cáncer endometrial, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, linfoma de Kaposi, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pulmonar (microcítico y/o no microcítico), efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células B (p. ej. linfoma de células B grande difuso, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, linfoma folicular, tricoleucemia), insulinoma, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer de (células germinales del) ovario, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer peniano, retinoblastoma, cáncer cutáneo, sarcoma de tejidos blandos, carcinomas de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer tiroideo, neoplasmas trofoblásticos, cáncer uterino, cáncer vaginal, cáncer de la vulva y tumor de Wilm.
- 40 Tipos secretores de cáncer son cánceres caracterizados por un alto grado de secreción de proteínas (tales como inmunoglobulinas u hormonas); estas células cancerosas se caracterizan por un retículo endoplásmico muy desarrollado.
- 45 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el uso en el tratamiento de dichas enfermedades.
- 50 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de dichas enfermedades.
- 55 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para el tratamiento o la prevención, en particular en el tratamiento, de enfermedades o afecciones mediadas por PERK.
- 60 La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento.
- 60 La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de PERK.
- 65 La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere al uso de compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

5 Los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

10 A la vista de la utilidad de los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, se describe un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que sufren, o un método para prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, sufran una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

15 Dichos métodos comprende las administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

20 Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de prueba presentados posteriormente en la presente. Una cantidad diaria terapéutica eficaz sería de aproximadamente 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más en particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en la presente el ingrediente activo, que se requiera para alcanzar un efecto terapéutico, por supuesto, variará de caso a caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y el trastorno o la enfermedad particular que se trate.

30 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la administración. Según se describe en la presente posteriormente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes muy conocidos y fácilmente disponibles.

35 Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir el cáncer o afecciones relacionadas con el cáncer, se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia combinada incluye la administración de una sola formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y cada uno de los agentes terapéuticos adicionales en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente junto con una sola composición de dosificación oral tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas.

Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica.

50 Según esto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

55 El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

60 Para facilitar la administración, los compuestos en cuestión se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con propósitos de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos, se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente.

65 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la

administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administrar oralmente, rectalmente, percutáneamente, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Las soluciones inyectables que contienen un compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo se pueden formular en un aceite para una acción prolongada. Aceites apropiados para este propósito son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres glicéricos sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversos modos, p. ej., como un parche transdérmico, como una pipeta, como una pomada. Las sales por adición de ácidos o bases de los compuestos de Fórmula (I), debido a su hidrosolubilidad incrementada con respecto a la forma de base o ácido correspondiente, son más adecuadas en el preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, según se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminadas de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, saquitos de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables, y similares, y múltiples segregados de los mismos.

A fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, p. ej. 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. Además, codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, aún más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del compuesto de Fórmula (I), una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, aún más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Como otro aspecto de la presente invención, se prevé una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticanceroso, especialmente para el uso como un medicamento, más específicamente para el uso en el tratamiento del cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las afecciones anteriores, los compuestos de la invención se pueden emplear ventajosamente en combinación con uno o más de otros agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticancerosos o adyuvantes en la terapia del cáncer, incluyendo quimioterapia y tratamiento por y radiación. Ejemplos de agentes anticancerosos o adyuvantes (agentes de soporte en la terapia) incluyen, pero no se limitan a:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino, opcionalmente combinados con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo paclitaxel, partículas de paclitaxel unidas a proteína (Abraxane™) o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecano, SN-38, topotecano, topotecano hcl;

ES 2 638 317 T3

- inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas o derivados de podofilotoxina antitumorales, por ejemplo etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido
- alcaloides de las vincas antitumorales, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- 5 - derivados nucleosídicos antitumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;
- agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina, tiotepa, mefalano (melfalano), lomustina, altretamina, busulfano, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estreptozocina, telozolomida, uracilo;
- 10 - derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo daunorrubicina, doxorrubicina opcionalmente en combinación de dexrazoxano, doxilo, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;
- moléculas que se dirigen al receptor de IGF-1, por ejemplo picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo tetrocarcina A;
- glucocorticoides, por ejemplo prednisona;
- 15 - anticuerpos, por ejemplo trastuzumab (anticuerpo para HER2), rituximab (anticuerpo para CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetano, nofetumomab, panitumumab, tosimumab, CNTO 328;
- antagonistas de receptores de estrógenos o moduladores de receptores de estrógenos selectivos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- 20 - inhibidores de aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes de bloqueo del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo Accutane;
- inhibidores de ADN metil transferasa, por ejemplo azacitidina o decitabina;
- 25 - antifolatos, por ejemplo premetrexed disódico;
- antibióticos, por ejemplo antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- antimetabolitos, por ejemplo clofarabina, aminopterina, arabinósido de citosina o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- 30 - agentes inductores de la apoptosis y agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- agentes que se unen a tubulina, por ejemplo combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de cinasas (p. ej. inhibidores de EGFR (receptor de factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de cinasa de múltiples dianas), inhibidores de mTOR), por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus; o un inhibidor de tirosina cinasa de Bruton (BTK), por ejemplo ibrutinib;
- 35 - inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo tipifarnib;
- inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo butirato sódico, suberoilánilida de ácido hidroxámico (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricostatina A, vorinostat;

- inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma, por ejemplo carfilzomib, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
 - Yondelis;
 - inhibidores de telomerasa, por ejemplo telomestatina;
 - inhibidores de metaloproteinasa de matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
- 5
- interleucinas recombinantes, por ejemplo aldesleucina, denileucina difitox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
 - inhibidores de MAPK
 - retinoides, por ejemplo alitretinoína, bexaroteno, tretinoína
 - trióxido arsénico
- 10
- asparaginasa
 - esteroides, por ejemplo propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona
 - agonistas o antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida
- 15
- talidomida, lenalidomida
 - mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa
 - miméticos de BH3, por ejemplo ABT-737
 - inhibidores de MEK, por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040
- 20
- análogos de factor estimulante de colonias, por ejemplo filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de la misma (p. ej. darbepoyetina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermina
 - un citocromo esteroideo P450 inhibidor de 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), p. ej. abiraterona, acetato de abiraterona.

25 La presente invención se refiere además a un producto que contiene como primer ingrediente activo un compuesto según la invención y como ingrediente activo adicional uno o más agentes anticancerosos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que sufren cáncer.

30 El uno o más agentes medicinales y el compuesto según la presente invención se puede administrar simultáneamente (p. ej. en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán en un período y en una cantidad un modo que sea suficiente para asegurar que se alcance un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y el orden de administración óptimos y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para a cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención que se administren, su vía de administración, el tumor particular que se trate y el paciente particular que se trate. El método y el orden de administración y las cantidades y el régimen de dosificación óptimos pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y a la vista de la información indicada en la presente.

40 La relación en peso del compuesto según la presente invención y el uno o más de los otros agentes anticancerosos cuando se aportan como una combinación puede ser determinada por el experto en la técnica. Dicha relación y la dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular según la invención y el otro o los otros agentes anticancerosos usados, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el género, la dieta, el momento de la administración y la condición física general del paciente particular, el modo de administración así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien

conocidos por los expertos en la técnica. Por otra parte, es evidente que la dosis diaria eficaz puede ser disminuida o incrementada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de Fórmula (I) y otro agente anticanceroso puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, aún más en particular de 1/3 a 3/1.

El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El compuesto taxano se administra ventajosamente en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel en de aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El compuesto camptotecina se administra ventajosamente en una dosificación de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecano en una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecano en de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para etopósido en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido en de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El alcaloide de la vinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 , para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 , y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El derivado nucleosídico antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 200 a 2.500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosificación de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosificación de aproximadamente 800 a 1.200 mg/m^2 y para capecitabina en de aproximadamente 1.000 a 2.500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea se administra ventajosamente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 120 a 200 mg/m^2 , particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucilo en una dosificación de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg , para carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 , y para lomustina en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorrubicina en una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 , y para idarrubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

El agente antiestrogénico se administra ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo del agente particular y la afección que se trate. El tamoxifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de 5 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día. El droloxifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente oralmente en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Los anticuerpos se administran ventajosamente en una dosificación de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, o como se sabe en la técnica, si es diferente. El trastuzumab se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de superficie corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

estas dosificaciones se pueden administrar, por ejemplo, una vez, dos veces o más por ciclo de tratamiento, lo que se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

5 Ejemplos

10 Todos los disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales (Fluka, puriss.) y se usaron sin purificación adicional. Con la excepción de las etapas de desprotección y acoplamiento habituales, las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno en cristalería secada en horno (110°C). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron (después de la filtración del agente secante) en evaporadores giratorios que funcionaban bajo presión reducida. La cromatografía de desarrollo rápido se llevó a cabo en sistemas de cromatografía de desarrollo rápido comerciales (PurifFlash 215 de Interchim; Armen Spot; Knauer; Novasep que funcionaba a caudales entre 18 ml/min a 200 ml/min dependiendo del sistema empleado) que utilizaban columnas prerrellenas.

15 Habitualmente, los reactivos se obtuvieron directamente de proveedores comerciales (y se usaron según se suministraban), pero se utilizó un número limitado de compuestos de colecciones corporativas propias. En el último caso, los reactivos eran fácilmente accesibles usando etapas sintéticas habituales muy conocidas por los expertos en la técnica.

20 Los espectros de ¹H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 500 equipado con una sonda de triple resonancia inversa (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI) con gradientes de z y que funcionaba a frecuencias (indicadas) entre 125 y 500 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) para las señales correspondientes a protones no intercambiables (y protones intercambiables cuando fueran visibles) se registran en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano y se miden usando el pico de disolvente residual como referencia. Las señales se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; br, ancho, y combinaciones de los mismos); constante o constantes de acoplamiento en hertzios (Hz); número de protones.

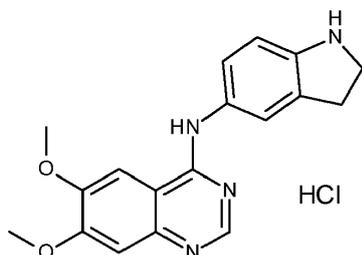
30 Las separaciones por HPLC a escala preparativa se llevaron a cabo en un módulo de separación Waters, equipado con un detector de serie de diodos y un detector de MS de cuadrupolo simple que usa caudales de entre 20 y 50 ml/min.

Las siguientes abreviaturas se usaron en los ejemplos, los esquemas y las tablas:

35 Ac: acetilo; ACN: acetonitrilo; ac.: acuoso; Ar: arilo; atm: atmósfera; cat.: catalítico; Co.: compuesto; dioxina: 1,4-dioxano; Celite®: tierra diatomácea; dppf: (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre; 1,2-DCE: 1,2-dicloroetano; DCM: diclorometano; DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo; DIPE: éter diisopropílico; DIPEA: diisopropiletamina; DMA: *N,N*-dimetilacetamida; DMAP: *N,N*-dimetilpiridin-4-amina; DME: dimetoxietano; DMF: dimetilformamida; DMS: sulfuro de dimetilo; DMSO: dimetilsulfóxido; DMP: peryodiano de Dess-Martin; EDC: sal de HCl de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; eq.: equivalente(s); Et₃N: trietilamina; EtOAc: acetato de etilo; Et₂O: éter dietílico; EtOH: etanol; FC: cromatografía de desarrollo rápido; h: hora(s); HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; Producto int.: Producto intermedio; ¹PrOH: 2-propanol; LC: cromatografía de líquidos; MeCN: acetonitrilo; min: minuto(s); MeOH: metanol; M.pt: punto de fusión; Ms: metanosulfonilo; MS: espectro de masas; NBS: *N*-bromosuccinimida; cuant.: cuantitativo; RP-HPLC: cromatografía de líquidos de alta presión en fase inversa; TA: temperatura ambiente; sat.: saturado; s: segundo(s); SFC: cromatografía de fluidos supercríticos; TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio; TBTU: tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; THP: tetrahidropiraniolo; TMS: trimetilsililo; Ts: *para*-toluenosulfonilo.

Preparación de producto intermedios

Producto intermedio 1: *N*-indolin-5-il-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-amina (sal de hidrocloreto)



Etapa 1: 5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]indolino-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 5-amino-1-indolino-1-carboxilato de *tert*-butilo (adquirido de la compañía Enamine) (5 g; 21,3 mmol), 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (adquirida de Activate Scientific Company) (5,6 g; 24,9 mmol) en ¹PrOH (50 ml) se agitó a reflujo durante 2 h y a continuación a temperatura ambiente durante 48 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó dos veces con ¹PrOH y cuatro veces con éter dietílico.

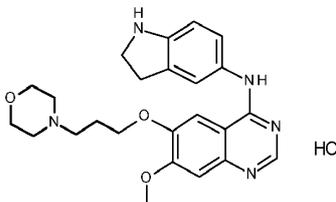
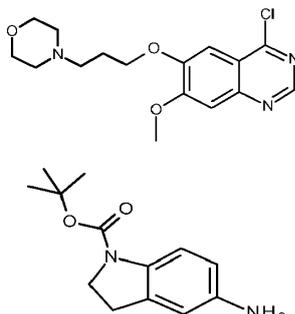
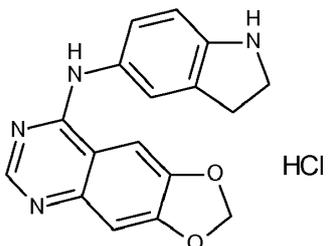
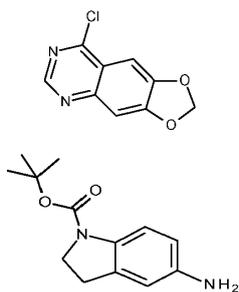
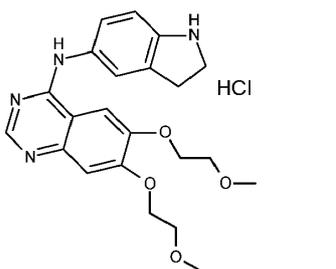
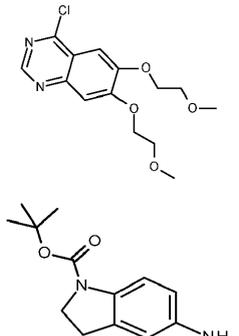
El precipitado se secó a vacío para dar 5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]indolino-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,95 g; 100%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 296 K) δ 11,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 - 4,03 (m, 8H), 3,12 (t, J = 8,5 Hz, 2H).

10 Etapa 2: N-indolin-5-il-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina (sal de hidrocloreto)

A 0°C, se añadió 5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]indolino-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,40 g; 8,05 mmol) se añadió a HCl 4 N en dioxano (35 ml; 140 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico una vez y se secó a vacío para dar el producto intermedio 1 (N-indolin-5-il-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina) como su sal de hidrocloreto (2,77 g; 96%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 297 K) δ 11,73 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,75 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 3,23 (t, J = 7,9 Hz, 2H).

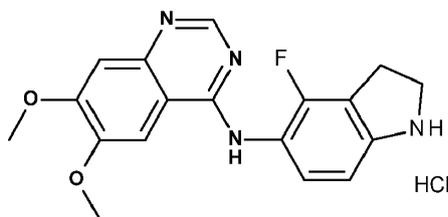
Los Productos intermedios 2 - 5 se prepararon mediante un protocolo análogo al que se usaba para la síntesis del Producto intermedio 1 usando las materias primas de 4-cloroquinazolina y aminoindolina apropiadas (**Tabla 1**)

Tabla 1

Producto Int.	Estructura	Materias Primas
2		
3		
4		

Producto Int.	Estructura	Materias Primas
5		

Producto intermedio 6: *N*-(4-fluoroindolin-5-il)-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-amina (sal de hidrocloreuro)



5 Etapa 1: 1-[5-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il]-etanona

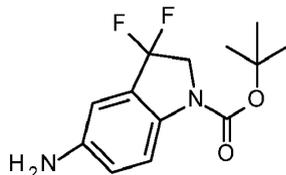
Una mezcla de 1-(4-fluoro-5-nitro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (preparada como se describe en la Solicitud de Patente Internacional WO 2009/130481) (600 mg; 2,7 mmol) se hidrogenó en un reactor de recipiente a presión a temperatura ambiente en EtOH (30 ml) y THF (20 ml) con Pd al 10%/C (275 mg) como un catalizador a 3 bares de presión de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se separó por filtración sobre un taco de Celite®. La Celite® se lavó con DCM y MeOH. El disolvente se retiró a vacío para dar 470 mg (90%) de 1-(5-amino-4-fluoro-indolin-1-il)etanona en bruto que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Una mezcla de 1-(5-amino-4-fluoro-indolin-1-il)etanona (0,47 g; 2,42 mmol) y 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (0,3 g; 1,34 mmol) en iPrOH (8 ml) se agitó a reflujo durante 3 h. Se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para dar 720 mg de producto en bruto. Esta fracción se purificó mediante LC preparativa (Sílice 15-40 μm; 12 g GRACE), Fase móvil: gradiente desde 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0,5% de NH₄OH, 95% de DCM, 5% de MeOH) para dar 1-[5-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il]-etanona (500 mg; 97%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 9.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

Etapa 2: N-(4-fluoroindolin-5-il)-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-amina (sal de hidrocloreuro)

Se sometió a reflujo durante la noche 1-[5-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-ilamino)-4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il]-etanona (500 mg; 1,3 mmol) en HCl al 37% (8 ml). El agua se evaporó para dar el producto intermedio 6 como su sal de hidrocloreuro (474 mg; 96%).

5 Producto intermedio 7: 5-amino-3,3-difluoro-indolino-1-carboxilato de *tert*-butilo



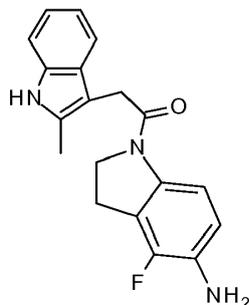
Etapa 1: 3,3-difluoro-5-nitro-indolino-1-carboxilato *tert*-butilo

10 Se añadió en porciones dicarbonato de di-*t*-butilo (6,4 g; 29 mmol) a una solución de 3,3-difluoro-5-nitro-indolina (preparada según se describe en *Tetrahedron* **1999**, 55, 1881) (4,9 g; 24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,6 g; 5 mmol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ (ac) 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,1 g; 28%).

Etapa 2: 5-amino-3,3-difluoro-indolino-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Se hidrogenó 3,3-difluoro-5-nitro-indolino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,33 g; 1,1 mmol) a temperatura ambiente en EtOH (3 ml) y THF (1 ml) con Pd al 10%/C (0,045 g) como un catalizador a presión atmosférica. Después de 12 h, el catalizador se separó por filtración sobre un taco de Celite®. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del epígrafe que se podía usar sin purificación adicional en la siguiente etapa (0,29 g; 97%).

Producto intermedio 8: 1-(5-amino-4-fluoro-indolin-1-il)-2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etanona



20 Etapa 1: 1-(4-fluoro-5-nitro-indolin-1-il)-2-2-metil-1*H*-indol-3-il)etanona

25 Se agitaron ácido 2-metilindol-3-acético (adquirido de Lancaster Synthesis Ltd.) (519 mg; 2,75 mmol), HATU (1 g; 2,75 mmol) en DMF (6,3 ml) durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla DIPEA (976 µl; 5,7 mmol) seguido por 4-fluoro-5-nitro-2,3-dihidroindol (1003858-68-1, preparado como se describe en el documento US 2007/0287708) (500 mg; 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se añadieron agua y de solución (ac.) al 10% de K₂CO₃. Esta mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a vacío para dar 1,3 g de material en bruto. Esta fracción se purificó mediante LC preparativa (Fase estacionaria: SiOH irregular 15-40 µm 300 g MERCK), Fase móvil: 99% de DCM, 1% de EtOAc) para dar el compuesto del epígrafe (460 mg; 57%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,02 - 8,11 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 6,87 - 6,94 (m, 1H), 4,38 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,25 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).

30

Etapa 2: 1-5-amino-4-fluoro-indolin-1-il)-2-2-metil-1H-indol-3-il)etanona

Se hidrogenó 1-(4-fluoro-5-nitro-indolin-1-il)-2-(2-metil-1H-indol-3-il)etanona (460 mg; 1,3 mmol) en un reactor de recipiente a presión a temperatura ambiente en THF (10 ml) y MeOH (15 ml) con Pd/C (10%) (137 mg) como un catalizador a 3 bares de presión de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se separó por filtración sobre un taco de Celite®. La Celite® se lavó con DCM y MeOH. El disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (468 mg; cuantitativo).

Los Productos intermedios **9-12** se prepararon según el protocolo del Producto intermedio **8** usando 5-nitroindolina y la materia prima de ácido acético apropiada (**Tabla 2**)

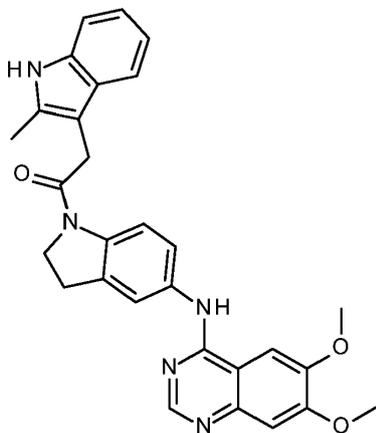
Tabla 2

Producto Int.	Estructura	Materias Primas
9		a) 5-nitroindolina
		b) ácido indol-3-acético
10		a) 5-nitroindolina
		b) sal de TFA de ácido 2-(6-metil-2-piridil)acético
11		a) 5-nitroindolina
		b) ácido 2,5-difluorofenilacético
12		a) 5-nitroindolina
		b) ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilacético

Preparación de compuestos

Método A

Ejemplo 1: 1-[5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]indolin-1-il]-2-(2-metil-1H-indol-3-il)etanona (compuesto 1)



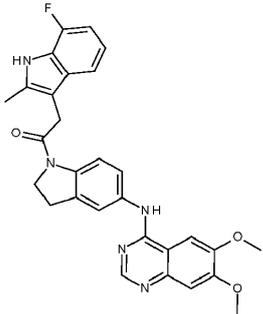
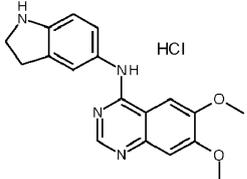
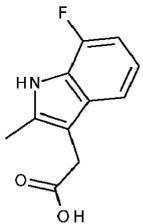
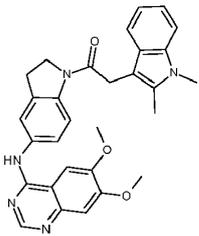
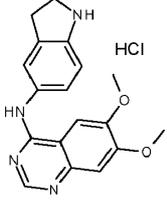
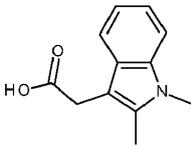
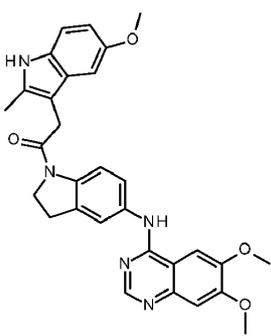
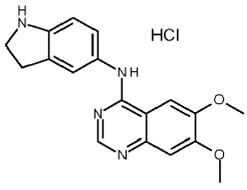
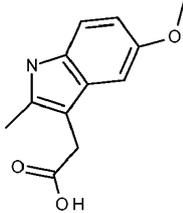
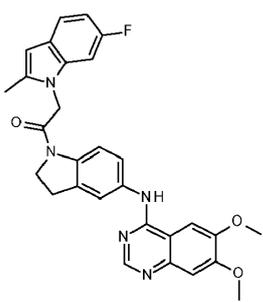
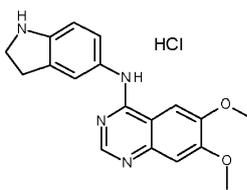
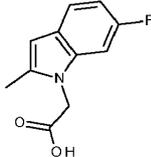
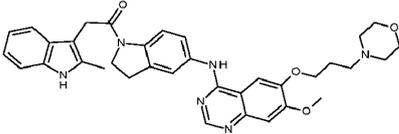
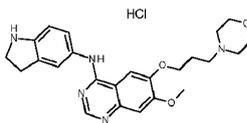
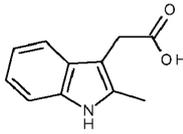
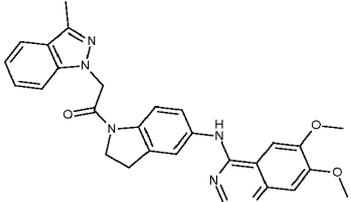
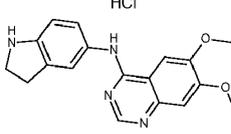
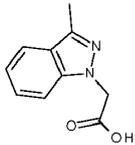
- 5 Una mezcla del producto intermedio 1 (hidrocloruro de *N*-indolin-5-il-6,7-dimetoxi-quinazolin-4-amina) (0,500 g; 1,39 mmol), HATU (0,69 g; 1,81 mmol), ácido 2-metilindol-3-acético (adquirido de Lancaster Synthesis Ltd) (0,32 g; 1,69 mmol) en DMF (10 ml) y DIPEA (0,8 ml; 4,64 mmol) se agitó a TA durante un fin de semana. Se añadieron agua y NH₄OH (ac) al 30% y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se filtró y se recogió en EtOAc/MeOH. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a vacío para dar 588 mg de mezcla en bruto. Esta fracción se purificó mediante LC preparativa (Fase estacionaria: sílice Sunfire 5 μm 150 x 30 mm), Fase móvil: gradiente desde 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0,8% de NH₄OH, 92% de DCM, 8% de MeOH). Las fracciones puras se combinaron y el disolvente se retiró a vacío para dar 300 mg. Esta fracción se recogió en ACN y DIPE, se trituró y se separó por filtración. El precipitado se recogió en DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a vacío para proporcionar el compuesto 1 (200 mg; 29%).

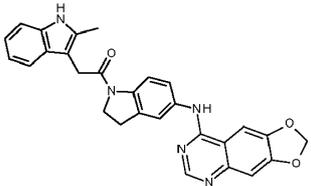
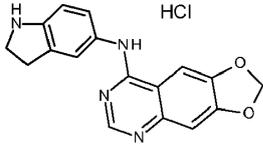
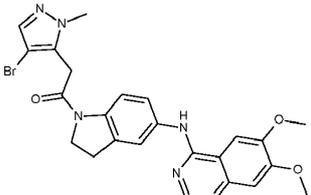
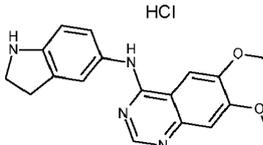
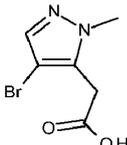
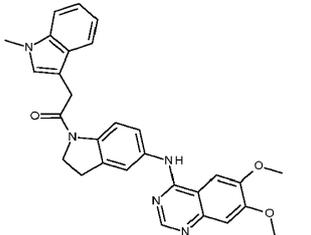
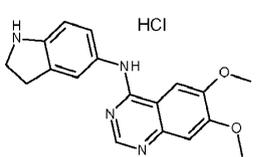
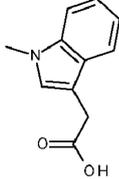
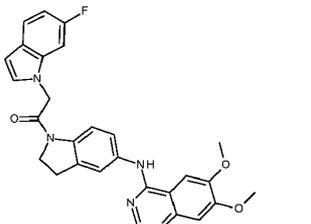
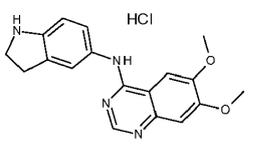
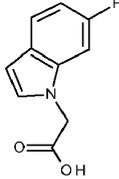
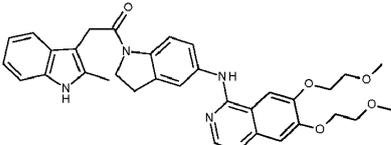
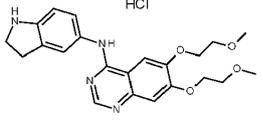
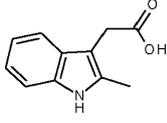
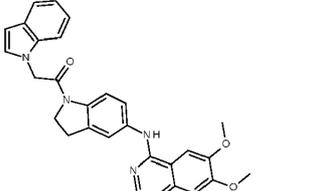
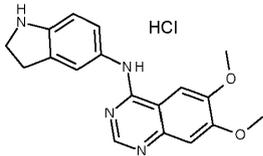
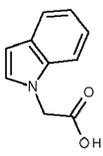
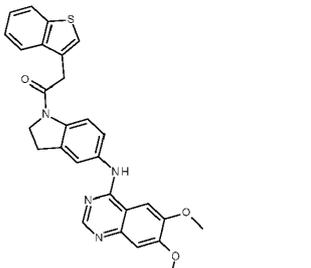
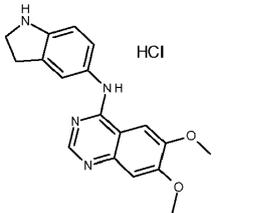
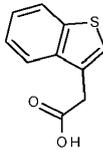
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 295 K) δ 10,86 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,95 - 7,02 (m, 1H), 6,88 - 6,95 (m, 1H), 4,21 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,18 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

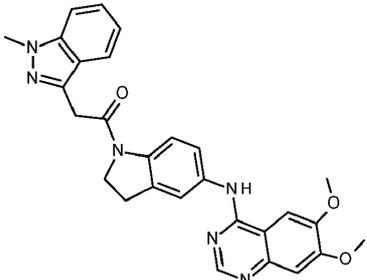
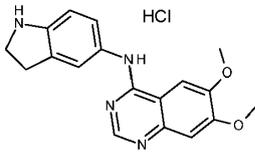
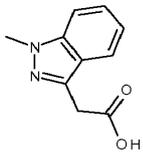
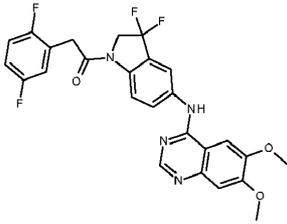
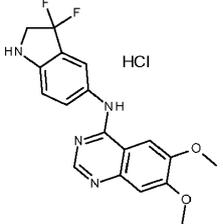
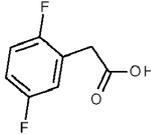
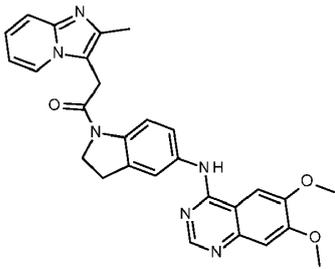
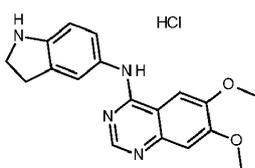
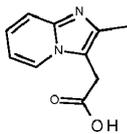
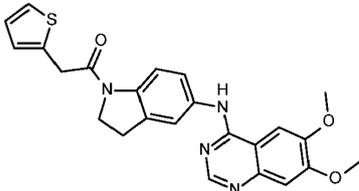
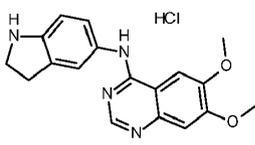
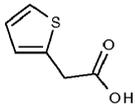
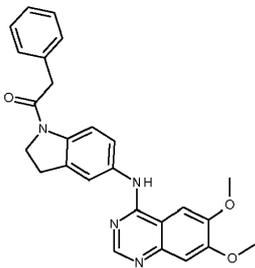
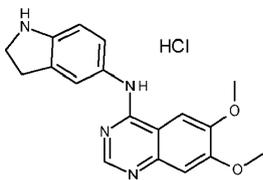
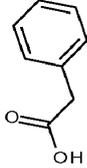
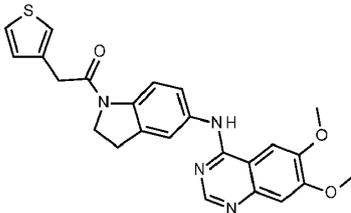
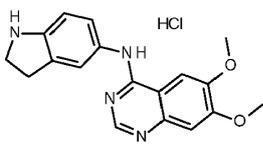
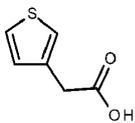
Los compuestos 2 - 38 y el compuesto 53 se prepararon según un protocolo de reacción análogo al descrito en el ejemplo 1 (Tabla 3)

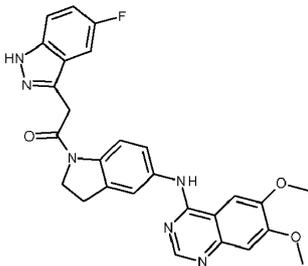
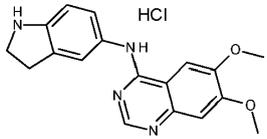
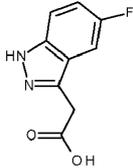
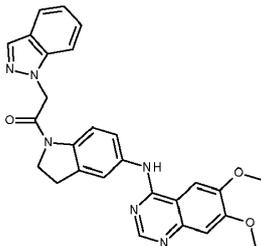
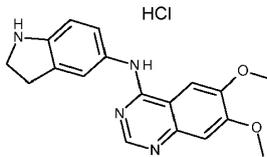
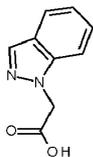
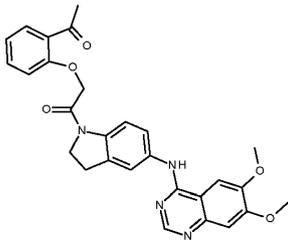
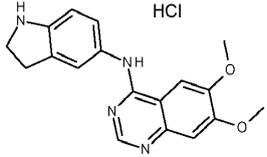
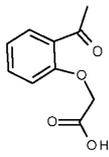
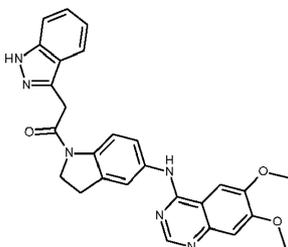
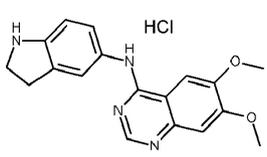
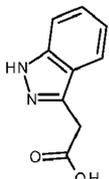
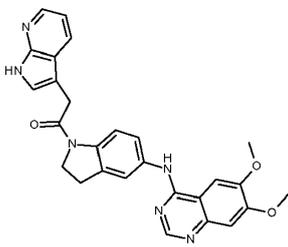
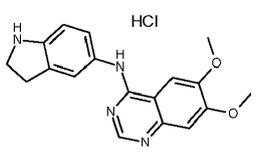
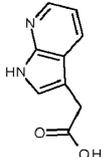
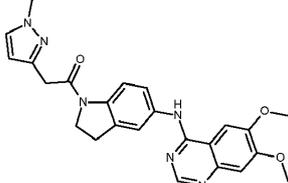
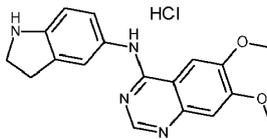
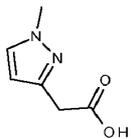
25 **Tabla 3**

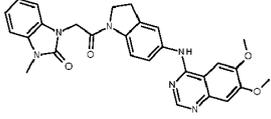
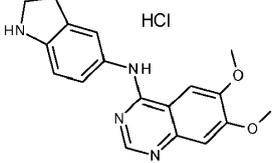
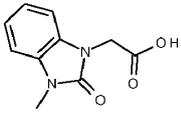
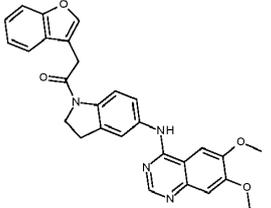
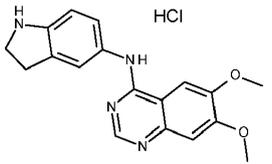
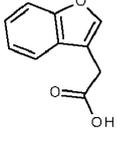
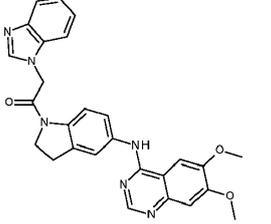
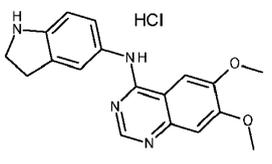
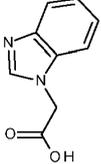
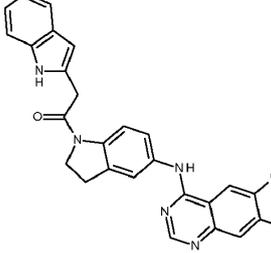
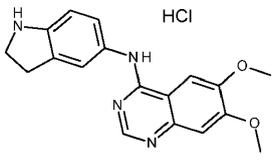
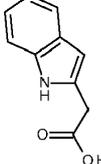
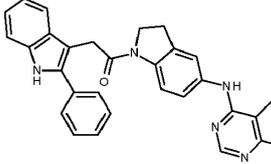
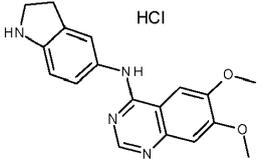
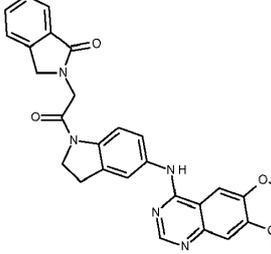
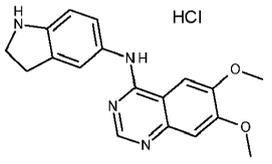
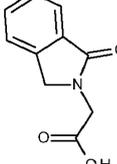
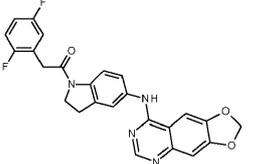
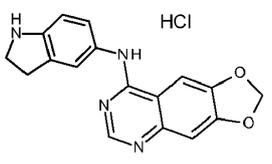
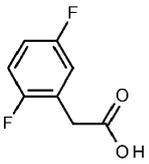
Co.	Estructura	Materia Prima 1	Materia Prima 2
2			
3			

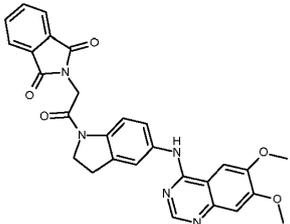
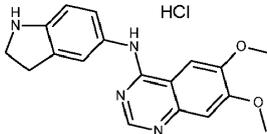
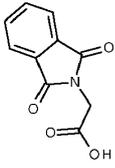
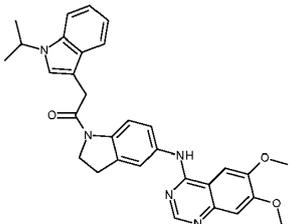
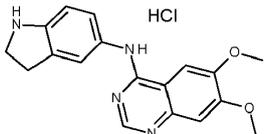
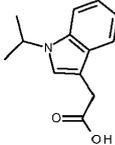
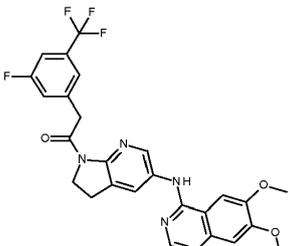
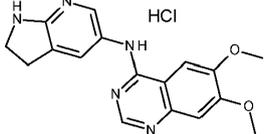
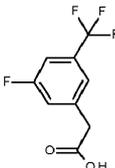
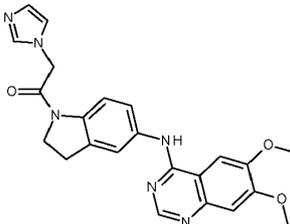
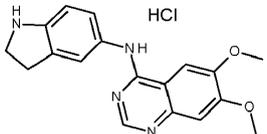
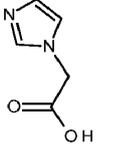
<p>4</p>			
<p>5</p>			
<p>6</p>			
<p>7</p>			
<p>8</p>			
<p>9</p>			

<p>10</p>		<p>HCl</p> 	
<p>11</p>		<p>HCl</p> 	
<p>12</p>		<p>HCl</p> 	
<p>13</p>		<p>HCl</p> 	
<p>14</p>		<p>HCl</p> 	
<p>15</p>		<p>HCl</p> 	
<p>16</p>		<p>HCl</p> 	

17			
18			
19			
20			
21			
22			

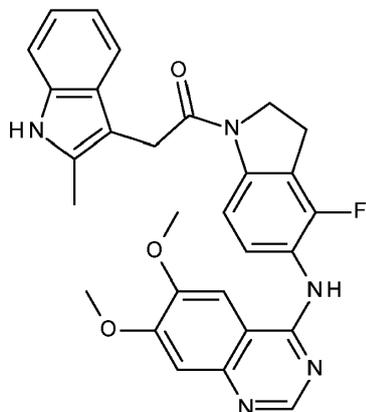
<p>23</p>			
<p>24</p>			
<p>25</p>			
<p>26</p>			
<p>27</p>			
<p>28</p>			

<p>29</p>		<p>HCl</p> 	
<p>30</p>		<p>HCl</p> 	
<p>31</p>		<p>HCl</p> 	
<p>32</p>		<p>HCl</p> 	
<p>33</p>		<p>HCl</p> 	
<p>34</p>		<p>HCl</p> 	
<p>35</p>		<p>HCl</p> 	

<p>36</p>		 <p>HCl</p>	
<p>37</p>		 <p>HCl</p>	
<p>38</p>		 <p>HCl</p>	
<p>53</p>		 <p>HCl</p>	

Método B

Ejemplo 39: 1-[5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]-4-fluoro-indolin-1-il]-2-(2-metil-1H-indol-3-il)etanona (compuesto 39)



- 5 Una mezcla de 4-cloro-6,7-dimetoxi-quinazolina (292 mg; 1,299 mmol) y el producto intermedio 8 (1-(5-amino-4-fluoro-indolin-1-il)-2-(2-metil-1H-indol-3-il)etanona) (420 mg; 1,299 mmol) en ¹PrOH (7,3 ml) se agitó durante 4 h a 100°C. Se añadieron agua y DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 570 mg. Esta fracción se purificó mediante LC preparativa (Fase estacionaria: sílice Sunfire 5 μm 150 x 30,0 mm), Fase móvil: gradiente desde 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 1% de NH₄OH, 90% de DCM, 10% de MeOH) para dar 214 mg. Esta fracción se cristalizó en CH₃CN y una pequeña cantidad de DIPE para dar el compuesto 39 (176 mg; 26%). M.pt: 174°C Kofler. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 10,87 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,0 - 6,90 (m, 2H), 4,29 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,87 (s, 2H), 3,21 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).
- 10
- 15 Los compuestos 40 - 45 se prepararon según un protocolo de reacción análogo al descrito en el ejemplo 39 (Tabla 4)

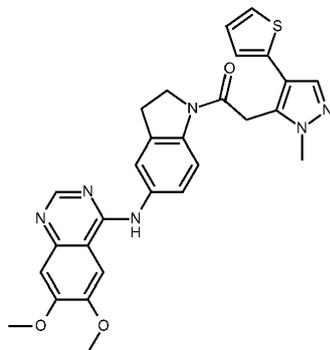
Tabla 4

Co.	Estructura	Materia Prima 1	Materia Prima 2
40			
41			
42			

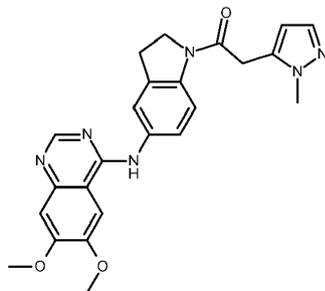
Co.	Estructura	Materia Prima 1	Materia Prima 2
43			
44			
45			

Método C

Ejemplo 46: 1-[5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]indolin-1-il]-2-[2-metil-4-(2-tienil)pirazol-3-il] etanona (compuesto 46)



5 Ejemplo 47: 1-[5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]indolin-1-il]-2-(2-metilpirazol-3-il)etanona (compuesto 47)



Una mezcla del compuesto 11 (2-(4-bromo-2-metil-pirazol-3-il)-1-[5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]indolin-1-il]etanona) (0,100 g; 0,19 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (12 mg; 0,02 mmol), ácido 2-tiofenoborónico (0,049 g; 0,38 mmol), fosfato potásico 0,5 M (0,765 ml) en THF (1,50 ml) se calentó con agitación en un microondas monomodal (Biotage Initiator EXP 60) a 110°C con una salida de potencia que variaba de 0 a 400 W durante 5 min. A continuación se añadieron agua y DCM con una pocas gotas de MeOH. Esta mezcla se filtró sobre Celite® (tierra diatomácea), se lavó con DCM/MeOH tres veces y la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a vacío para dar 70 mg de producto en bruto.

15 El compuesto se purificó mediante LC preparativa (Fase estacionaria: sílice para esférica 5 µm 150 x 30,0 mm), Fase móvil: Gradiente desde 0,2% de NH₄OH, 98% de DCM, 2% de MeOH a 0,8% de NH₄OH, 92% de DCM, 8% de MeOH).

20 Las fracciones puras de dos productos se recogieron y el disolvente se retiró a vacío. Estas dos fracciones se liofilizaron separadamente (ACN/agua 2 ml/5 ml) durante la noche para dar los dos compuestos del epígrafe:

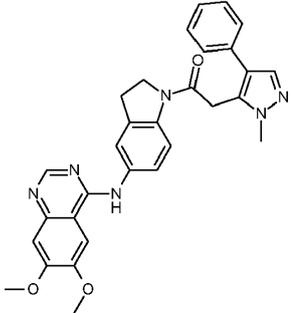
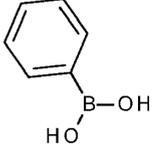
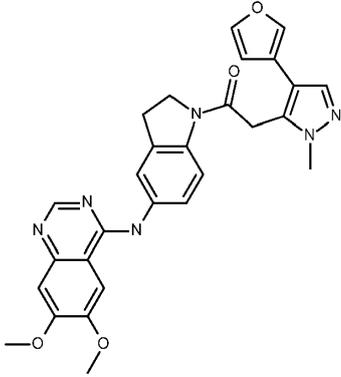
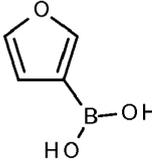
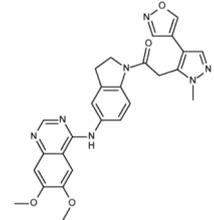
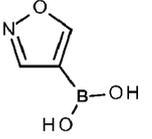
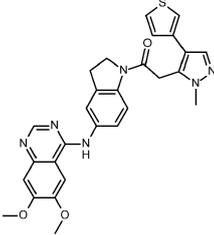
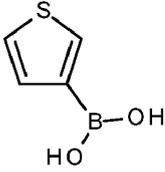
1-[5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]indolin-1-il]-2-[2-metil-4-(2-tienil)pirazol-3-il]etanona (32 mg; 32%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 9,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 4,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,28 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H).

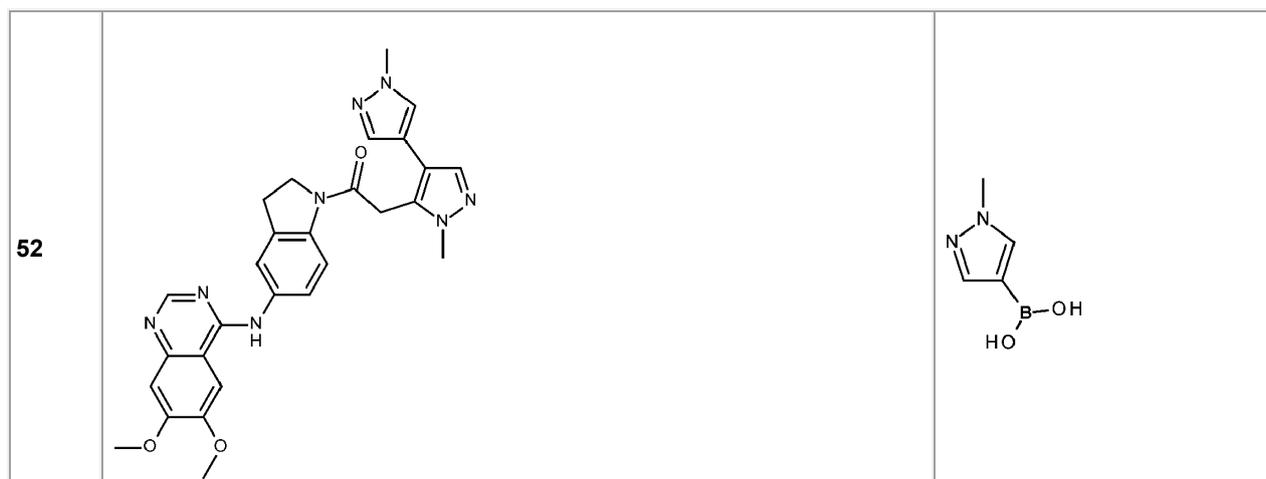
1-[5-[(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)amino]indolin-1-il]-2-(2-metilpirazol-3-il)etanona (6 mg; 7%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 9,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,25 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H).

30

Los compuestos 48 - 52 se prepararon según el protocolo de reacción del ejemplo 46 (Tabla 5).

Tabla 5

Co.	Estructura	Materia Prima
48		
49		
50		
51		

**¹H NMR**

Compuesto 2: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 295 K) δ 10,97 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,81 (td, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,19 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

Compuesto 3: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 295 K) δ 9,44 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 3H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 4,36 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,28 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H).

Compuesto 4: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 295 K) δ 11,31 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 - 6,91 (m, 1H), 6,81 (dd, *J* = 11,5, 7,7 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,20 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Compuesto 5: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 295 K) δ 9,40 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 - 7,08 (m, 1H), 6,95 - 6,98 (m, 1H), 4,23 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

Compuesto 6: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 295 K) δ 10,68 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

Compuesto 7: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 1,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,40 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,31 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H-parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 2,33 (s, 3H).

Compuesto 8: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 295 K) δ 10,86 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,09 - 4,26 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,53 - 3,61 (m, 4H), 3,17 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,47 (m, 2H parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 2,30 - 2,42 (m, 7H), 1,98 (m, 2H).

Compuesto 9: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 295 K) δ 9,42 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,33 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,29 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H - parcialmente oscurecido por el pico de disolvente).

Compuesto 10: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 295 K) δ 10,85 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,19 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,16 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).

ES 2 638 317 T3

- Compuesto 11: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,51 (s a., 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,33 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,27 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).
- 5 Compuesto 12: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 ; 295 K) δ 9,41 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).
- 10 Compuesto 13: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,42 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,74 - 7,88 (m, 2H), 7,55 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,85 - 6,93 (m, 1H), 6,49 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,33 (t, $J = 8,35$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,30 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H - parcialmente oscurecido por el pico de disolvente).
- 15 Compuesto 14: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 10,86 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 6,88 - 6,94 (m, 1H), 4,24 - 4,31 (m, 4H), 4,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,17 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H).
- 20 Compuesto 15: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 - 7,86 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,34 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,29 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H - parcialmente oscurecido por el pico de disolvente).
- 25 Compuesto 16: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 8,51 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,84 - 7,93 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35 - 7,47 (m, 3H), 4,32 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).
- 30 Compuesto 17: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 4,30 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).
- 35 Compuesto 18: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,13 - 7,31 (m, 4H), 4,81 (t, $J = 16,6$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).
- 40 Compuesto 19: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 6,84 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H - parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 2,34 (s, 3H).
- 45 Compuesto 20: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98- 7,02 (m, 2H), 4,23 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).
- 50 Compuesto 21: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 4H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).
- 55 Compuesto 22: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 4,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,7$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 4,9, 1,1$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,20 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).
- 60 Compuesto 23: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 12,98 (s, 1H), 9,87 (s a., 1H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,32 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).
- 60 Compuesto 24: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,29 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).
- 65 Compuesto 25: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,81 - 7,86 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 - 7,08 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,68 (s, 3H).

ES 2 638 317 T3

- 5 Compuesto 26: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 12,86 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 -7,80 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz), 7,32 -7,37 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,08 -7,12 (m, 1H), 4,31 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).
- 10 Compuesto 27: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 11,50 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91-3,93 (m, 5H), 3,20 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).
- 15 Compuesto 28: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,18 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).
- 20 Compuesto 29: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,13 - 7,24 (m, 3H), 7,00 - 7,13 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,34 (m, 5H, oscurecido por el pico de disolvente).
- 25 Compuesto 30: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 - 7,36 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,96 (s a, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).
- 30 Compuesto 31: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,36 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,33 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H oscurecido por el pico de disolvente).
- 35 Compuesto 32: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 296 K) δ = 11,02 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1 H), 7,00-7,05 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,29 (s, 1 H), 4,26 (t, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,22 (t, $J = 8,5$ Hz, 2 H).
- 40 Compuesto 33 : ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 11,32 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).
- 45 Compuesto 34: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 296 K) δ 9,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,44 - 7,57 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,25 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H).
- 50 Compuesto 35: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ 9,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,13 - 7,30 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 4,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).
- 55 Compuesto 36: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,45 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,88 - 7,99 (m, 5H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,34 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H).
- 60 Compuesto 37: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,41 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 6,99 -7,03 (m, 1H), 4,70 -4,77 (m, 1H), 4,26 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,20 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
- 65 Compuesto 38: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,65 (s a., 1H), 8,43 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 -7,62 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,05 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H).
- Compuesto 40: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,40 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 4,24 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,10 - 3,21 (m, 2H).
- Compuesto 41: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 297 K) δ 9,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,09 - 7,20 (m, 3H), 4,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

Compuesto 42: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,14 - 7,29 (m, 4H), 4,27 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,25 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).

5 Compuesto 43: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,42 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,25 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,25 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).

10 Compuesto 44: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,46-7,58 (m, 3H), 4,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H - parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 2,34 (s, 3H).

15 Compuesto 45: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,24 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).

20 Compuesto 48: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,43 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 - 7,43 (m, 4H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,27 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,25 (t, $J = 8,2$ Hz, 3H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente).

25 Compuesto 49: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ 9,42 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 - 7,82 (m, 2H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,33 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H parcialmente oscurecido por el pico de disolvente).

30 Compuesto 50: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ 9,44 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,34 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente).

35 Compuesto 51: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 295 K) δ 9,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,32 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H).

40 Compuesto 52: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 9,42 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 4,31 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H- parcialmente oscurecido por el pico de disolvente).

Compuesto 53: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ 9,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,27 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H-parcialmente oscurecido por el disolvente).

45 Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (LCMS) y puntos de fusión (P. f.)

Procedimiento de LCMS

La medida de LC se realizó usando un sistema de UPLC Acquity (Waters) (cromatografía de líquidos de eficacia ultraalta) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de serie de diodos (PDA) y una columna como la especificada en los métodos respectivos posteriormente, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El flujo procedente de la columna se llevó hasta un detector de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización de electropulverización. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

55 Se llevó a cabo UPLC en fase inversa en una columna Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice puenteados) C18 (1,7 μm , 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,343 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para poner en marcha una condición de gradiente de 84,2% de A y 15,8% de B (mantenida durante 0,49 minutos) hasta 10,5% de A y 89,5% de B en 2,18 minutos, mantenida durante 1,94 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,73 min, mantenidas durante 0,73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μl . El voltaje del cono era 20 V para el modo

60

de ionización positivo y negativo. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Puntos de fusión

Para un número de compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron con una placa caliente de Kofler, que consistía en una plancha calentada con gradiente de temperatura lineal, un puntero deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

Los resultados de las medida analíticas se muestran en la tabla 6.

Tabla 6: Tiempo de retención (R_t) en min., pico $[M+H]^+$ (molécula protonada) y P. f. (punto de fusión en °C). (n.d. significa no determinado)

Co. N°	R_t	$[M+H]^+$	P. f. (°C)
1	2,61	494	n.d.
2	2,63	512	n.d.
3	2,67	495	210
4	2,68	512	n.d.
5	2,83	508	168
6	2,55	524	n.d.
7	2,88	512	n.d.
8	2,55	607	216
9	2,60	495	n.d.
10	2,65	478	n.d.
11	2,41	523	170
12	2,78	494	n.d.
13	2,79	498	n.d.
14	2,66	582	186
15	2,75	480	176
16	2,87	497	161
17	2,53	495	158
18	2,92	513	n.d.
19	2,19	495	n.d.
20	2,57	447	219
21	2,62	441	n.d.
22	2,56	447	n.d.
23	2,43	499	n.d.
24	2,52	481	n.d.
25	2,53	499	n.d.
26	2,37	481	n.d.
27	2,23	481	n.d.

Co. N°	R_t	$[M+H]^+$	P. f. (°C)
28	2,15	445	199
29	2,40	511	n.d.
30	2,76	481	165
31	2,27	481	n.d.
32	2,69	480	n.d.
33	2,89	556	n.d.
34	2,31	496	n.d.
36	2,48	510	190
37	3,02	522	n.d.
38	2,99	528	n.d.
39	2,60	512	174
40	2,59	480	180
41	2,30	456	248
42	2,73	477	>260
43	2,98	527	n.d.
44	3,06	497	n.d.
45	3,03	497	n.d.
46	2,52	527	n.d.
47	2,12	445	n.d.
48	2,56	521	n.d.
49	2,39	511	n.d.
50	2,22	512	n.d.
51	2,50	527	n.d.
52	2,09	525	n.d.
35	2,73	461	n.d.
53	1,97	431	174

Farmacología

i) Ensayo de inhibición de la enzima PERK in vitro (KIN_PERK pIC50)

Los compuestos de la invención se probaron con respecto a la actividad inhibidora contra PERK en un ensayo de inhibición de enzima.

Un ensayo bioquímico de cinasa PERK que usaba tecnología LanthaScreen® de Invitrogen que usaba GST-PERK recombinante (Invitrogen PV5106), GFP-eIF2 alfa (longitud completa) como sustrato (Invitrogen PV4809) y el anticuerpo marcado con terbio (Tb-anti-peIF2alfa (pSer52); Invitrogen PV4816) como reactivo de eliminación se realizó esencialmente como se describe por el fabricante, usando los siguientes parámetros específicos:

Los compuestos, disueltos en DMSO, se incubaron en una mezcla de reacción que consistía en 50 mM de Tris pH 7,5, 1 mM de EGTA, 0,01% de Tween® 20, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de DTT, 200 nM de GFP-eIF2 alfa, 12,5 ng/ml de PERK, 5 μ M de ATP durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo usando 20 mM de EDTA y después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, 2 nM de anticuerpo Tb-anti-peIF2alfa (pSer52) LanthaScreen® se añadieron antes de medir en un instrumento Envision usando las siguientes longitudes de onda (nm): Ex337_Em 520/Em 495.

ii) Ensayo de inhibición de PERK basado en células (P-eIF2alfa_Lantha_célula pIC50)

El potencial de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de PERK en un contexto basado en células se puede demostrar usando el ensayo basado en células.

5 Un ensayo de TR-FRET basado en células para medir la inhibición de la fosforilación de GFP-eIF2 alfa expresada en células HEK293 por los compuestos se estableció como sigue: células LanthaScreen® eIF2α GripTite (Invitrogen M4387) se sembraron en placa y se incubaron durante 16-20 h a 37°C y 5% de CO₂, se incubaron con compuestos de prueba durante 60 min y a continuación se estimularon con tunicamicina (2 microg/ml) durante 120 min. El medio de cultivo se aspiró de los pocillos y las células se sometieron a lisis en un tampón de lisis para ensayos celulares LanthaScreen® (Invitrogen; PV5598), complementado con cóctel inhibidor de proteasa (Sigma P8340, dilución 1/1.000) y cóctel inhibidor de fosfatasa (Sigma P0044, dilución 1/1.000), que incluía 2 nM de anticuerpo eIF2α pSer52 marcado con terbio (Invitrogen; PV4816). Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad con agitación lenta (200 rpm), la placa de ensayo se midió en un instrumento Envision usando las siguientes longitudes de onda (nm): Ex337_Em 520/Em 495.

15 Los compuestos se ensayaron en los ensayos bioquímico y basado en células anteriores (ejemplo i; ii) y los resultados se presentan como actividades pIC₅₀ en la Tabla 7.

Tabla 7

Co. Nº	KIN_PERK pIC50	P-eIF2alfa_Lantha_célula pIC50
1	9,1	7,7
2	9,2	7,6
3	9,4	7,3
4	8,8	7,4
5	8,9	7,2
6	8,8	7,1
7	8,5	7,1
8	n.d.	6,8
9	7,8	6,6
10	8,4	6,8
11	8,1	6,6
12	8,3	6,7
13	8,4	6,7
14	n.d.	6,4
15	8,2	~6,52
16	8,3	6,3
17	7,7	6,1
18	7,5	6,1
19	7,9	5,9
20	7,5	5,9
21	7,6	5,9
22	7,2	5,7
23	7,5	5,7
24	7,1	5,5
25	7,1	5,5
26	7,2	5,5
27	7,2	5,4

Co. N°	KIN_PERK pIC50	P-eIF2alfa_Lantha_célula pIC50
28	6,6	5,1
29	7,3	<4,52
30	8,0	<4,52
31	7,2	<4,52
32	6,4	<4,52
33	5,2	n.d.
34	5,8	n.d.
35	<5	n.d.
36	5,5	n.d.
37	5,8	n.d.
38	5,5	n.d.
53	<5	<5
39	9,0	7,9
40	7,9	6,2
41	n.d.	6,1
42	8,2	6,2
43	8,7	5,8
44	~7,67	<4,52
45	7,4	<4,52
46	6,4	-4,94
47	7,2	5,2
48	6,6	5,9
49	7,3	5,5
50	7,1	5,5
51	6,6	4,5
52	6,2	<4,52

Ejemplos de composición

5 "Ingrediente activo" (i.a.), según se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), incluyendo cualquier tautómero o forma estereoisómera del mismo, o una sal por adición farmacéuticamente aceptable del mismo; en particular a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos	
Ingrediente activo	de 5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato magnésico	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

2. Suspensión

5 Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada mililitro contenga de 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato sódico, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Producto inyectable

10 Se prepara una composición parenteral al agitar 1,5% (peso/volumen) de ingrediente activo en solución de NaCl al 0,9% o en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

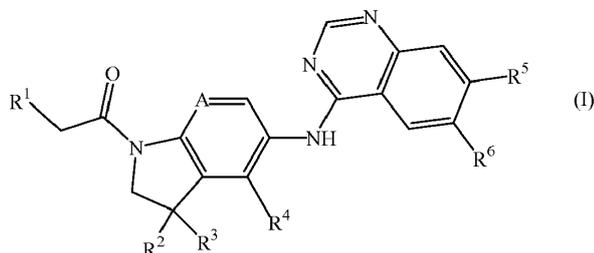
4. Pomada

Ingrediente activo	de 5 a 1.000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina filante	15 g
Agua	hasta 100 g

15 En este Ejemplo, el ingrediente activo se puede reemplazar por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



- 5 un tautómero o una forma estereoisómera del mismo, en el que
- R^1 es $-Ar^1$, $-O-Ar^1$ o $-NH-Ar^1$;
- Ar^1 es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienilo, quinazolinilo, benzo[*b*]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrol[2,3-*b*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo, naftilo, isoquinolinilo, quinolinilo, cinolinilo, furanilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -carbonilo, alquiloxi C_{1-4} , halo, Ar^2 y alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de halo;
- 10 Ar^2 es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos alquilo C_{1-4} ;
- 15 R^2 y R^3 son iguales y son hidrógeno o fluoro;
- A es CH o N;
- R^4 es hidrógeno, cloro o fluoro;
- R^5 es hidrógeno, $-OR^7$ o $-O-(CH_2)_m-O-R^7$;
- 20 R^6 es hidrógeno, $-OR^8$ o $-O-(CH_2)_m-O-R^8$;
- con la condición de que al menos uno de R^5 y R^6 no sea hidrógeno;
- o R^5 y R^6 se toman juntos para formar el radical bivalente $-O-(CH_2)_n-O-$;
- n es 1, 2 o 3;
- m es 1, 2, 3 o 4;
- 25 R^7 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $NR^{9a}R^{10a}$;
- R^8 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $NR^{9b}R^{10b}$;
- R^{9a} y R^{10a} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9a} y R^{10a} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C_{1-4} ;
- 30 R^{9b} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^{9b} y R^{10b} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar un heterociclo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede contener además un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente

sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₄;

p es 1 o 2;

o una sal por adición farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es -Ar¹ o -O-Ar¹;

10 Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo, 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

Ar² es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₄;

R² y R³ son iguales y son hidrógeno o fluoro; A es CH o N;

15 R⁴ es hidrógeno o fluoro;

R⁵ es hidrógeno, -OR⁷ o -O-(CH₂)_m-O-alquiloC₁₋₄;

R⁶ es -OR⁸ o -O-(CH₂)_m-O-alquiloC₁₋₄;

o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar el radical bivalente -O-CH₂-O-;

m es 1, 2, 3 o 4;

20 R⁷ es alquilo C₁₋₄;

R⁸ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un NR^{9b}R^{10b};

R^{9b} y R^{10b} se toman junto con el nitrógeno al que están ligados para formar morfolinilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ es -Ar¹;

25 Ar¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, pirazolilo, indolilo, bencimidazolilo, tienilo, benzo[b]tienilo, benzofuranilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, o 2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilC₁₋₄-carbonilo, alquiloxi C₁₋₄, halo, Ar² y alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de halo;

30 Ar² es fenilo, tienilo, furanilo, isoxazolilo, o pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos alquilo C₁₋₄;

R² y R³ son iguales y son hidrógeno o fluoro;

A es CH;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

R⁵ es -OR⁷;

35 R⁶ es -OR⁸;

o R⁵ y R⁶ se toman juntos para formar el radical bivalente -O-CH₂-O-;

R⁷ es alquilo C₁₋₄;

R⁸ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un morfolinilo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

5 R¹ es -Ar¹;

Ar¹ es fenilo o indolilo;

cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y halo;

R² y R³ son iguales y son hidrógeno;

10 A es CH;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

R⁵ es metoxi;

R⁶ es OR⁸;

R⁸ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un morfolinilo.

15 5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es -Ar¹.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que

20 Ar¹ es fenilo, indol-1-ilo o indol-3-ilo;

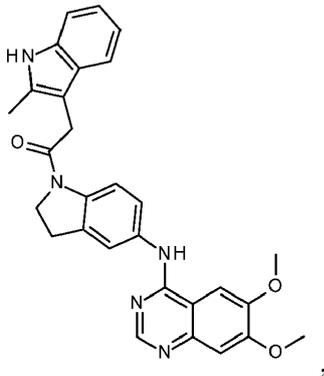
cada uno opcionalmente sustituido con un o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y fluoro.

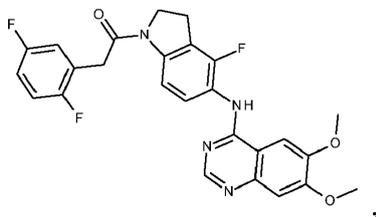
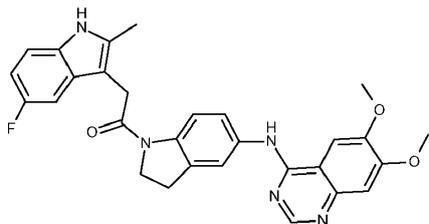
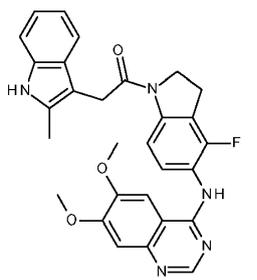
25 7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es CH.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁵ y R⁶ son metoxi.

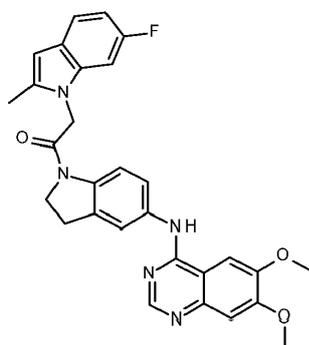
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno.

30 10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

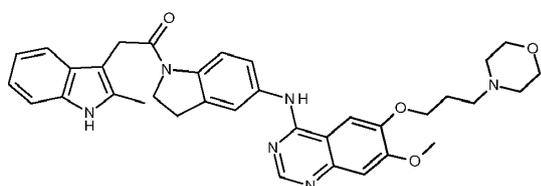




5



10



tautómeros y forma estereoisómeras del mismo,

y sales por adición farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

15 11. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para el uso como un medicamento.

20 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de cáncer, diabetes, obesidad, enfermedades oculares, apoplejía, infarto de miocardio, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, arritmias, enfermedades infecciosas virales e inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas.

25 14. El compuesto para el uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad es un cáncer secretor.

15. El compuesto para el uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad es mieloma múltiple o linfoma de células B.