

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 646 777**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/81	(2006.01)	C07D 407/14	(2006.01)
C07D 213/85	(2006.01)	C07D 241/12	(2006.01)
C07D 317/60	(2006.01)	C07D 241/20	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01)	C07D 277/20	(2006.01)
C07D 233/38	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 233/54	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61P 31/12	(2006.01)
C07D 239/26	(2006.01)	A61P 31/14	(2006.01)
C07D 239/30	(2006.01)	A61P 31/20	(2006.01)
C07D 239/34	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2013 PCT/IB2013/053770**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13171641**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2013 E 13730654 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2900637**

(54) Título: **Derivados de pirimidina, piridina y pirazina amida sustituidos con tiazol o imidazol y compuestos relacionados como inhibidores de ABL1, ABL2 y BCR-ABL1 para el tratamiento del cáncer, infecciones víricas específicas y trastornos específicos del CNS**

(30) Prioridad:

**15.05.2012 US 201261647197 P
15.03.2013 US 201361787513 P**

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

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

15.12.2017

(72) Inventor/es:

**FURET, PASCAL;
GROTFELD, ROBERT MARTIN;
JONES, DARRYL BRYNLEY;
MANLEY, PAUL;
MARZINZIK, ANDREAS;
MOUSSAOUI, SALIHA;
PELLE, XAVIER FRANCOIS ANDRE;
SALEM, BAHAA;
SCHOEPFER, JOSEPH y
JAHNKE, WOLFGANG**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 646 777 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina, piridina y pirazina amida sustituidos con tiazol o imidazol y compuestos relacionados como inhibidores de ABL1, ABL2 y BCR-ABL1 para el tratamiento del cáncer, infecciones víricas específicas y trastornos específicos del CNS.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad enzimática de quinasa de tirosina de la proteína de Abelson (ABL1), la proteína relacionada con Abelson (ABL2), y las proteínas químéricas relacionadas, en particular BCR-ABL1. La invención proporciona además un proceso para la preparación de los compuestos de la invención, las preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y los métodos para utilizar tales compuestos en el tratamiento de cánceres.

10 Antecedentes de la invención

La actividad de quinasa de tirosina de la proteína ABL1 normalmente es estrechamente regulada, teniendo la región de tapa N-terminal del dominio SH3 una función importante. Un mecanismo regulador involucra el residuo de glicina-2 de tapa N-terminal que está miristoilado, y que entonces interactúa con un sitio de enlace de miristato dentro del dominio catalítico SH1. Una indicación de leucemia mieloide crónica (CML) es el cromosoma Filadelfia (Ph), formado mediante la translocalización cromosómica recíproca t(9;22) en una célula madre hematopoiética. Este cromosoma lleva el oncogén BCR-ABL1 que codifica la proteína BCR-ABL1 químérica, que carece de la tapa N-terminal y tiene un dominio de quinasa de tirosina constitutivamente activo.

15 Aunque los fármacos que inhiben la actividad de quinasa de tirosina de BCR-ABL1 por medio de un mecanismo competitivo con ATP, tales como Gleevec® / Glivec® (imatinib), Tasigna® (nilotinib), y Sprycel® (dasatinib), son efectivos en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML), algunos pacientes tienen recurrencia debido al surgimiento de clones resistentes a los fármacos, en donde las mutaciones en el dominio SH1 comprometen el enlace del inhibidor. Aunque Tasigna® y Sprycel® mantienen la eficacia hacia muchas formas mutantes de BCR-ABL1 resistentes al Gleevec, la mutación en donde el residuo de treonina-315 es reemplazado por una isoleucina (T315I) sigue siendo insensible a los tres fármacos, y puede dar como resultado que los pacientes con leucemia mieloide crónica (CML) desarrollen resistencia a la terapia. Por consiguiente, la inhibición de las mutaciones de BCR-ABL1, tales como T315I, sigue siendo una necesidad médica insatisfecha. En adición a la leucemia mieloide crónica (CML), las proteínas de fusión de BCR-ABL1 son causantes de un porcentaje de leucemias linfocíticas agudas, y los fármacos dirigidos a la actividad de quinasa de ABL también tienen utilidad en esta indicación.

20 25 30 35 40 Los agentes dirigidos al sitio de enlace de miristoilo (denominados como inhibidores aloestéricos) tienen potencial para el tratamiento de los trastornos de BCR-ABL1 (J. Zhang, F. J. Adrian, W. Jahnke, S. W. Cowan-Jacob, A. G. Li, R. E. Jacob4, T. Sim, J. Powers, C. Dierks, F. Sun, G.-R. Guo, Q. Ding, B. Okram, Y. Choi, A. Wojciechowski, X. Deng, G. Liu, G. Fendrich, A. Strauss, N. Vajpai, S. Grzesiek, T. Tuntland, Y. Liu, B. Bursulaya, M. Azam, P. W. Manley, J. R. Engen, G. Q. Daley, M. Warmuth., N. S. Gray. Targeting Bcr-Abl by combining allosteric with ATP-binding-site inhibitors. Nature 2010; 463: 501-6). Para prevenir el surgimiento de resistencia al fármaco a partir del uso del inhibidor de ATP y/o del inhibidor aloestérico, se puede desarrollar un tratamiento de combinación utilizando ambos tipos de inhibidor para el tratamiento de los trastornos relacionados con BCR-ABL1. En particular, existe una necesidad de moléculas pequeñas, o de combinaciones de las mismas, que inhiban la actividad de BCR-ABL1 y de las mutaciones de BCR-ABL1 por medio del sitio de enlace de ATP, el sitio de enlace de miristoilo, o de una combinación de ambos sitios.

Además, los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de quinasa de ABL1 tienen el potencial para utilizarse como terapias para el tratamiento de carcinomas invasivos metastásicos e infecciones virales, tales como los virus pox y Ébola.

45 Los compuestos de la presente invención también tienen el potencial para tratar o prevenir las enfermedades o los trastornos asociados con la actividad de quinasa anormalmente activada de Abl de tipo silvestre, incluyendo las enfermedades o los trastornos no malignos, tales como las enfermedades del sistema nervioso central (CNS), en particular las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson), las enfermedades de las motoneuronas (esclerosis lateral amiotrófica), distrofias musculares, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (diabetes y fibrosis pulmonar), infecciones virales, enfermedades de priones.

50 El documento WO 03/055477 A1 divulga quelatos y quelantes como agonistas del receptor de melanocortina.

El documento WO 89/02891 A1 divulga compuestos y su uso como herbicidas.

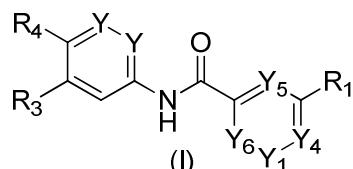
El documento WO 2011/060295 A1 divulga derivados de piropirimidina y pirazolopirimidina como inhibidores

de proteína quinasa útiles para tratar la enfermedad proliferativa celular.

El documento WO 2011/008788 A1 divulga compuestos y su uso para tratar y prevenir un trastorno mediado por Bcr-Abl, c-Kit o PDGF-R.

Resumen de la invención

- 5 En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I):



en donde:

Y en cada presentación se selecciona independientemente a partir de N y CH;

- 10 Y₁ se selecciona a partir de N y CR₅; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo;

R₁ es un anillo de heteroarilo de 5 a 9 miembros que incorpora de uno a cuatro átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde no más de uno de los átomos se selecciona a partir de un oxígeno o azufre; en donde el heteroarilo de R₁ está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R₆;

- 15 R₂ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, metoxi-carbonilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-iloxilo y ciclobutilo; en donde este alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclobutilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo de R₂ puede estar insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, morfolino, piperazinilo y NR_{5a}R_{5b}; en donde R_{5a} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{5b} se selecciona a partir de hidroxi-etilo; en donde el sustituyente de piperazinilo de R₂ puede estar insustituido o adicionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₃ se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

R₄ se selecciona a partir de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃;

- 25 R₆ en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, trifluoro-metilo, halógeno, amino, metil-carbonilo, metoxi-carbonilo, ciclopropilo y pirrolidinil-metilo; en donde este alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R₆ está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno e hidroxilo;

Y₂ se selecciona a partir de CF₂, O y S(O)₀₋₂; e

- 30 Y₃ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo;

Y₄ se selecciona a partir de N y CR₂;

- 35 Y₅ e Y₆ se seleccionan independientemente a partir de N, CR₅ o CF; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; con la condición de que, cuando Y₄ es N, Y₅, Y₆ e Y₁ son cada uno CR₅; con la condición de que los compuestos de la fórmula I no incluyen 3-(2-amino-quinazolin-6-il)-4-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida y 3-(2-amino-quinazolin-6-il)-5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida, para uso en el tratamiento del cáncer, un virus seleccionado de un virus de la viruela y un virus del Ébola, o un trastorno del CNS mediado por c-ABL seleccionado de la enfermedad de Alzheimer y de Pick.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual contiene un

compuesto de los ejemplos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

Un compuesto de fórmula (I) puede usarse en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en el que la actividad de BCR-ABL1 contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

- 5 Se divulga un proceso para preparar compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Definiciones

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera, en donde los términos más generales dondequiero que se utilicen, independientemente unos de otros, pueden ser reemplazados por definiciones más específicas o pueden quedarse, definiendo de esta manera las realizaciones más detalladas de la invención:

15 "Alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 7 átomos de carbono (alquilo C₁₋₇), o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C₁₋₄). Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metilhexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir de los grupos halógeno, hidroxilo, o alcoxilo. Alquilo sustituido por halógeno y alcoxilo sustituido por halógeno, puede ser ya sea de cadena recta o ramificada, e incluye metoxilo, etoxilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, pentafluoro-etilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, y similares.

20 "Arilo" significa un ensamble de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo. "Arileno" significa un radical divalente derivado a partir de un grupo arilo.

25 "BCR-ABL1" se refiere a una proteína de fusión creada a partir de los exones N-terminales del gen de la región del racimo del punto de rompimiento (BCR), y la parte C-terminal mayor (exones 2 a 11) del gen de Abelson (ABL1). Las transcripciones de fusión más comunes codifican para una proteína de 210-kDa (p210 BCR-ABL1), aunque algunas transcripciones más raras codifican una proteína de 190-kDa (p190 BCR-ABL1), y una proteína de 230-kDa (p230 BCR-ABL1). Las secuencias de ABL1 de estas proteínas contienen un dominio de quinasa de tirosina ABL1 que está estrechamente regulado en la proteína de tipo silvestre, pero que es constitutivamente activado en las proteínas de fusión de BCR-ABL1. Esta quinasa de tirosina mal regulada interactúa con múltiples sendas de señalización celular, conduciendo a la transformación y proliferación mal regulada de las células.

30 "Mutantes de BCR-ABL1" se refiere a las numerosas mutaciones de un solo sitio en BCR-ABL1, incluyendo: Glu255→Lisina, Glu255→Valina, Thr315→Isoleucina, Met244→Val, Phe317→Leu, Leu248→Val, Met343→Thr, Gly250→Ala, Met351→Thr, Gly250→Glu, Glu355→Gly, Gln252→His, Phe358→Ala, Gln252→Arg, Phe359→Val, Tyr253→His, Val379→Ile, Tyr253→Phe, Phe382→Leu, Glu255→Lys, Leu387→Met, Glu255→Val, His396→Pro, Phe311→Ile, His396→Arg, Phe311→Leu, Ser417→Tyr, Thr315→Ile, Glu459→Lys y Phe486→Ser.

"c-ABL" se refiere al producto genético de longitud completa de la ABL1 de tipo silvestre no mutada.

35 40 "Heteroarilo" es como se define para arilo anteriormente, en donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono es de un mínimo de 5 miembros como se indica por los átomos de carbono, pero estos átomos de carbono pueden ser reemplazados por un heteroátomo. En consecuencia, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzo-furanilo, benzo-piranilo, benzo-tiopiranilo, benzo-[1,3]-dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

45 "Cicloalquilo" significa un ensamble de anillos monocíclico, bicíclico fusionado, o policíclico puenteado, saturado o parcialmente insaturado, que contiene el número indicado de átomos en el anillo. Por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

50 "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, en el entendido de que uno o más de los átomos de carbono en el anillo indicados, son reemplazados por una fracción seleccionada a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, como se utiliza en esta solicitud

para describir los compuestos de la invención, incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-dec-8-ilo, tiomorfólico, sulfano-morfólico, sulfono-morfólico, etc.

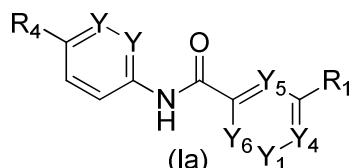
"Halógeno" (o halo) de preferencia representa cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

- 5 Los compuestos de la fórmula I pueden tener diferentes formas isoméricas. Por ejemplo, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente, en la configuración (R), (S), o (R,S), de preferencia en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en un doble enlace, o en especial en un anillo, pueden estar presentes en la forma *cis* (= Z-) o *trans* (= E-). Los compuestos, por lo tanto, pueden estar presentes como mezclas de isómeros o de preferencia como los isómeros puros, de preferencia como los diaestereómeros puros o los enantiómeros puros.
- 10 Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, los compuestos, las sales), ésta incluye al singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que esté presente (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de la fórmula (I) (o de una sal del mismo), en donde "un" meramente representa el artículo indefinido. "Un", por consiguiente, se puede leer de preferencia como "uno o más", y menos preferiblemente de una manera alternativa como "uno".
- 15 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Una variación isotópica de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se define como una en donde menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en 20 los compuestos de la invención y en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno, tales como ²H (D o deuterio), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²³I. Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, por ejemplo, aquéllas en donde se incorpora un isótopo radioactivo tal como ³H o ¹⁴C, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. En los ejemplos particulares, se pueden utilizar los isótopos de ³H y ¹⁴C por su facilidad de preparación y detectabilidad. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos, tales como ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, tal como una mayor vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida. 25 Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas se pueden preparar en términos generales mediante los procedimientos convencionales utilizando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.
- 30

Descripción de las realizaciones preferidas

La presente invención se refiere a los compuestos capaces de inhibir la actividad de BCR-ABL1 o a los mutantes de BCR-ABL1 a través del sitio de enlace de miristoilo aloestérico.

En una realización, con respecto a los compuestos de la invención, están los compuestos de la fórmula (Ia):



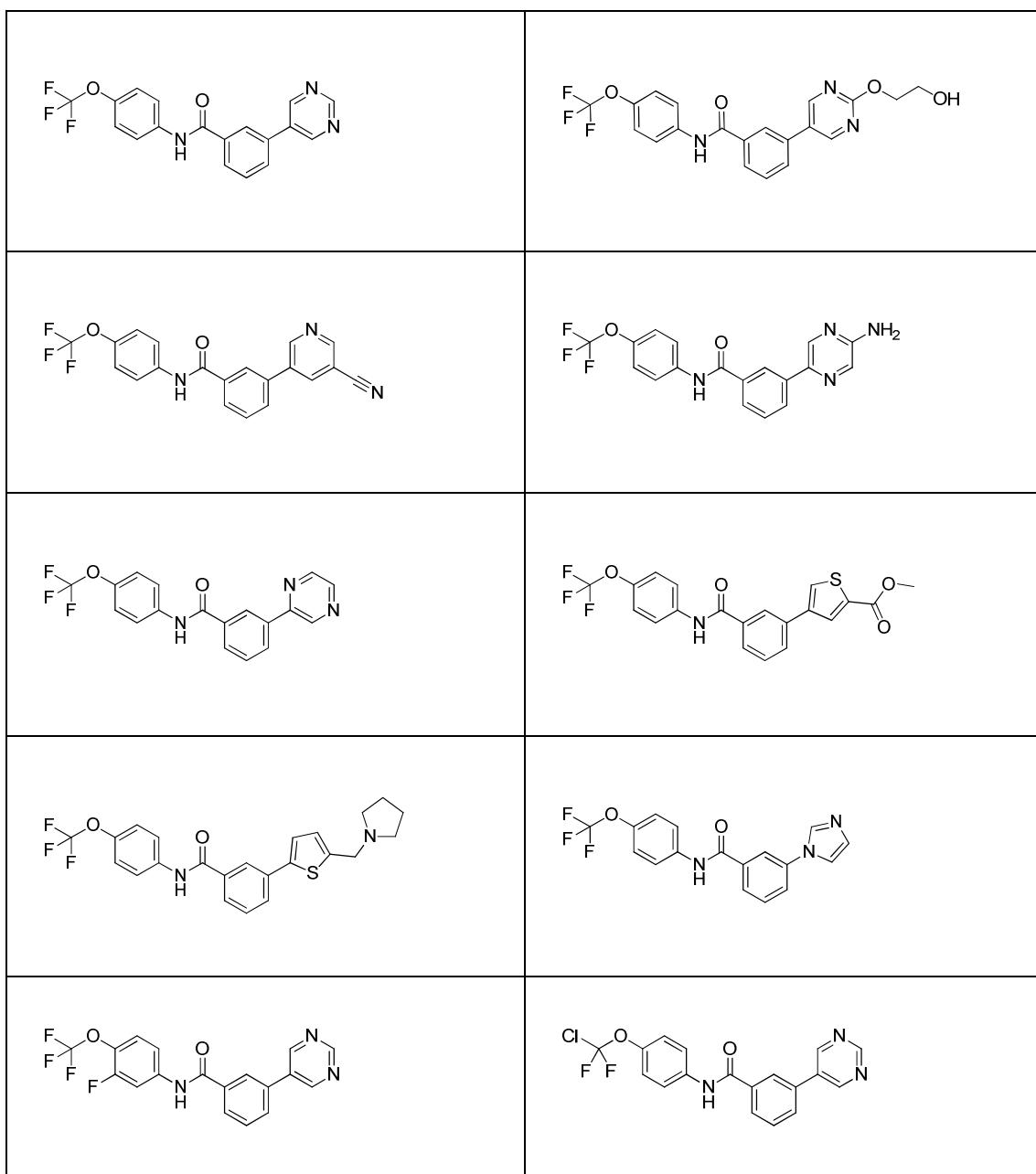
- 35 en donde: Y en cada presentación se selecciona independientemente a partir de N y CH; Y₁ se selecciona a partir de N y CR₅; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo; se selecciona a partir de pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolidinilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo y benzo-[d][1,3]-dioxol-5-ilo; en donde el pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo y pirazolilo de R₁ está insustituido o sustituido con un grupo seleccionado a partir de ciano, metilo, halógeno, hidroxilo, hidroxi-etilo, metil-carbonilo, metoxilo, hidroxi-etoxilo, amino, metoxi-carbonilo y pirrolidinil-metilo; R₂ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, metoxi-carbonilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-il-oxilo y ciclobutilo; en donde este alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclobutilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo de R₂ puede estar insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, morfolino, piperazinilo y NR_{5a}R_{5b}; en donde R_{5a} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{5b} se selecciona a partir de hidroxi-etilo; en donde el sustituyente de piperazinilo de R₂ puede estar insustituido o adicionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4

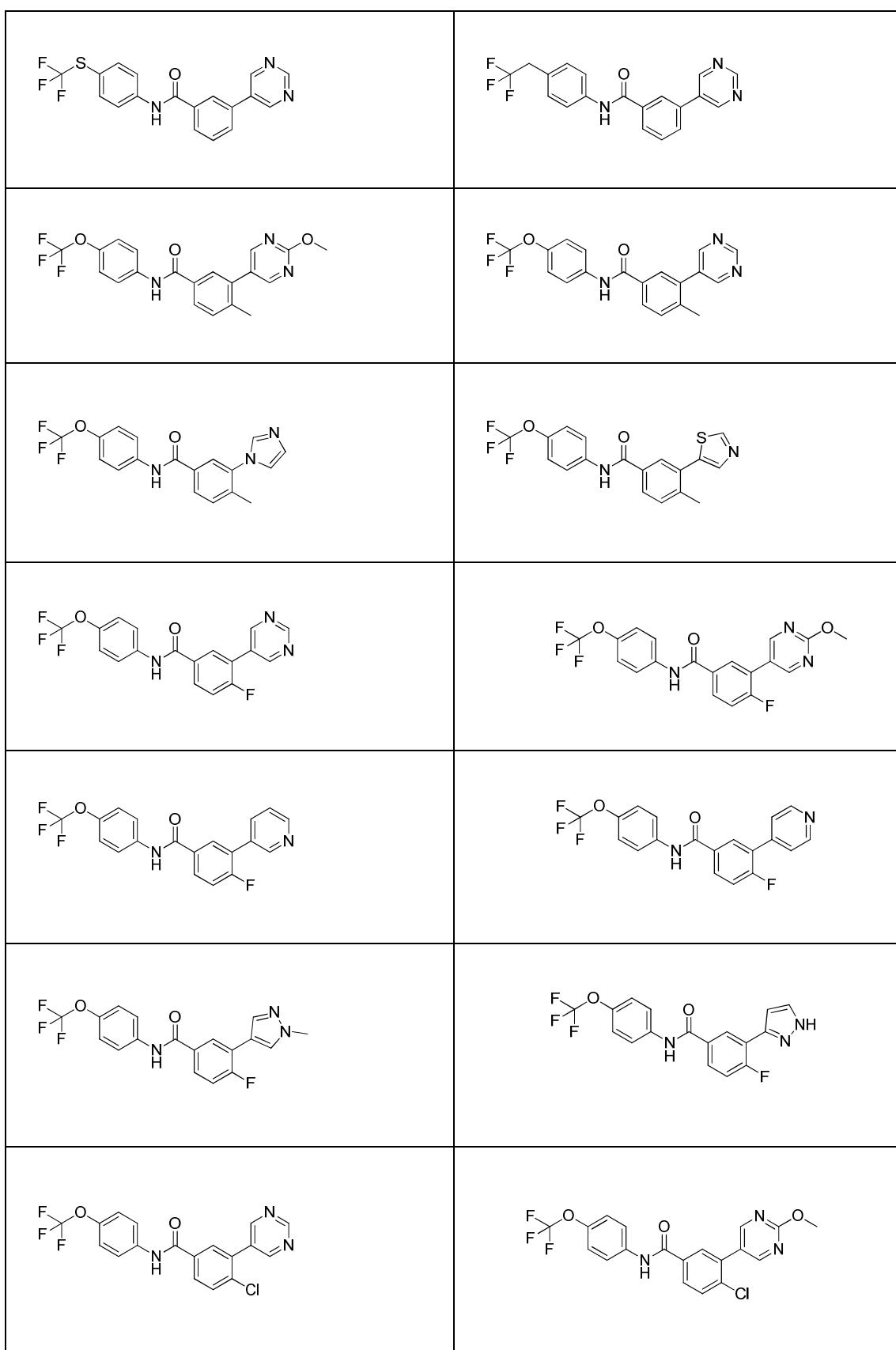
átomos de carbono; R₄ se selecciona a partir de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, trifluoro-metilo, halógeno, amino, metil-carbonilo, metoxi-carbonilo, ciclopropilo y pirrolidinil-metilo; en donde este alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R₆ está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno e hidroxilo; Y₂ se selecciona a partir de CF₂, O y S(O)₀₋₂; e Y₃ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo; Y₄ se selecciona a partir de N y CR₂; Y₅ e Y₆ se seleccionan independientemente a partir de N, CR₅ o CF; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; con la condición de que, cuando Y₄ es N, Y₅, Y₆ e Y₁ son cada uno CR₅; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

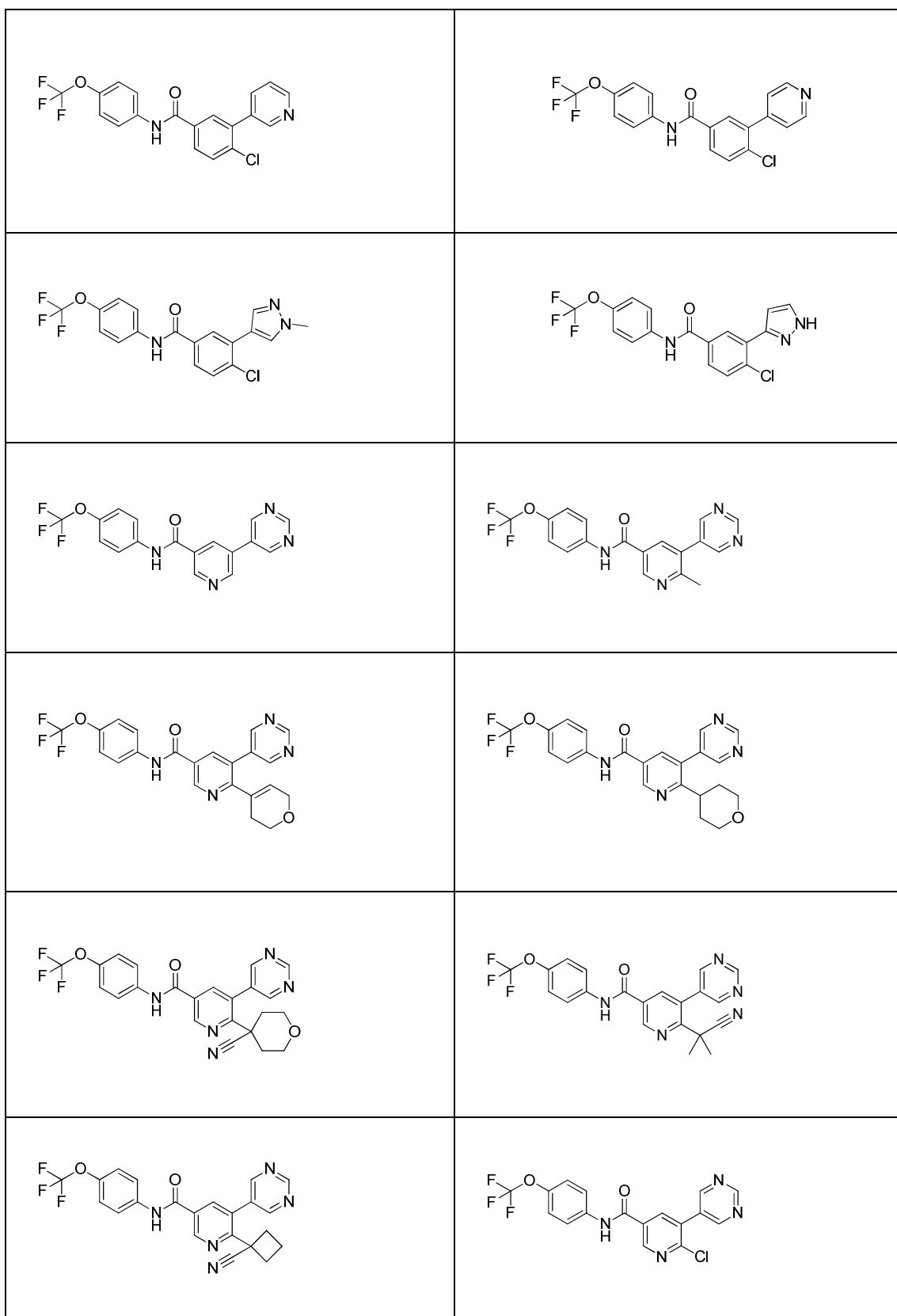
- 5 10 En otra realización, están los compuestos en donde Y es CH; y R₂ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno y metilo.

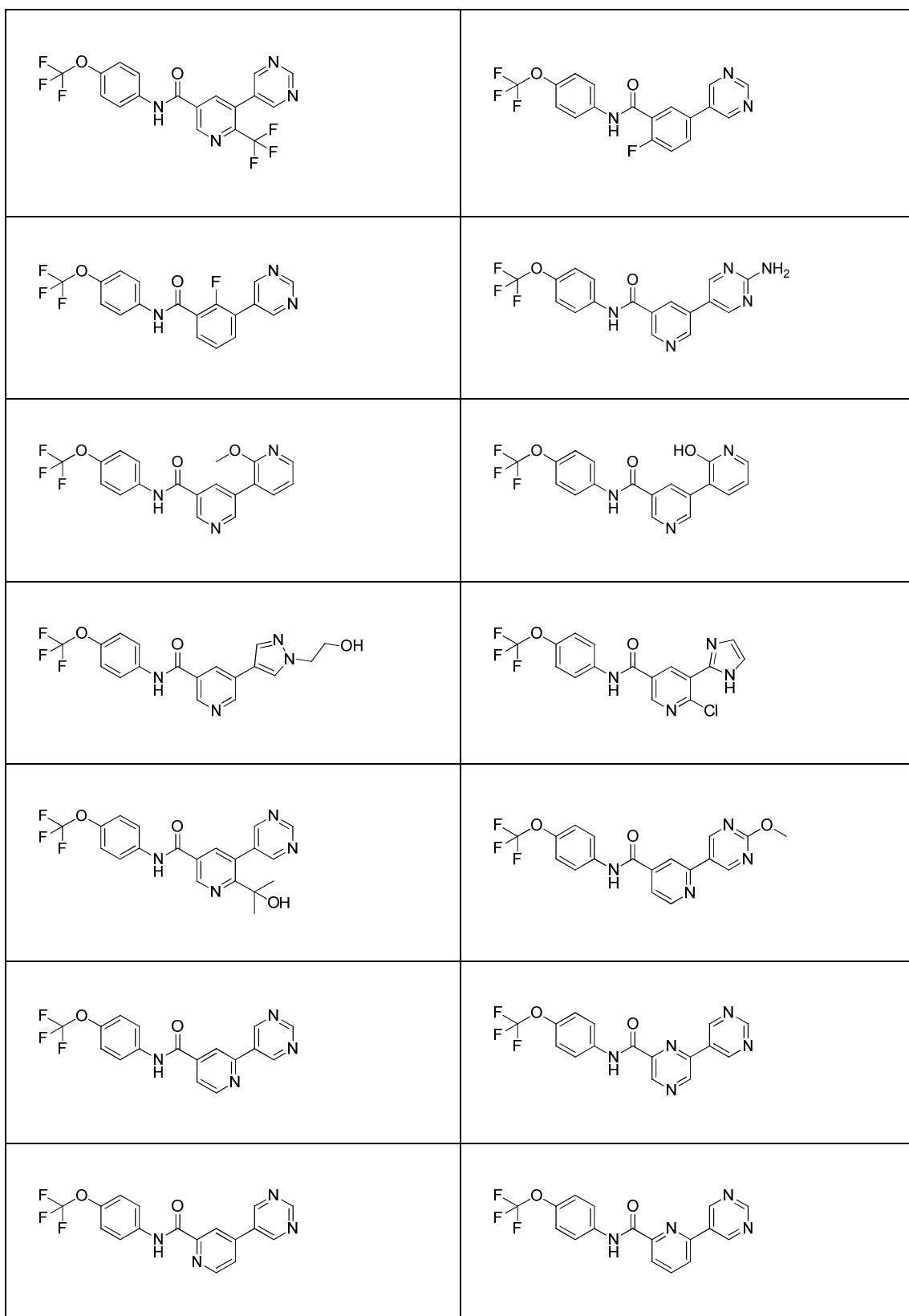
En una realización adicional, se proporcionan los compuestos en donde R₃ es hidrógeno y R₄ se selecciona a partir de trifluoro-metoxilo, trifluoro-tiometilo y cloro-difluoro-metoxilo.

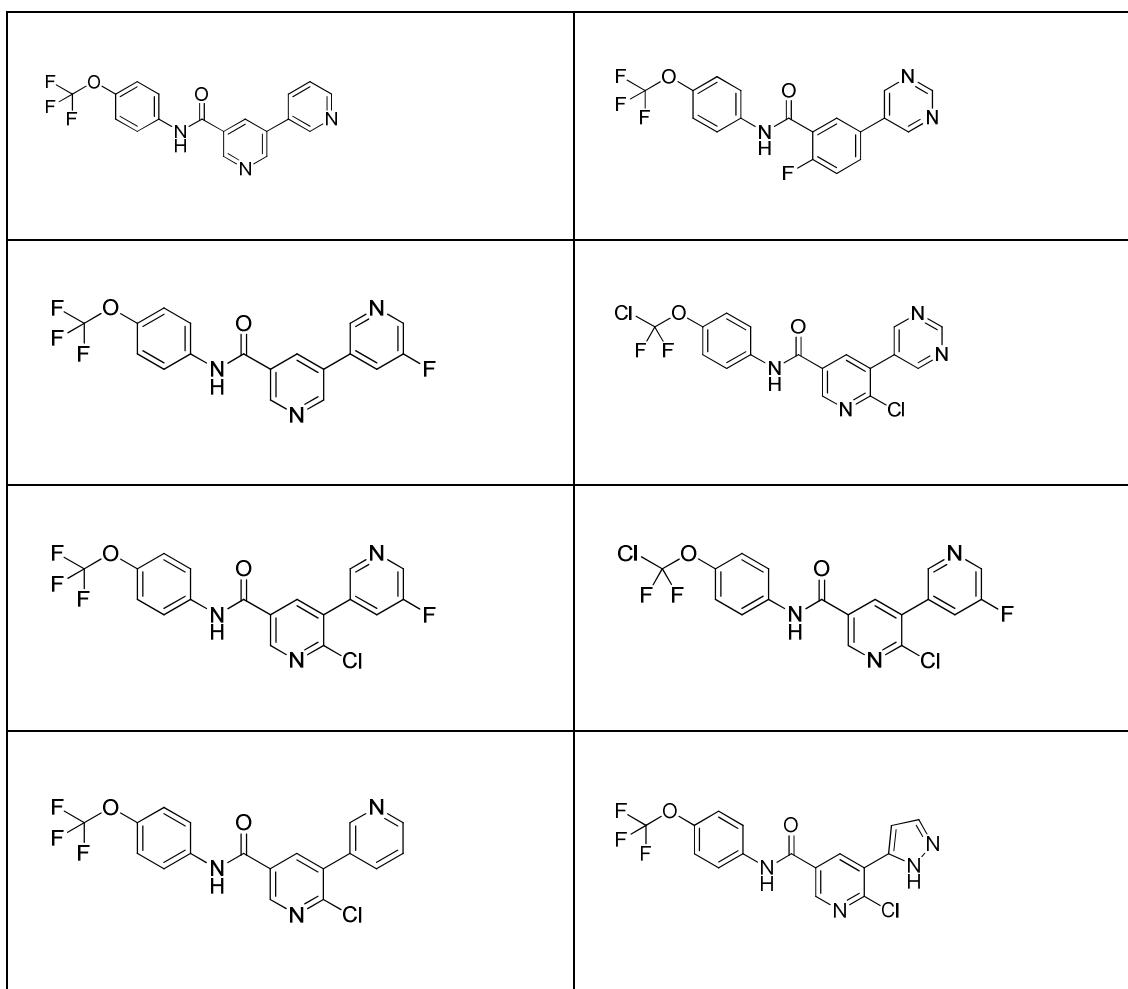
En una realización adicional, se proporcionan los compuestos seleccionados a partir de:









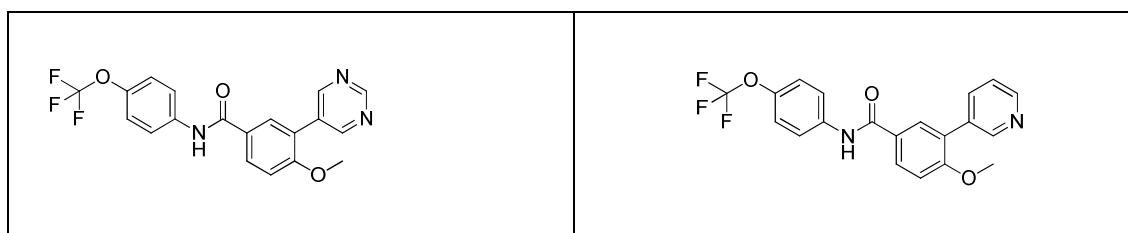


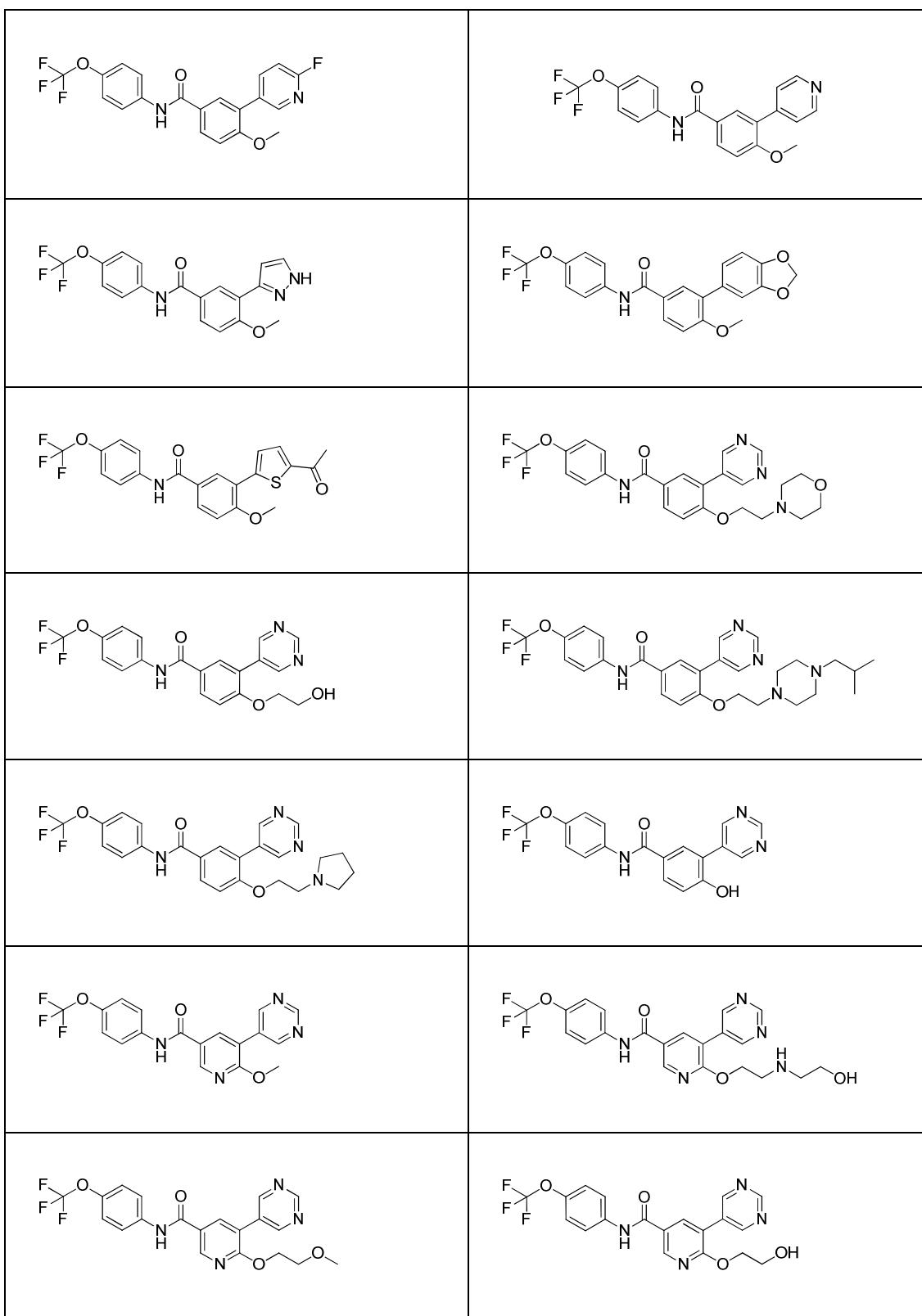
En otra realización, están los compuestos en donde: Y es CH; y R₂ se selecciona a partir de hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, metoxi-carbonilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-iloxo, tetrahidro-2H-piran-4-iloxo y ciclobutilo; en donde el alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclobutilo o tetrahidro-2H-piran-4-iloxo de R₂ puede estar insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, morfolino, piperazinilo y NR_{5a}R_{5b}; en donde R_{5a} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{5b} se selecciona a partir de hidroxi-etilo; en donde el sustituyente de piperazinilo de R₂ puede estar insustituido o adicionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

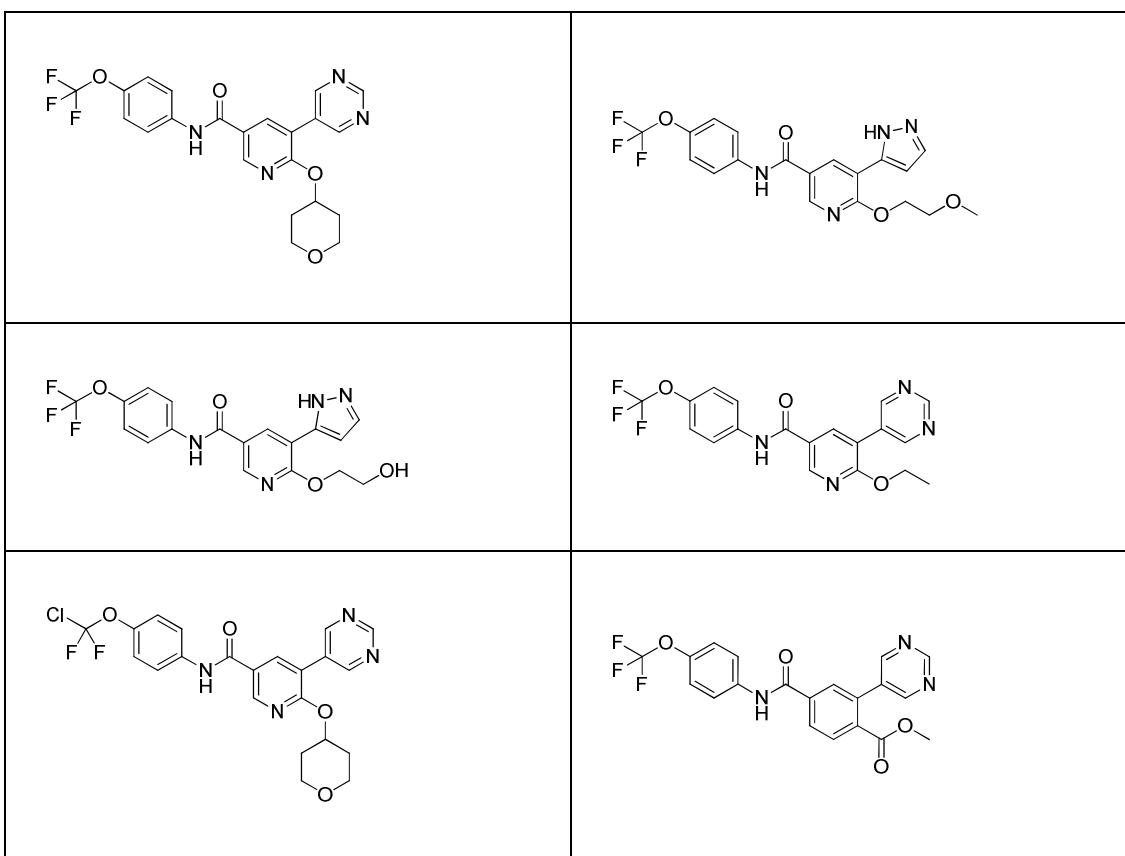
5 En una realización adicional, se proporcionan los compuestos en donde: R₂ se selecciona a partir de metoxilo, etoxilo, morfolin-etoxilo, hidroxi-etoxilo, pirrolidinil-etoxilo, hidroxilo, metoxi-etoxilo, (hidroxi-etil)-amino-etoxilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)-oxilo y piperazinil-etoxilo; en donde el piperazinil-etoxilo está insustituido o sustituido con isobutilo.

10 En una realización adicional, se proporcionan los compuestos en donde: R₃ es hidrógeno y R₄ se selecciona a partir de trifluoro-metoxilo y cloro-difluoro-metoxilo.

15 En una realización adicional, se proporcionan los compuestos seleccionados a partir de:







Farmacología y utilidad

- Con base en los estudios de inhibición descritos en la sección de "Ensayo" más adelante, un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica en especial contra los trastornos dependientes de la actividad de BCR-ABL1. En particular, los compuestos de la presente invención inhiben el sitio de enlace de miristoílo o aloestérico de BCR-ABL1 (incluyendo BCR-ABL1 de tipo silvestre y/o las mutaciones de la misma).
- La combinación de un inhibidor competitivo con ATP de BCR-ABL1 con un inhibidor aloestérico de BCR-ABL1 retarda la resistencia adquirida en las células BCR-ABL1+KCL-22, *in vitro*. De una manera sorprendente, las células BCR-ABL1+KCL-22 tratadas cada 3 a 4 días con un compuesto de la invención, mostraron una resistencia adquirida después de aproximadamente 28 días, mientras que estas mismas células tratadas cada 3 a 4 días con nilotinib o dasatinib, mostraron una resistencia adquirida después de solamente 18 a 21 días. De una manera todavía más sorprendente, cuando las células BCR-ABL1+KCL-22 se trajeron cada 3 a 4 días con una combinación de un compuesto de la invención y cualquiera de nilotinib o dasatinib, no se observó ninguna resistencia adquirida en cuando menos los primeros 60 días. Por consiguiente, los compuestos del sitio de enlace de miristoílo de la presente invención, en combinación con los inhibidores de BCR-ABL1 que se enlanzan al sitio de enlace de ATP, son en especial importantes para el tratamiento de las enfermedades proliferativas que involucren la sobre-regulación de la actividad de quinasa de ABL1, como en el caso de las proteínas de fusión de BCR-ABL1 en la leucemia mieloide crónica (CML) y en los subconjuntos de otras malignidades hematológicas, tales como leucemia linfocítica aguda (ALL) y leucemia mieloblástica aguda (AML).
- Las células de carcinoma utilizan invapodia para degradar la matriz extracelular durante la invasión tumoral y la metástasis. La actividad de quinasa de ABL se requiere para la formación de invapodia inducida por Src, regulando las distintas etapas del ensamblaje y la función de invapodia. Los compuestos de la invención, por consiguiente, como inhibidores de ABL, tienen el potencial para utilizarse como terapias para el tratamiento de carcinomas invasivos metastásicos.
- Se puede utilizar un inhibidor aloestérico de quinasa de c-ABL para tratar cánceres de cerebro: incluyendo Glioblastoma, el cual es el tumor de cerebro primario maligno más común y más agresivo, en donde la expresión de c-ABL es inmunohistoquímicamente detectable en un subconjunto de los pacientes (Haberler C, Gelpi E, Marosi C, Rössler K, Birner P, Budka H, Hainfellner JA. Immunohistochemical analysis of platelet-derived growth factor receptor-alpha, -beta, c-kit, c-ABL, and arg proteins in glioblastoma: possible implications for patient selection for

5 imatinib mesylate therapy. J Neurooncol. Enero de 2006; 76(2): 105-9). Sin embargo, los estudios clínicos con Gleevec® fracasaron en los pacientes con glioblastoma (Reardon DA, Dresemann G, Taillibert S, Campone M, van den Bent M, Clement P, Blomquist E, Gordower L, Schultz H, Raizer J, Hau P, Easaw J, Gil M, Tonn J, Gijtenbeek A, Schlegel U, Bergstrom P, Green S, Weir A, Nikolova Z. Multicentre phase II studies evaluating imatinib plus hydroxyurea in patients with progressive glioblastoma. Br J Cancer. 15 de diciembre de 2009; 101(12): 1995-2004; Razis E, Selviaridis P, Labropoulos S, Norris JL, Zhu MJ, Song DD, Kalebic T, Torrens M, Kalogera-Fountzila A, Karkavelas G, Karanastasi S, Fletcher JA, Fountzilas G. Phase II study of neoadjuvant imatinib in glioblastoma: evaluation of clinical and molecular effects of the treatment. Clin Cancer Res. 1 de octubre de 2009; 15(19): 6258-66; Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. Ann Oncol. Octubre de 2005; 16(10): 1702-8), posiblemente debido a la pobre exposición intratumoral cerebral del fármaco, y en ausencia de la barrera hematoencefálica alterada (Holdhoff y colaboradores, J Neurooncol. 2010; 97(2): 241-5). El transporte de Gleevec® a través de la barrera hematoencefálica, de hecho, se muestra en los estudios pre-clínicos como limitado por los transportadores de eflujo activo, tales como P-glicoproteína. Éste también es el caso para el Dasatinib (Chen Y, Agarwal S, Shaik NM, Chen C, Yang Z, Elmquist WF. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein influence brain distribution of dasatinib. J Pharmacol Exp Ther. Septiembre de 2009; 330(3): 956-63). Se sabe que la irradiación mejora la abertura de la barrera hematoencefálica. En los modelos de ratón, la respuesta del glioblastoma multiforme al Gleevec® se correlacionó con un aumento en el retardo del crecimiento tumoral y con la sobrevida cuando se administró Gleevec® en conjunto con irradiación diaria (Geng L, Shinohara ET, Kim D, Tan J, Osusky K, Shyr Y, Hallahan DE. STI571 (Gleevec) improves tumor growth delay and survival in irradiated mouse models of glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 de enero de 2006; 64(1): 263-71). Por consiguiente, un nuevo inhibidor de c-ABL con una alta exposición en el cerebro, representa un planteamiento terapéutico sólido para el glioblastoma y otros cánceres de cerebro.

25 CNS-CML: En algunos pacientes con leucemia mieloide crónica (CML) tratados con Gleevec®, se ha reportado la crisis blástica y la falla del sistema nervioso central (CNS), y esto se puede explicar por la pobre exposición cerebral del Gleevec®. (Kim HJ, Jung CW, Kim K, Ahn JS, Kim WS, Park K, Ko YH, Kang WK, Park K. Isolated blast crisis in CNS in a patient with chronic myelogenous leukemia maintaining major cytogenetic response after imatinib. J Clin Oncol. 20 de agosto de 2006; 24(24): 4028-9; Radhika N, Minakshi M, Rajesh M, Manas BR, Deepak Kumar M. Central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: report of two cases. Indian J Hematol Blood Transfus. Marzo de 2011; 27(1): 51-4). De hecho, en los pacientes con leucemia mieloide crónica (CML), la concentración de Gleevec® es, de hecho, mucho más baja (por aproximadamente 100 veces) en el sistema nervioso central (CNS) que en el plasma (Leis JF, Stephan DE, Curtin PT, Ford JM, Peng B, Schubach S, Druker BJ, Maziarz RT. Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571). Leuk Lymphoma. Abril de 2004; 45(4): 695-8). Por consiguiente, los inhibidores de c-ABL de la presente invención que muestran una alta exposición cerebral representan un planteamiento válido para el desarrollo de terapias contra la leucemia mieloide crónica (CML) incluyendo la leucemia mieloide crónica del sistema nervioso central (CNS-CML).

40 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de virus. Por ejemplo, las infecciones virales pueden ser mediadas por la actividad de quinasa de ABL1, como en el caso del pox-virus y del virus Ébola. Se ha demostrado que Gleevec® y Tasigna® detienen la liberación de las partículas virales de Ébola a partir de las células infectadas, *in vitro* (Kalman, Daniel; Bornmann, William Gerard, Methods of use of non-ATP competitive tyrosine kinase inhibitors to treat pathogenic infection, Solicitud Internacional del TCP del 2007, WO 2007002441; Garcia Mayra; Cooper Arik; Shi Wei; Bornmann William; Carrion Ricardo; Kalman Daniel; Nabel Gary J. Productive Replication of Ebola Virus Is Regulated by the c-ABL1 Tyrosine Kinase. Science translational medicine, 2012; 4: 123ra24). Por consiguiente, se puede esperar que los compuestos de la presente invención que inhiben la quinasa c-ABL, reduzcan la capacidad del patógeno para replicarse.

45 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de degeneración neural. Aunque la quinasa de tirosina c-ABL nativa sigue siendo relativamente quiescente en el cerebro adulto sano, se puede activar en el cerebro de los pacientes con enfermedades del sistema nervioso central (CNS), incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (AD), demencia frontotemporal (FTD), enfermedad de Picks, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), y otras enfermedades degenerativas, inflamatorias y autoinmunes, y el envejecimiento.

50 La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad crónica neurodegenerativa más prevalente, siendo la forma autosomal-recesiva familiar más común causada por las mutaciones en la ligasa de ubiquitina E3, parquina. Los estudios recientes mostraron que se encontró c-ABL activada en el estriado de los pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica. De una manera concomitante, la parquina fue fosforilada por tirosina, provocando la pérdida de su ligasa de ubiquitina y las actividades citoprotectoras, como se indica por la acumulación de los sustratos de parquina (Ko HS, Lee Y, Shin JH, Karuppagounder SS, Gadad BS, Koleske AJ, Pletnikova O, Troncoso JC, Dawson VL, Dawson TM. Phosphorylation by the c-ABL protein tyrosine kinase inhibits parkin's ubiquitination and protective function. Proc Natl Acad Sci EUA. 21 de septiembre de 2010; 107(38): 16691-6; Imam SZ, Zhou Q, Yamamoto A, Valente AJ, Ali SF, Bains M, Roberts JL, Kahle PJ, Clark RA, Li S. Novel regulation of parkin function through c-ABL-mediated tyrosine phosphorylation: implications for Parkinson's disease. J Neurosci. 5 de enero de 2011; 31(1): 157-

- 63). Estos dos estudios también mostraron que en los modelos celulares o animales de la enfermedad de Parkinson, la inhibición farmacológica de la quinasa c-ABL o la eliminación genética de ABL, impidió la fosforilación de tirosina de la parquina, y restauró su actividad de ligasa E3 y su función citoprotectora, tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos resultados indican que la fosforilación de tirosina dependiente de c-ABL de la parquina es una modificación mayor posterior a la traducción que conduce a la pérdida de la función de parquina y al progreso de la enfermedad en la enfermedad de Parkinson (PD) esporádica. Por consiguiente, se puede esperar que la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir el sitio de enlace de miristato de ABL1, ofrezca nuevas oportunidades terapéuticas para bloquear el progreso de la enfermedad de Parkinson.
- La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por dos características principales: los depósitos extracelulares del amiloide- β neurotóxico que conduce al desarrollo de la placa amiloide, y la acumulación intracelular de la tau hiperfosforilada que contribuye al desarrollo de madejas neurofibrilares (NFTs).
- El nivel de amiloide- β se reduce en seguida del tratamiento intratecal con Gleevec® en el cerebro de cobayos de tipo silvestre y en los modelos celulares (Netzer WJ, Dou F, Cai D, Veach D, Jean S, Li Y, Bormann WG, Clarkson B, Xu H, Greengard P. Gleevec inhibits beta-amiloide production but not Notch cleavage. Proc Natl Acad Sci EUA. 14 de octubre de 2003; 100(21): 12444-9). El mismo grupo propuso que Gleevec® logra su efecto reductor de amiloide- β por medio de un nuevo mecanismo que previene la interacción de GSAP con el sustrato de gamma-secretasa, APP-CTF (He G, Luo W, Li P, Remmers C, Netzer WJ, Hendrick J, Bettayeb K, Flajolet M, Gorelick F, Wennogle LP, Greengard P. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. Nature. 2 de septiembre de 2010; 467(7311): 95-8). En este estudio, el efecto de Gleevec® para inhibir GSAP/AP-CTF solamente se vio en concentraciones micromolares. Otro grupo mostró que la fosforilación de tirosina del dominio intracelular APP (es decir, Tyr682) regula el procesamiento amiloidogénico de APP que acelera la formación de amiloide- β *in vivo* (Barbagallo AP, Weldon R, Tamayev R, Zhou D, Giliberto L, Foreman O, D'Adamio L. Tyr(682) in the intracellular domain of APP regulates amyloidogenic APP processing *in vivo*. PLoS One. 16 de noviembre de 2010; 5(11): e15503). Otros estudios mostraron que APP es fosforilada por tirosina en las células que expresan una forma constitutivamente activa del oncogén de ABL (Zambrano N, Bruni P, Minopoli G, Mosca R, Molino D, Russo C, Schettini G, Sudol M, Russo T. The beta-amyloid precursor protein APP is tyrosine-phosphorylated in cells expressing a constitutively active form of the ABL protooncogene. J Biol Chem. 8 de junio de 2001; 276(23): 19787-92). Estos datos juntos sugieren un procesamiento de APP amiloidogénico dependiente de c-ABL para la formación del péptido amiloide- β tóxico, y las subsiguientes placas amiloideas. Por consiguiente, se esperaría que un inhibidor de c-ABL reduzca la formación de placa amiloidea en los pacientes de Alzheimer.
- Se ha demostrado que Tau es fosforilada por la quinasa c-ABL en las tirosinas 18, 197, 310, y 394 en los modelos celulares, y se ha demostrado que tau pY394 está presente en las lesiones de las madejas neurofibrilares (NFTs) en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD).
- La c-ABL se activa en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica, como se muestra por su fosforilación ya sea en Y412, un indicador de la activación, que co-localiza la degeneración granulovacuolar, o en T735 que se co-localiza con las lesiones típicas, las placas amiloideas, las madejas neurofibrilares (NFTs) en adición a GVD. El amiloide- β y la tensión oxidativa activan la quinasa c-ABL en los cultivos neuronales, y la inyección intracerebral del péptido amiloide fibrilar conduce a un aumento de la expresión de c-ABL y un efector corriente abajo p73. Los ratones transgénicos (el modelo de enfermedad de Alzheimer (AD) de ratón APP/Swe), mostró niveles más altos de c-ABL en su cerebro y, cuando estos ratones se trataron con el inhibidor de c-ABL Gleevec®, disminuyó la fosforilación de tau en sus cerebros. Un modelo de ratón transgénico que expresaba la c-ABL constitutivamente activa en las neuronas del cerebro anterior, exhibió pérdida neuronal, neuroinflamación grave, y fosforilación de tirosina de tau en el cerebro (para una revisión, véase Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c-ABL in neurodegenerative disease. J Mol Neurosci. Noviembre de 2011; 45(3): 445-52).
- Basándose en todos estos resultados, existe evidencia de una función para la quinasa c-ABL en la patogénesis de Alzheimer para el desarrollo de ambas lesiones, las placas amiloideas y las madejas neurofibrilares.
- Además, también está presente la c-ABL activada en otras taupatías además de Alzheimer esporádica, incluyendo en el cerebro de los pacientes con demencia fronto-temporal con N279K y mutaciones P301L, enfermedad de Pick, y demencia por Parkinson Guam (Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c-Abl in neurodegenerative disease. J Mol Neurosci. Noviembre de 2011; 45(3): 445-52).
- Por consiguiente, los compuestos de la presente invención, mediante la inhibición de c-ABL en el sistema nervioso central (CNS), representan un planteamiento válido para el desarrollo de terapias contra la enfermedad de Alzheimer, así como otras β -amiloidosis, tales como demencia vascular y otras taupatías, tales como demencia fronto-temporal y enfermedad de Pick.
- La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) es un trastorno recesivo autosomal fatal caracterizado por la acumulación de colesterol libre y glicosfingolípidos en el sistema endosomal-lisosomal, y por la muerte neuronal progresiva, en particular de las neuronas de Purkinje cerebelares. En un modelo de enfermedad de Niemann-Pick

tipo C (NPC) de ratón, la c-ABL proapoptótica, el objetivo corriente abajo, así como los genes objetivos de p73, se expresan en los cerebros. La inhibición de c-ABL con Gleevec® previno la pérdida de las neuronas de Purkinje, mejoró los síntomas neurológicos, y aumentó la sobrevida. Este efecto pro-sobrevida del Gleevec® se correlacionó con los niveles reducidos de ARNm de los genes objetivo pro-apoptóticos de p73 (Alvarez AR, Klein A,

- 5 Castro J, Cancino GI, Amigo J, Mosqueira M, Vargas LM, Yévenes LF, Bronfman FC, Zanlungo S. Imatinib therapy blocks cerebellar apoptosis and improves neurological symptoms in a mouse model of Niemann-Pick type C disease. FASEB J. Octubre de 2008; 22(10): 3617-27). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención, mediante la inhibición de la quinasa c-ABL, representan un planteamiento válido para el desarrollo de terapias contra las enfermedades causadas por la senda c-ABL/p73 pro-apoptótica, tal como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC).

10 En los modelos de enfermedad de priones, Gleevec® mostró efectos benéficos: Retardó la neuroinvasión de priones mediante la inhibición de la propagación de priones desde la periferia hacia el sistema nervioso central (CNS) (Yun SW, Ertmer A, Flechsig E, Gilch S, Riederer P, Gerlach M, Schätzl HM, Klein MA. The tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate delays prion neuroinvasion by inhibiting prion propagation in the periphery. J Neurovirol. Agosto de 2007; 13(4): 328-37). Gleevec® y la deficiencia de ABL indujeron la eliminación celular de PrPSc en las células infectadas por priones (Ertmer A, Gilch S, Yun SW, Flechsig E, Klebl B, Stein-Gerlach M, Klein MA, Schätzl HM. The tyrosine kinase inhibitor ST1571 induces cellular clearance of PrPSc in prion-infected cells. J Biol Chem. 1 de octubre de 2004; 279(40): 41918-27). Por consiguiente, los inhibidores de c-Abl novedosos de la presente invención también representan un planteamiento terapéutico válido para el tratamiento de las enfermedades de priones, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

15 La distrofia muscular de Emery-Dreifuss recesiva ligada a X es causada por las mutaciones de emerina, una proteína de membrana nuclear con funciones en la arquitectura nuclear, en la regulación genética, y en la señalización. Un estudio reciente demostró que la emerina es fosforilada en la tirosina directamente por c-ABL en los modelos celulares, y que el estado de fosforilación de la emerina cambia el enlace de la emerina a otras proteínas, tales como BAF. A su vez, esto puede explicar la mala localización de la emerina mutante desde los compartimientos nucleares a citosólicos y, en consecuencia, los cambios en el efecto corriente abajo y en el integrador de señales para las sendas de señalización en la envoltura nuclear (Tiffet KE, Bradbury KA, Wilson KL. Tyrosine phosphorylation of nuclear-membrane protein emerin by Src, ABL and other kinases. J Cell Sci. 2009 Oct 15;122(Pt 20):3780-90). Los cambios en las interacciones de emerina-lamina durante tanto la mitosis como la interfase son relevantes para la patología de las distrofias musculares. En adición, los resultados de otro estudio demuestran que Gleevec® atenúa la distrofia del músculo esquelético en los ratones mdx (Huang P, Zhao XS, Fields M, Ransohoff RM, Zhou L. Imatinib attenuates skeletal muscle dystrophy in mdx mice. FASEB J. Agosto de 2009; 23(8): 2539-48).

20 30 35 Por consiguiente, los inhibidores de c-ABL novedosos de la presente invención también representan planteamientos terapéuticos para el tratamiento de distrofias esqueléticas y musculares.

40 Adicionalmente, la quinasa c-ABL tiene una función en la inflamación y en la tensión oxidativa, dos mecanismos que están implicados en una variedad de enfermedades humanas en la gama desde enfermedades agudas del sistema nervioso central (CNS), tales como embolia y lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal, enfermedades crónicas del sistema nervioso central (CNS), tales como las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, y de las motoneuronas, hasta la enfermedades inflamatorias y autoinmunes que no son del sistema nervioso central (CNS), tales como diabetes, fibrosis pulmonar.

45 50 55 60 Por ejemplo, Gleevec® previene la fibrosis en diferentes modelos pre-clínicos de esclerosis sistémica, e induce la regresión de la fibrosis establecida (Akhtemshina A, Venalis P, Dees C, Busch N, Zwerina J, Schett G, Distler O, Distler JH. Treatment with imatinib prevents fibrosis in different preclinical models of systemic sclerosis and induces regression of established fibrosis. Arthritis Rheum. Enero de 2009; 60(1): 219-24), y muestra efectos antifibróticos en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en los ratones (Aono Y, Nishioka Y, Inayama M, Ugai M, Kishi J, Uehara H, Izumi K, Sone S. Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Am J Respir Crit Care Med. 1 de junio de 2005; 171(11): 1279-85). Otro estudio mostró que tanto el imatinib como el nilotinib atenuaban la lesión pulmonar aguda y la fibrosis pulmonar inducidas por bleomicina en los ratones (Rhee CK, Lee SH, Yoon HK, Kim SC, Lee SY, Kwon SS, Kim YK, Kim KH, Kim TJ, Kim JW. Effect of nilotinib on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice. Respiration. 2011;82(3):273-87). Aunque en estos estudios los autores se enfocaron en la implicación del mecanismo relacionado con los PDGFRs de interés, en el estudio por Rhee y colaboradores (Respiration. 2011; 82(3): 273-87), el nilotinib que es un inhibidor de c-ABL más potente que el imatinib, mostró efectos antifibróticos terapéuticos superiores, apoyando, por consiguiente, la aplicabilidad terapéutica de los inhibidores de c-ABL para el tratamiento de las enfermedades humanas con inflamación pulmonar. En otro estudio, la exposición de los ratones a hipoxia aumentó la activación de c-ABL, la cual es requerida para la fosforilación de dinamina-2 y la producción de especies de oxígeno reactivo, así como filtración pulmonar (Singleton PA, Pendyala S, Gorshkova IA, Mambetsarev N, Moitra J, Garcia JG, Natarajan V. Dynamin 2 and c-ABL are novel regulators of hyperoxia-mediated NADPH oxidase activation and reactive oxygen species production in caveolin-enriched microdomains of the endothelium. J Biol Chem. 11 de diciembre de 2009;

284(50): 34964-75).

Por consiguiente, estos datos indican que los nuevos inhibidores de c-ABL de la presente invención tienen aplicabilidad terapéutica para el tratamiento de las enfermedades humanas con inflamación pulmonar.

La activación de c-ABL mediante la insulina, por medio de una modificación de la respuesta FAK, puede tener una función importante en la dirección de la señalización mitogénica contra el receptor de insulina metabólico (Genua M, Pandini G, Cassarino MF, Messina RL, Frasca F. c-ABL and insulin receptor signalling. *Vitam Horm.* 2009; 80: 77-105). Los inhibidores de c-ABL, tales como Gleevec® han demostrado que revierten la diabetes tipo 1 en los ratones diabéticos no obesos (Louvet C, Szot GL, Lang J, Lee MR, Martinier N, Bollag G, Zhu S, Weiss A, Bluestone JA. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci EUA.* 2 de diciembre de 2008; 105(48): 18895-900). La mitigación de la diabetes mediante Gleevec® fue imitada mediante la eliminación genética del ARNm de c-ABL mediada por el siARN (Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J.* Febrero de 2007; 21(2): 618-28).

Por consiguiente, los nuevos inhibidores de c-ABL de la presente invención tienen aplicabilidad terapéutica para el tratamiento de diabetes humana.

Un inhibidor de c-ABL de la presente invención se puede utilizar en combinación con uno o más de los tratamientos existentes para las enfermedades anteriores: por ejemplo, un inhibidor de c-ABL de la presente invención se puede utilizar en combinación con Levodopa o con otros medicamentos que contengan L-DOPA, o con un agonista de dopamina para el tratamiento de enfermedad de Parkinson, o en combinación con un inhibidor de colinesterasa, tal como una cápsula o un parche transdérmico de Exelon para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

En la leucemia mielógena crónica (CML), una translocalización cromosómica equilibrada recíproca en las células madre hematopoyéticas (HSCs) produce el gen híbrido de BCR-ABL1. Este último codifica la proteína de fusión oncogénica de BCR-ABL1. Mientras que ABL codifica una quinasa de tirosina de las proteínas estrechamente regulada, la cual tiene una función fundamental en la regulación de la proliferación, adherencia y apoptosis celular, el gen de fusión de BCR-ABL1 se codifica como una quinasa constitutivamente activada. Esta quinasa activada transforma las HSCs para producir un fenotipo que exhibe una proliferación clonal desregulada, una capacidad reducida para adherirse al estroma de la médula ósea, y una respuesta apoptótica reducida a los estímulos mutagénicos, que da como resultado transformaciones progresivamente más malignas. Los granulocitos resultantes fracasan para desarrollarse hasta linfocitos maduros, y se liberan en la circulación, conduciendo a una deficiencia en las células maduras y a un aumento en la susceptibilidad a las infecciones. Se ha demostrado que los inhibidores de BCR-ABL1 competitivos con ATP impiden que la quinasa active las sendas mitogénicas y anti-apoptóticas (por ejemplo, la quinasa PI-3 y STAT5), conduciendo a la muerte de las células del fenotipo BCR-ABL1, y proporcionando de esta manera una terapia efectiva contra la leucemia mieloide crónica (CML). Los compuestos de la invención, como inhibidores de BCR-ABL1, incluyendo los mutantes de la misma, por consiguiente, son en especial apropiados para la terapia de las enfermedades relacionadas con su sobre-expresión, tales como las leucemias ALL o CML.

También se ha demostrado que los compuestos de la invención tienen una actividad anti-tumoral, *in vivo*: La actividad anti-tumoral *in vivo* se prueba, por ejemplo, utilizando líneas celulares leucémicas, tales como Ba/F3-BCR-ABL1, KCL-22, K-562, MEG-01, KYO-1, LAMA-84, KU812, EM-2, CML-T1, BV-173, o ALL-SIL.

Un compuesto de la invención o una composición farmacéutica se puede usar en un método para tratar el cáncer, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o de una composición farmacéutica.

Se puede administrar al sujeto un agente terapéutico adicional.

El agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor de BCR-ABL1 diferente seleccionado a partir de imatinib, nilotinib, dasatinib, dosutinib, radotinib, ponatinib y bafetinib.

Un método para el tratamiento de una condición mediada por BCR-ABL1, puede comprender administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o de una composición farmacéutica.

La BCR-ABL1 puede contener una o más mutaciones (UJane F. Apperley. Parte 1: Mechanism of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncology* 2007; 8: 1018). Los ejemplos de estas mutaciones incluyen V299L, T315I, F317I, F317L, Y253F, Y253H, E255K, E255V, F359C y F359V.

El compuesto puede ser administrado parenteralmente.

El compuesto puede ser administrado intramuscularmente, intravenosamente, subcutáneamente, oralmente, pulmonarmente, intratecalmente, tópicamente o intranasalmente.

El compuesto puede ser administrado sistémicamente.

El paciente puede ser un mamífero.

5 El paciente puede ser un primate.

El paciente puede ser un humano.

Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por ABL1/BCR-ABL1, puede comprender el paso de: administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, como se define en el 10 Resumen de la Invención.

Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por ABL1/BCR-ABL1, el cual comprende el paso de: administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

Composiciones farmacéuticas

15 Se puede proporcionar composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para su administración en una forma sólida o líquida, incluyendo aquéllas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, líquidos (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, por ejemplo, aquéllas dirigidas para absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para su aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, o un parche de liberación controlada o aspersión aplicada a la piel; (4) intravaginalmente, o intra-rectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; (8) nasalmente; (9) pulmonar; o (10) intratecalmente.

20 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se utiliza en la presente, significa la cantidad de un compuesto, material, o una composición, la cual comprende un compuesto de la presente invención, el cual es efectivo para producir algún efecto terapéutico deseado en cuando menos una sub-población de células en un animal, en una proporción razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

25 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de una manera commensurada con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

30 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, auxiliar de manufactura, líquido o sólido (por ejemplo, lubricante, talco, magnesio, calcio o estearato de zinc, o ácido esteárico), o un material encapsulador de solvente, involucrado en la portación o el transporte del compuesto objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, hasta otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente lastimado. Algunos ejemplos de los materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboxi-metil-celulosa de sodio, etil-celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como un aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de azafrán, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soya; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras del pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

Como se estipula anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino, o alquil-amino, y, por consiguiente, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" con respecto a esto, se refiere a las sales de adición de ácido inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de elaboración de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de esta manera durante la purificación subsiguiente. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, 10 laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y lauril-sulfonato, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y colaboradores (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, a partir de los ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen aquéllas derivadas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenil-acético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluen-sulfónico, metan-sulfónico, etan-disulfónico, oxálico, isotiónico, y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos ácidos funcionales y, por consiguiente, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estas instancias se refiere a las sales de adición de base inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar de la misma manera *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de elaboración de la forma de dosificación, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de base incluyen etil-amina, dietil-amina, etilen-diamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y colaboradores, *supra*).

También pueden estar presentes en las composiciones los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como los agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservadores y antioxidantes.

Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxi-anisol butilado (BHA), hidroxi-tolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilen-diamina-tetra-acético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquéllas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar, de una manera conveniente, en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la materia de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped que sea tratado y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación, en términos generales, será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En términos generales, del cien por ciento, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, de preferencia de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado a partir del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelios, por ejemplo, ácidos biliares, y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención.

En ciertas realizaciones, una formulación anteriormente mencionada hace que un compuesto de la presente invención sea oralmente biodisponible.

Los métodos para la preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En

general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con los vehículos líquidos, o con los vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para su administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, pastillas, píldoras, tabletas, grageas (utilizando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución, suspensión o dispersión sólida en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno conteniendo una cantidad previamente determinada de un compuesto de la presente invención, como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención, para su administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos, y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o difosfato de calcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboxi-metil-celulosa, alginatos, gelatina, polivinil-pirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, y tensoactivos, tales como poloxámero y lauril-sulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y tensoactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico, y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada, tales como crospovidona o etil-celulosa. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en las cápsulas de gelatina de cubierta blanda y dura utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxi-metil-celulosa), diluyente inerte, conservador, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada), agente de actividad superficial o de dispersión. Las tabletas moldeadas se pueden hacer mediante el moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos, opcionalmente se pueden marcar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos hemisféricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en las mismas, utilizando, por ejemplo, hidroxi-propil-metil-celulosa en diferentes proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para liberación rápida, por ejemplo, se pueden secar por congelación. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usarse. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, y pueden ser de una composición tal que liberen los ingredientes activos solamente, o preferencialmente, en cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente en una forma retardada. Los ejemplos de las composiciones de empotramiento que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en una forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. En adición al ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en este campo, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol cetílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen-glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuate, de maíz, de germe, de oliva, de ricino, y de ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilen-glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes,

perfumantes, y conservadores.

Las suspensiones, en adición a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, y mezclas de los mismos.

- 5 Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, el cual se puede preparar mediante la mezcla de uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilen-glicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal, y por consiguiente, que se fundan en el recto o en la cavidad vaginal y liberen el compuesto activo.

10 Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan los vehículos que son conocidos en la materia como apropiados.

- 15 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquier conservadores, reguladores del pH, o propelentes que se puedan requerir.

- 20 Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden contener, en adición a un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilen-glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco, y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y aerosoles pueden contener, en adición a un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propelentes acostumbrados, tales como cloro-fluorohidrocarburos, e hidrocarburos insustituidos volátiles, tales como butano y propano.

- 25 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de velocidad, o bien dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o en un gel.

- 30 Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos, los polvos, soluciones, y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se puedan reconstituir hasta soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usarse, las cuales pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.

- 35 Los ejemplos de los vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensoactivos.

- 40 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes de dispersión. Se puede asegurar la prevención de la acción de los microorganismos sobre los presentes compuestos mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, cloro-butanol, ácido sóblico de fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares, en las composiciones. En adición, se puede provocar una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que demoren la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

45 En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable hacer más lenta la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una

- 5 suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tenga una pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De una manera alternativa, se lleva a cabo la absorción demorada de una forma de fármaco parenteralmente administrada mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.
- 10 Las formas de depósito inyectable se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas de los presentes compuestos en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólico. Dependiendo de la proporción del fármaco al polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli-(ortho-ésteres) y poli-(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan mediante el atrape del fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.
- 15 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a seres humanos y animales, se pueden dar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0.1 al 99 % (más preferiblemente, del 10 al 30 %) del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 Las preparaciones de la presente invención se pueden dar oralmente, parenteralmente, tópicamente, o rectalmente. Desde luego, se dan en las formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en tabletas o en la forma de cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, suppositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; administración tópica mediante loción o ungüento; y administración rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración oral.
- 25 Las expresiones "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se utilizan en la presente, significan los modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtracheal, subcutánea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, e intraesternal.
- 30 Las expresiones "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica", y "administrado periféricamente", como se utilizan en la presente, significan la administración de un compuesto, fármaco, u otro material, diferente de hacerlo directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entre al sistema del paciente y, por lo tanto, se someta al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.
- Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y a otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo oralmente, nasalmente, como por ejemplo, mediante un aerosol, rectalmente, intravaginalmente, parenteralmente, intracisternalmente, y tópicamente, mediante polvos, ungüentos o gotas, incluyendo bucalmente y sublingualmente.
- 35 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, los cuales se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en este campo.
- 40 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particulares, sin que sean tóxicos para el paciente.
- 45 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o del éster, sal, o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular empleado, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y la historia médica previa del paciente que se esté tratando, y factores similares bien conocidos en el ámbito médico.
- 50 Un médico o veterinario que tenga una experiencia ordinaria en la materia puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles más bajos que los requeridos, con el objeto de lograr el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Esta dosis efectiva dependerá en general de los factores descritos anteriormente. En términos generales, la dosis oral, intravenosa, intracerebro-ventricular y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilicen para los efectos analgésicos indicados, estarán en el intervalo de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal al día.

5 Si se desea, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a través de todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. La dosificación preferida es una administración al día.

10 Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación (composición) farmacéutica.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular para su administración en cualquier forma conveniente para utilizarse en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros productos farmacéuticos.

15 La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los presentes compuestos, como se describe anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquéllas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, líquidos (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), tabletas, bolos, polvos, gránulos, pastas 20 para su aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o aspersión aplicada a la piel, pulmones, o membranas mucosas; o (4) intravaginalmente o intra-rectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente o bucalmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; u (8) nasalmente.

25 El término "tratamiento" pretende abarcar también la profilaxis, terapia y curación.

El paciente que reciba este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular, los seres humanos, y otros mamíferos, tales como equinos, reses, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

30 La tecnología de microemulsión puede mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipofílicos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen Trimetrina (Dordunoo, S. K. y colaboradores, Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C., y colaboradores, J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona una mejor biodisponibilidad al dirigir preferencialmente la absorción hacia el sistema linfático en lugar del sistema circulatorio, desviándose de esta manera del hígado, y previniendo la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

35 Aunque se contemplan todos los vehículos anfifílicos adecuados, los vehículos actualmente preferidos son en términos generales aquéllos que tengan el estado de generalmente reconocidos como seguros (GRAS), y que puedan tanto solubilizar el compuesto de la presente invención como microemulsionarlo en una etapa posterior cuando la solución entre en contacto con una fase de agua compleja (tal como una encontrada en el tracto gastrointestinal humano). Usualmente, los ingredientes anfifílicos que satisfacen estos requerimientos tienen valores de 40 HLB (balance hidrofílico a lipofílico) de 2 a 20, y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena recta en el intervalo de 6 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos son los glicéridos grasos polietilenglicolizados y los polietilenglicoles.

45 Se contemplan en particular los vehículos anfifílicos comercialmente disponibles, incluyendo la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol, o Lauroglicol (todos elaborados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), mono-oleato de PEG, di-oleato de PEG, mono-laurato y di-laurato de PEG, Lecitina, Polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por un número de compañías en EUA y en todo el mundo).

50 Los polímeros hidrofílicos adecuados para utilizarse en la presente invención son aquéllos que sean fácilmente solubles en agua, que se puedan unir de una manera covalente a un lípido formador de vesículas, y que sea tolerados *in vivo* sin efectos tóxicos (es decir, que sean biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (también denominado como poliláctido), ácido poliglicólico (también denominado como poliglicólido), un copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico, y poli-alcohol vinílico. Los polímeros preferidos son aquéllos que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 o 120 dáltones hasta aproximadamente 5,000 o 10,000 dáltones, y de una manera más preferible de aproximadamente 300 dáltones a aproximadamente 5,000 dáltones. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol que

tiene un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5,000 dáltones, y de una manera más preferible que tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 5,000 dáltones. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 dáltones (PEG(750)). Los polímeros también se pueden definir por el número de monómeros en los mismos; una realización preferida de la presente invención utiliza polímeros de cuando menos aproximadamente 3 monómeros, tales como polímeros de PEG consistentes en tres monómeros (de aproximadamente 150 dáltones).

Otros polímeros hidrofílicos que pueden ser adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen polivinil-pirrolidona, poli-metoxazolina, poli-etil-oxazolina, poli-hidroxi-propil-metacrilamida, poli-metacrilamida, poli-dimetil-acrilamida, y las celulosas derivadas, tales como hidroxi-metil-celulosa o hidroxi-etil-celulosa.

10 Una formulación puede comprender un polímero biocompatible seleccionado a partir del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicolídos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, polí(orto)ésteres, polí(ácido butílico), polí(ácido valérico), poli-(láctido-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, poli-ácidos hialurónicos, poli-ciano-acrilatos, 15 y mezclas o copolímeros de los mismos.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, consistentes en 6, 7, u 8 unidades de glucosa, designadas por las letras griegas alfa, beta, o gamma, respectivamente. No se sabe que existan ciclodextrinas con menos de 6 unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están enlazadas mediante enlaces alfa-1,4-glucosídicos. Como una consecuencia de la conformación de la cadena de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundario (en C-2, C-3), se localizan sobre un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primario en C-6 están situados sobre el otro lado. Como un resultado, las caras externas son hidrofílicas, haciendo que las ciclodextrinas sean solubles en agua. En contraste, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrofóbicas, debido a que están revestidas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5, y por los oxígenos tipo éter. Estas matrices permiten formar complejos con una variedad de compuestos relativamente hidrofóbicos, incluyendo, por ejemplo, compuestos esteroideos, tales como 17.béta-estradiol (ver, por ejemplo, van Uden y colaboradores, *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38:1-3-113 (1994)). La formación de complejo tiene lugar mediante interacciones de Van der Waals, y mediante la formación del enlace de hidrógeno. Para una revisión general de la química de las ciclodextrinas, ver Wenz, Agnew. *Chem. Int. Ed. Engl.*, 33:803-822 (1994).

30 Las propiedades fisicoquímicas de los derivados de ciclodextrina dependen mucho de la clase y del grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua está en el intervalo desde insoluble (por ejemplo, triacetil-beta-ciclodextrina) hasta 147 % soluble (peso/volumen) (G-2-beta-ciclodextrina). En adición, son solubles en muchos solventes orgánicos. Las propiedades de las ciclodextrinas hacen posible controlar la solubilidad de diferentes componentes de la formulación mediante el aumento o la disminución de su solubilidad.

35 Se han descrito numerosas ciclodextrinas y los métodos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I) y colaboradores (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,453,259), y Gramera y colaboradores (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,459,731), describieron las ciclodextrinas electroneutras. Otros derivados incluyen las ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,453,257], las ciclodextrinas reticuladas insolubles (Sohms, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,420,788), y las ciclodextrina con propiedades aniónicas [Parmeter (III), Patente 40 de los Estados Unidos de Norteamérica Número 3,426,011]. Entre los derivados de ciclodextrina con propiedades aniónicas, se han adjuntado a la ciclodextrina progenitora los ácidos carboxílicos, ácidos fosforos, ácidos fosfinos, ácidos fosfónicos, ácidos tiofosfónicos, ácidos tiosulfánicos, y ácidos sulfónicos [ver Parmeter (III), *supra*]. Adicionalmente, los derivados de sulfoalquil-éter-ciclodextrina han sido descritos por Stella y colaboradores (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,134,127).

45 Los liposomas consisten en cuando menos una membrana de bicapa de lípido que encierra a un compartimiento interno acuoso. Los liposomas se pueden caracterizar por el tipo de membrana y por el tamaño. Las vesículas unilamelares pequeñas (SUVs) tienen una sola membrana, y típicamente están en el intervalo de entre 0.02 y 0.05 micras de diámetro; las vesículas unilamelares grandes (LUVs) son típicamente mayores de 0.05 micras. Las vesículas grandes oligolamelares y las vesículas multilamelares tienen múltiples capas de membrana, normalmente 50 concéntricas, y son típicamente mayores de 0.1 micras. Los liposomas con varias membranas no concéntricas, es decir, varias vesículas más pequeñas contenidas dentro de una vesícula más grande, se denominan como vesículas multivesiculares.

55 Una divulgación se refiere a las formulaciones que comprenden liposomas, las cuales contienen un compuesto de la presente invención, en donde la membrana del liposoma se formula para proporcionar a un liposoma una mayor capacidad portadora. De una manera alternativa o en adición, el compuesto de la presente invención puede estar contenido dentro, o adsorbido sobre, la bicapa del liposoma. El compuesto de la presente invención se puede acumular con un tensoactivo de lípido, y puede ser portado dentro del espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana del liposoma se formula para resistir los efectos alteradores del agregado de agente activo-tensoactivo.

La bicapa de lípido de un liposoma contiene lípidos derivados con polietilenglicol (PEG), de tal manera que la cadena de PEG se extiende desde la superficie interna de la bicapa de lípido hacia el espacio interno encapsulado por el liposoma, y se extiende desde el exterior de la bicapa de lípido hasta el medio ambiente circundante.

Los agentes activos contenidos dentro de los liposomas de la presente invención están en una forma solubilizada.

- 5 Los agregados de tensoactivo y agente activo (tales como emulsiones o micelios que contengan al agente activo de interés), se pueden atrapar dentro del espacio interno de los liposomas de acuerdo con la presente invención. Un tensoactivo actúa para dispersar y solubilizar al agente activo, y se puede seleccionar a partir de cualquier tensoactivo alifático, cicloalifático o aromático adecuado, incluyendo, pero no limitándose a, las lisofosfatidil-colinas (LPCs) biocompatibles de diferentes longitudes de cadena (por ejemplo, de aproximadamente 14 átomos de carbono a aproximadamente 20 átomos de carbono). También se pueden utilizar lípidos derivados de polímero, tales como lípidos de PEG, para la formación de los micelios, debido a que actuarán para inhibir la fusión del micelio/membrana, y debido a que la adición de un polímero a las moléculas de tensoactivo reduce la CMC del tensoactivo y ayuda a la formación del micelio. Se prefieren los tensoactivos con CMCs en el intervalo micromolar; se pueden utilizar tensoactivos con CMC más alta para preparar los micelios atrapados dentro de los liposomas de la presente invención; sin embargo, los monómeros del tensoactivo de micelios podrían afectar a la estabilidad de la bicapa del liposoma, y serían un factor en el diseño de un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas de conformidad con la presente invención se pueden preparar mediante cualquiera de una variedad de técnicas conocidas en este campo. Ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,235,871; Solicitud del TCP Publicada Número WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Ámsterdam, 1993.

Por ejemplo, los liposomas se pueden preparar mediante la difusión de un lípido derivado con un polímero hidrofílico en los liposomas preformados, tal como mediante la exposición de los liposomas preformados a los micelios compuestos de polímeros injertados con lípido, en concentraciones de lípido correspondientes al porcentaje molar final del lípido derivado que se desee en el liposoma. También se pueden formar liposomas que contengan un polímero hidrofílico mediante homogeneización, hidratación de campo de lípido, o técnicas de extrusión, como se conocen en este campo.

En una divulgación, los liposomas se preparan para tener tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaños seleccionado. Un método de dimensionamiento efectivo involucra extruir una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tengan un tamaño de poros uniforme seleccionado; el tamaño de poros de la membrana corresponderá aproximadamente con los tamaños más grandes de los liposomas producidos mediante la extrusión a través de esa membrana. Ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,737,323 (12 de abril de 1988).

Las características de liberación de una formulación de la presente invención dependen del material encapsulante, de la concentración del fármaco encapsulado, y de la presencia de modificadores de liberación. Por ejemplo, la liberación se puede manipular para ser dependiente del pH, por ejemplo utilizando un recubrimiento sensible al pH que se libere solamente en un bajo pH, como en el estómago, o en un pH más alto, como en el intestino. Se puede utilizar un recubrimiento entérico para evitar que ocurra la liberación hasta después de pasar a través del estómago.

Se pueden utilizar múltiples recubrimientos o mezclas de cianamida encapsulada en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguida por una liberación posterior en el intestino. La liberación también se puede manipular mediante la inclusión de sales o agentes formadores de poros, los cuales pueden aumentar la absorción de agua o la liberación del fármaco mediante difusión desde la cápsula. También se pueden utilizar excipientes que modifiquen la solubilidad del fármaco para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que mejoren la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Se pueden agregar al fármaco, se pueden agregar como una fase separada (es decir, como particulados), o se pueden co-disolver en la fase polimérica dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debe ser de entre el 0.1 y el 30 % (peso/peso de polímero). Los tipos de mejoradores de la degradación incluyen las sales inorgánicas, tales como sulfato de amonio y cloruro de amonio, los ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico, y ácido ascórbico; las bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de zinc, e hidróxido de zinc; y las bases orgánicas, tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina; y los tensoactivos, tales como Tween® y Pluronic®. Los agentes formadores de poros que agregan microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua tales como sales inorgánicas y azúcares), se agregan como particulados. El intervalo debe estar entre el 1 y el 30 % (peso/peso de polímero).

55 La absorción también se puede manipular mediante la alteración del tiempo de residencia de las partículas en el intestino. Esto se puede lograr, por ejemplo, recubriendo la partícula con, o seleccionando como el material encapsulante, un polímero adhesivo mucoso. Los ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilo libres, tales como quitosano, celulosas, y en especial poliacrilatos (como se utilizan en la presente, los poliacrilatos se refieren a los polímeros que incluyen grupos acrilato y grupos acrilato modificados, tales como ciano-

acrilatos y metacrilatos).

Combinaciones farmacéuticas

La invención en especial se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I (o de una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de la fórmula I) en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas en la presente; en donde la respuesta al tratamiento es benéfica como se demuestra, por ejemplo, by la eliminación parcial o completa de uno o más de los síntomas de la enfermedad hasta completar la curación o remisión.

La leucemia linfocítica aguda (ALL) positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+) cuenta por el 15 al 30 % de la leucemia linfocítica aguda (ALL) de adultos y por hasta el 5 % de la leucemia linfocítica aguda (ALL) pediátrica (Faderl S, Garcia-MAnero gramos, Thomas D y colaboradores, Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002; 6: 142-160). La Ph+ ALL pediátrica se caracteriza por una edad mayor (media de 9 a 10 años contra aproximadamente 4 años para todos los pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL)), y por conteos de glóbulos blancos sanguíneos (WBC) más altos en el diagnóstico. Tanto en los adultos como en los niños, la Ph+ ALL se caracteriza por una translocalización recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (t(9;22)(q34;q11)) que da como resultado la fusión del gen *BCR* sobre el cromosoma 22 con las secuencias del gen *ABL* translocalizadas desde el cromosoma 9, lo cual da como resultado la expresión de la proteína de BCR-ABL1. Existen 2 variantes primarias de BCR-ABL1, p190BCR-ABL1, detectable en aproximadamente el 85 % de los pacientes con Ph+ ALL, y p210 BCR-ABL1, típica de la leucemia mieloide crónica (CML), identificada en aproximadamente el 15 % de los pacientes con Ph+ ALL (Dombret H, Galbert J, Boiron J y colaboradores, Outcome of Treatment in Adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - Results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood 2002; 100:2 357-2366; Faderl S, Garcia-MAnero G, Thomas D y colaboradores, Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia- Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002; 6: 142-160).

El tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (ALL), se basa en la clasificación de riesgo de cada paciente, con un tratamiento cada vez más intenso para los pacientes que estén en un riesgo más alto de tener recurrencia; esta estrategia maximiza los índices de remisión mientras que limita las toxicidades innecesarias. El progreso ha sido creciente, desde la introducción de la quimioterapia de combinación y el tratamiento para la leucemia del sistema nervioso central pre-sintomática, hasta los regímenes de tratamiento intensos más nuevos para los pacientes con un alto riesgo de recurrencia (C. H. Pui y W. E. Evans. Acute Lymphoblastic Leukemia New Engl J Med 1998;339:605-615). Antes del desarrollo del imatinib, los pacientes con Ph+ ALL se trataban con quimioterapia intensa seguida por trasplante de células madre hematopoiéticas (HSCT), idealmente con un donador relacionado coincidente, debido a que esto demostró que daba como resultado una mejor EFS contra cualquier trasplante de células madre hematopoiéticas (HSCT) con otros donadores o la quimioterapia sola. Sobre todo, y en contraste con la mayoría de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda (ALL), los pacientes con Ph+ ALL han tenido un pronóstico fatal con bajos índices de sobrevida sin recaídas (EFS) (Arico M, Valsecchi M G, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, Gaynon P, Silverman L, Janka-Schaub G, Kamps W y colaboradores, New Engl J Med 2000; 342: 998-1006).

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar en combinación con otros compuestos antineoplásicos. Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de reductasa de ribonucleótido, inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de desacetilasa de histona; inhibidores de mTOR, tales como RAD001; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen una actividad de quinasa de proteína o de lípido, inhibidores de amino-peptidasa de metionina; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas, tales como FLUDARABINA; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la quinasa C de proteína (PKC), tales como midostaurina; inhibidores de HSP90, tales como 17-AAG (17-alil-amino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetil-amino-etil-amino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics, HSP990 y AUY922; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de proteína de huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K, tales como BEZ235, BKM120 o BYL719; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array PioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, Aglutinantes EDG, compuestos contra la leucemia, inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina, anticuerpos anti-proliferativos, u otros compuestos quimioterapéuticos. Además, de una manera alternativa o en adición, se pueden utilizar en combinación con radiación ionizante.

El término "inhibidores de reductasa de ribonucleótido" se refiere a los análogos de nucleósidos de pirimidina o purina incluyendo, pero no limitándose a, fludarabina y/o citosina-arabinosida (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluoro-uracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (en especial en combinación con ara-C contra ALL), clofarabina, nelarabina (un profármaco de la 9-β-arabino-furanosil-guanina, ara-G), pentostatina, hidroxiurea o los derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona (Nandy y colaboradores, Acta Oncologica 1994; 33: 953-961).

El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (Compuesto A1 de la Publicación Internacional Número WO99/ 17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorrubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX), daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y nemorrbucina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida, y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirrubicina se puede administrar, en la forma como se comercia, bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

El término "compuesto activo en microtúbulos" se refiere a los compuestos estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colquicina, y epotilonas y los derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en las Patentes Números WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

El término "compuesto alquilante", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CICLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

El término "inhibidores de desacetilasa de histona" o "inhibidores de HDAC" se refiere a los compuestos que inhiben la desacetilasa de histona y que poseen una actividad anti-proliferativa. Esto incluye a los compuestos tales como LDH589 que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/22577, en especial la N-hidroxi-3-[4-[[2-hidroxi-etyl][2-(1H-indol-3-il)-etyl]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, la N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etyl]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además incluye en especial al ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA).

El término "anti-metabolito anti-neoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR.

El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cisplatina, cisplatinio y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de quinasa de proteína o de lípido"; o una "actividad de fosfatasa de proteína o de lípido", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de quinasa de tirosina de las proteínas y/o de quinasa de serina y/o treonina, o los inhibidores de quinasa de lípido, por ejemplo:

a) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia ABL1, sus productos de fusión genética (por ejemplo, quinasa BCR-ABL1), y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia ABL1 y sus productos de fusión genética, por ejemplo, imatinib,

nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, PD180970, AG957, NSC 680410 y PD173955;

b) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la quinasa C de proteína (PKC), y la familia de quinasas de serina/treonina Raf, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y Ras/MAPK, y/o los miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados

5 de estaurosporina que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; IImofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);

10 El término "inhibidores de mTOR" se refiere a los compuestos que inhiben al objetivo de mamífero de rapamicina (mTOR), y que poseen una actividad anti-proliferativa, tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente, se refiere a una linfocina o interferones, por ejemplo, interferón y.

15 El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de farnesil-transferasa", por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

20 El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

El término "inhibidor de amino-peptidasa de metionina", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

25 El término "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade^{MR}) y MLN 341.

30 El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o los anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino,17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de desacetilasa de histona. Los inhibidores de HSP90 de ejemplo son HSP990 y AUY922.

35 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I), se pueden utilizar en combinación con terapias para leucemia convencionales, en especial en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda (AML). En particular, los compuestos de la fórmula (I), se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, los inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda (AML), tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.

40 Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de la desacetilasa de histona (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA), inhiben la actividad de las enzimas conocidas como desacetilasas de histona. Los inhibidores de desacetilasa de histona específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricostatina A, y los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,552,065, en particular, la *N*-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etyl]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y la *N*-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etyl)-{2-(1*H*-indol-3-il)-etyl]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en especial la sal de lactato.

45 Los planteamientos que dañan las células tumorales se refieren a los planteamientos tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante", referido anteriormente y más adelante en la presente, significa la radiación ionizante que se presenta como rayos electromagnéticos (tales como rayos-X y rayos gamma), o bien como partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no limitándose a, terapia de radiación, y se conoce en este campo. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en *Principles and Practice of*

Oncology, Devita y colaboradores, Editores, 4a. Edición, Volumen 1, páginas 248-275 (1993).

El término "inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,461,076.

5 "Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, los compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, de preferencia linfocinas o interferones; oligonucleótidos anti-sentido o derivados de los oligonucleótidos; shARN o siARN; o compuestos diversos, o los compuestos con un mecanismo de acción diferente o desconocido.

10 La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

Ninguna de las citas de referencias hechas dentro de la presente descripción debe entenderse como una admisión de que las referencias citadas sean técnica anterior que pudiera afectar negativamente a la patentabilidad de la presente invención.

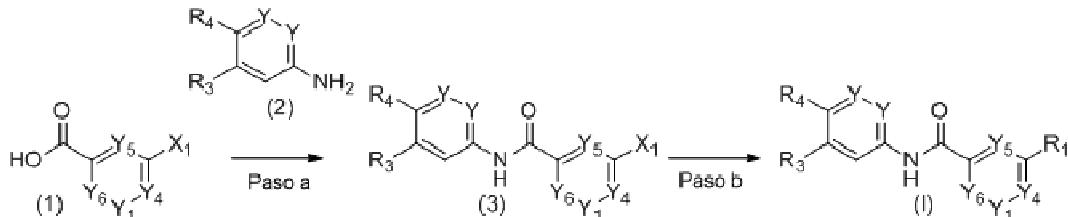
15 Procesos para la elaboración de los compuestos de la invención

La presente divulgación también incluye procesos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger a los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

25 Cuando se dan temperaturas anteriormente en la presente o más adelante en la presente, se debe agregar "aproximadamente", debido a que son tolerables las desviaciones menores de los valores numéricos dados, por ejemplo, las variaciones de +10 %. Todas las reacciones pueden tener lugar en la presencia de uno o más diluyentes y/o solventes. Los materiales de partida se pueden utilizar en cantidades equimolares; de una manera alternativa, un compuesto se puede utilizar en exceso, por ejemplo, para funcionar como un solvente o para cambiar el equilibrio o, en términos generales para acelerar las velocidades de reacción. Se pueden agregar auxiliares de reacción, tales como ácidos, bases o catalizadores en las cantidades adecuadas, como se conocen en el campo, requeridas por una reacción y en línea con los procedimientos generalmente conocidos.

30 Los compuestos de la fórmula (I), se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción I:

Esquema de reacción I:



en donde Y, Y₁, Y₄, Y₅, Y₆, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I), en la Resumen de la Invención, y X₁ es un halógeno, en particular cloro, bromo o yodo.

35 Paso a: Un compuesto de la fórmula (3), mediante la reacción del cloruro de ácido a partir de un compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), o similares), y una base orgánica (por ejemplo, di-isopropil-etyl-amina, o similares). La reacción tiene lugar de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.

40 El cloruro del ácido de un compuesto de la fórmula (1), se puede preparar con un agente clorador (por ejemplo, cloruro de tionilo, o cloruro de oxalilo, o similares), en la presencia de un catalizador (por ejemplo, dimetil-formamida,

o similares), y un solvente adecuado (por ejemplo, tolueno, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente la temperatura ambiente o mediante calentamiento a aproximadamente 85°C, y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.

O de una manera alternativa: Un compuesto de la fórmula (3), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (1) con un compuesto de la fórmula (2), en la presencia de un reactivo de acoplamiento (tal como clorhidrato de 1-etyl-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida e hidroxi-benzotriazol, o hexafluoro-fosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetra-metil-aminio, o similares), una base adecuada (tal como N-metil-morfolina, di-isopropil-etil-amina, o similares), y un solvente adecuado (tal como dicloro-metano (DCM), dimetil-formamida, tetrahidrofurano (THF), o similares). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente, y puede tomar hasta aproximadamente 12 horas para completarse.

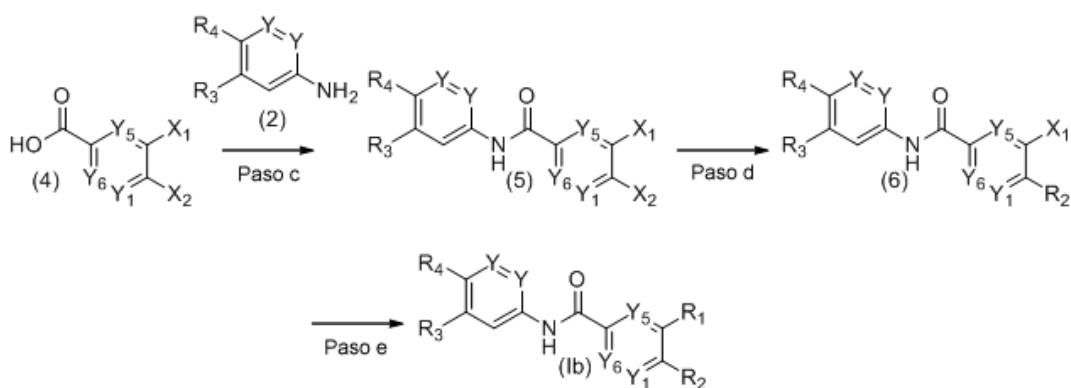
Paso b: Un compuesto de la fórmula (I), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (3), siendo X₁ un halógeno, de preferencia cloro, bromo o yodo, con R₁-Z₁, en donde R₁ es como se define en la presente, Z₁ que es de preferencia un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, dimetoxi-etano, o una mezcla de dimetoxi-etano y agua, o similares), una base inorgánica adecuada (por ejemplo, carbonato de sodio, o similares), y un catalizador de paladio (por ejemplo, dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II), o complejo de dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno-paladio(II) - dicloro-metano, o tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), o similares), y opcionalmente un cosolvente (por ejemplo, etanol, o similares). La reacción tiene lugar de aproximadamente 80°C a aproximadamente 130°C, y puede tomar de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 18 horas para completarse.

O de una manera alternativa, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (3), siendo X₁ un halógeno, de preferencia yodo, con un imidazol, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo (DMSO), o similares), una base inorgánica adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, o similares), y un catalizador (por ejemplo, una combinación de yoduro de cobre y L-prolina, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 90°C, y puede tomar de aproximadamente 2 a 3 días para completarse.

O de una manera alternativa, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (3), siendo X₁ un protón, con tiazol, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, dimetil-acetamida, o similares), una base inorgánica adecuada (por ejemplo, acetato de potasio, o similares), y un catalizador de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 130°C, y puede tomar de aproximadamente 2 a 3 días para completarse.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde Y₄ es CR₂, se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción II:

Esquema de Reacción II:



en donde Y, Y₁, Y₅, Y₆, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I), en la Resumen de la Invención, y X₁ y X₂ representan átomos de halógeno, X₁ se puede seleccionar a partir de cloro, bromo, o yodo, y X₂ se puede seleccionar a partir de cloro o flúor.

Paso c: Un compuesto de la fórmula (5), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (4) con un compuesto de la fórmula (2), utilizando el cloruro del ácido del compuesto de la fórmula (4) en analogía al Paso a.

Paso d: Un compuesto de la fórmula (6), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (5), en donde X_2 es de preferencia cloro, con un reactivo de borano (2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, trimetil-boroxina, o similares), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, dioxano, tolueno- etanol, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio o de sodio, o similares), y un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 80°C, y puede tomar hasta 2 horas para completarse.

O de una manera alternativa, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con $R_2\text{-CN}$, en donde R_2 es como se define en la Resumen de la Invención (por ejemplo, isobutironitrilo, tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo, ciclobutan-carbonitrilo, o similares), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), o similares), y una base (por ejemplo, bis-(trimetil-silíl)-amida de potasio, o similares). La reacción tiene lugar desde aproximadamente -70°C hasta la temperatura ambiente, y puede tomar hasta 18 horas para completarse.

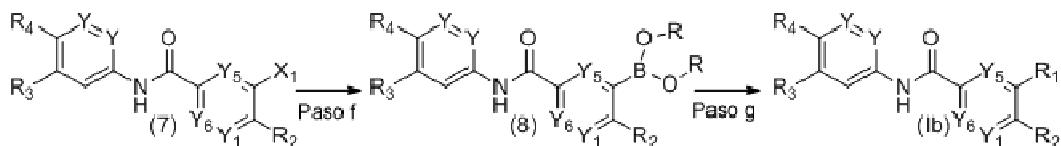
O de una manera alternativa, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con $R_7\text{-OH}$, en donde $R_7\text{-O}$ representa R_2 , como se define en la Resumen de la Invención, en donde R_2 se enlaza al átomo de carbono del anillo por medio de un átomo de oxígeno, con un alcóxido (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, o similares), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 80°C, y puede tomar hasta 2 horas para completarse.

O de una manera alternativa, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con $R_7\text{-OH}$, en donde $R_7\text{-O}$ representa R_2 , como se define en la Resumen de la Invención, en donde R_2 se enlaza al átomo de carbono del anillo por medio de un átomo de oxígeno, con un alcohol (por ejemplo, 2-metoxi-etanol, etano-1,2-diol, o similares), en la presencia de una base inorgánica (carbonato de potasio, o similares), y un solvente adecuado (por ejemplo, dimetil-formamida, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 50-110°C, y puede tomar hasta 4 a 18 horas para completarse.

Paso e: Un compuesto de la fórmula (Ib), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (7), siendo X_1 un halógeno, de preferencia cloro, bromo o yodo, con $R_1\text{-Z}_1$, en donde R_1 es como se define en la presente, siendo Z_1 de preferencia un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en analogía al Paso b.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde Y_4 es CR_2 , se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción III:

Esquema de Reacción III:



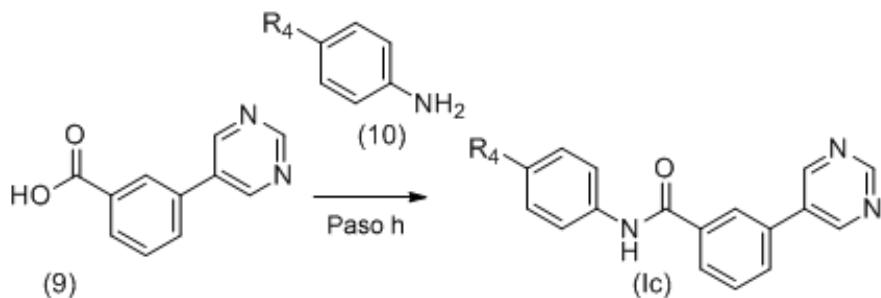
30 en donde Y , Y_1 , Y_5 , Y_6 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I), en la Resumen de la Invención, y X_1 y X_2 representan átomos de halógeno, X_1 se puede seleccionar a partir de cloro, bromo, o yodo, y X_2 se puede seleccionar a partir de cloro o flúor.

Paso f: Un compuesto de la fórmula (8), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (7), siendo X_1 de preferencia yodo, con una solución de un cloruro de alquil-magnesio - cloruro de litio complex (por ejemplo, complejo de cloruro de isopropil-magnesio - cloruro de litio 1 M en tetrahidrofurano (THF), o similares), y subsiguientemente con un borato de alquilo (por ejemplo, borato de trimetilo, o similares), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), o similares); la reacción tiene lugar desde aproximadamente -15°C hasta la temperatura ambiente, y puede tomar hasta una hora para completarse.

40 Paso g: Un compuesto de la fórmula (Ib), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (8) con $R_1\text{-X}_3$, siendo X_3 de preferencia bromo, en donde R_1 es como se define en la presente, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, dimetoxi-etano, o similares), (reacción de Suzuki) en analogía al Paso b.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde Y , Y_1 , Y_4 , Y_5 , Y_6 son CH , R_3 es un protón, y R_1 es pirimidin-5-ilo, se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción IV:

Esquema de Reacción IV:

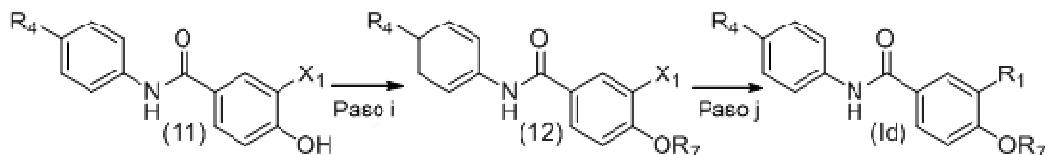


en donde R_4 es como se define para la fórmula (I), en la Resumen de la Invención.

Paso h: Un compuesto de la fórmula (Ic), se puede preparar mediante la reacción del cloruro de ácido de un compuesto de la fórmula (9) con un compuesto de la fórmula (10), en analogía al Paso a.

- 5 Los compuestos de la fórmula (I), en donde Y, Y_1, Y_5, Y_6 son CH, R_3 es un protón, e Y_4 es COR_7 , se pueden preparar procediendo como en el siguiente esquema de reacción V:

Esquema de Reacción V:

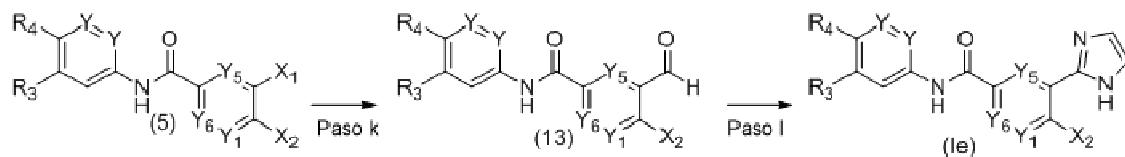


- 10 en donde: R_4 es como se define en la Resumen de la Invención; OR_7 representa R_2 , como se define en la Resumen de la Invención, en donde R_2 se enlaza al átomo de carbono del anillo por medio de un átomo de oxígeno; y X_1 es un halógeno, en particular bromo.

- 15 Paso i: Un compuesto de la fórmula (12), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (11) con X_3-R_7 , en donde R_7 es como se define en la presente, siendo X_3 de preferencia cloro o bromo, en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, acetona, o similares), y una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio, o similares). La reacción tiene lugar de aproximadamente 70°C a aproximadamente 80°C, y puede tomar hasta aproximadamente 16 horas para completarse.

Paso j: Un compuesto de la fórmula (Id), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (12), siendo X_1 bromo, con R_1-Z_1 , en donde R_1 es como se define en la presente, siendo Z_1 de preferencia un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en analogía al Paso b.

- 20 Esquema de reacción VI:

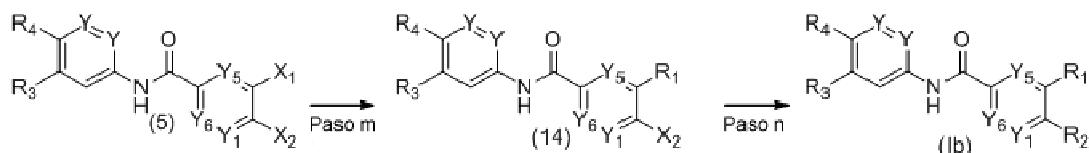


en donde $Y, Y_1, Y_5, Y_6, R_1, R_2, R_3$ y R_4 son como se definen para la fórmula (I), en la Resumen de la Invención, y X_1 y X_2 representan átomos de halógeno, X_1 se puede seleccionar a partir de cloro, bromo, o yodo, y X_2 se puede seleccionar a partir de cloro o flúor.

5 Paso k: Un compuesto de la fórmula (13), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (5) con reactivo de Grignard (por ejemplo, cloruro de isopropil-magnesio, o similares), en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), o similares), seguido por la adición de dimetil-formamida. La reacción tiene lugar de aproximadamente -85°C a -40°C y hasta aproximadamente la temperatura ambiente, y puede tomar hasta aproximadamente 3 horas para completarse.

Paso l: Un compuesto de la fórmula (le), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (16) con gioxal y amoniaco en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, agua / metanol, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 80°C, y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.

Esquema de Reacción VII:



10

en donde Y, Y₁, Y₅, Y₆, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I), en la Resumen de la Invención, y X₁ y X₂ representan átomos de halógeno, X₁ se puede seleccionar a partir de bromo, o yodo, y X₂ se puede seleccionar a partir de cloro o flúor.

15 15 Paso m: Un compuesto de la fórmula (14), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (5), con R₁-Z₁, en donde R₁ es como se define en la presente, Z₁ que es de preferencia un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en analogía al Paso b.

20 20 Paso n: Un compuesto de la fórmula (Ib), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (14) con R₇-OH, en donde R₇-O representa R₂, como se define en la Resumen de la Invención, en donde R₂ se enlaza al átomo de carbono del anillo por medio de un átomo de oxígeno, con un alcohol (por ejemplo, tetrahidro-2H-piran-4-ol, o similares), en la presencia de una base inorgánica (carbonato de potasio, o similares), y un solvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 110-130°C, y puede tomar hasta 26 horas para completarse.

Los ejemplos detallados de la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), se pueden encontrar en los Ejemplos que se encuentran más adelante.

25 25 Procesos adicionales para la elaboración de los compuestos de la invención

Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención mediante la reacción de la forma del ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

35 35 Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden modificar adjuntando las funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Las modificaciones de esta clase se conocen en la técnica, e incluyen aquéllas que aumentan la penetración en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central, testículos), aumentan la biodisponibilidad, aumentan la solubilidad para permitir la administración parenteral (por ejemplo, inyección, infusión), alteran el metabolismo y/o alteran la velocidad de secreción. Los ejemplos de este tipo de modificaciones incluyen, pero no se limitan a, esterificación, por ejemplo, con polietilenglicoles, derivación con pivaloiloxilo o sustituyentes de ácidos grasos, conversión hasta carbamatos, hidroxilación de los anillos aromáticos, y sustitución de heteroátomos en anillos aromáticos. Siempre que se mencionen los compuestos de la fórmula (I) y/o los N-óxidos, tautómeros y/o las sales de los mismos (de preferencia farmacéuticamente aceptables), esto comprende las fórmulas modificadas, mientras que, de preferencia, se refieren a las moléculas de la fórmula (I), sus N-óxidos, sus tautómeros y/o sus sales.

40 40 De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o intermedios. En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos de la fórmula (I) en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos o un compuesto de la fórmula (I) anteriormente en la presente y posteriormente en la presente, se

debe entender para referirse al compuesto en forma libre y/o también a una o más sales de los mismos, como sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, por ejemplo, hidratos.

- Las sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula (I), con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaíco, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxi-maleico, ácido metilmaleico, ácido ciclo-hexan-carboxílico, ácido adamantan-carboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido ftálico, ácido fenil-acético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 4-toluen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido 2- o 3-metil-bencen-sulfónico, ácido metil-sulfúrico, ácido etil-sulfúrico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico. Las sales usualmente se pueden convertir hasta los compuestos libres, por ejemplo, mediante el tratamiento con compuestos básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.
- Para los propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas) y, por consiguiente, éstas son las preferidas.
- Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir hasta la base libre correspondiente mediante el tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención, en una forma de sal de adición de base se puede convertir hasta el ácido libre correspondiente mediante el tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).
- Los compuestos de la invención, en una forma no oxidada, se pueden preparar a partir de los N-óxidos de los compuestos de la invención, mediante el tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares), en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0°C a 80°C.
- Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en la materia (por ejemplo, para mayores detalles, véase Saulnier y colaboradores, (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Volumen 4, página 1985).
- Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos por aquéllos de una experiencia ordinaria en este campo. Si se protegen o se necesita proteger uno o más grupos funcionales diferentes, por ejemplo, carboxilo, hidroxilo, amino, sulfhidrilo o similares, en un material de partida como se describe en la presente, o en cualquier otro precursor, debido a que no deban tomar parte en la reacción o no deban alterar la reacción, éstos son los grupos que se utilizan usualmente en la síntesis de los compuestos peptídicos, y también decefalosporinas y penicilinas, así como de los derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores son los grupos que ya no están presentes en los compuestos finales una vez que se remueven, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes no son grupos protectores en el sentido utilizado en la presente, los cuales son grupos que se agregan a un material de partida o en una etapa intermedia, y se remueven para obtener un compuesto final. También en el caso de las conversiones de un compuesto de la fórmula (I), en un compuesto diferente de la fórmula (I), se pueden introducir y remover los grupos protectores, si esto es útil o se requiere. Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante acetólisis, protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo, bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y más adelante.

La protección de estos grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos, y sus reacciones de remoción se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W.

McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*), Houben Weyl, 4^a Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

5 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, péptidos, proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

10 Los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar, o formar, durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos, tales como dioxina, tetrahidrofurano (THF) o metanol.

15 Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisómicos, se separan los diaestereómeros, y se recuperan los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas 20 diferencias. Por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereómeros individuales por medio de cristalización fraccionaria, cromatografía, distribución de solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto de partida, o bien en un compuesto de la fórmula (I) mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo, mediante la formación de sal con un ácido quiral puro en enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo, mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

25 30 En resumen, los compuestos de la fórmula (I), se pueden hacer mediante un proceso que involucra:

- (a) aquéllos de los esquemas de reacción I-V; y
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención, en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención hasta una forma no de sal;
- (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención hasta un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención hasta su forma no oxidada;
- (f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) opcionalmente convertir un compuesto no derivado de la invención hasta un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (h) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención hasta su forma no derivada.

40 45 Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos posteriormente en la presente.

Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden emplear similarmente otros métodos bien conocidos.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance. En los Ejemplos proporcionados, las temperaturas se dan en grados Celsius. A menos que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. Además, si no se indica de otra manera, las condiciones de la HPLC analítica son como sigue:

5 Condición 1: UPLC-MS, columna Acquity BEH C18, 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros, horno a 40°C, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0.1 %, y B = MeCN + ácido fórmico al 0.1 %, gradiente del 20 % al 100 % de B en 4.3 minutos, flujo: 0.7 mililitros/minuto, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

10 Condición 2: UPLC-MS, columna Acquity HSS T3, 1.8 micras, 2.1 x 50 milímetros, horno a 50°C, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, y B = MeCN + ácido fórmico al 0.04 %, gradiente del 2 % al 98 % de B en 1.40 minutos, entonces 98 % de B durante 0.75 minutos, flujo: 1.2 mililitros/minuto, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

15 Condición 3: HPLC, columna Cromolith® Performance, RP-18e, 100 x 4.6 milímetros + precolumna de 5 x 4.6 milímetros a temperatura ambiente, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0.1 %, y B = MeCN + ácido fórmico al 0.1 %, gradiente del 2 % al 100 % de B en 8 minutos, entonces 100 % de B durante 2 minutos, flujo: 2.0 mililitros/minuto, detección UV/VIS (DAD).

Condición 4: LC-MS, columna Ascentis® Express C18, 2.7 micras, 2.1 x 30 milímetros, horno a 50°C, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %, y B = MeCN + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.04 %, gradiente del 2 % al 98 % de B en 1.40 minutos, entonces 98 % de B durante 0.75 minutos, flujo: 1.2 mililitros/minuto, detección UV/VIS (DAD), ESI (+).

20 Condición 5: LC-MS, columna Ascentis® Express C18, 2.7 micras, 2.1 x 30 milímetros, horno a 50°C, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0.05 % + acetato de amonio 3.75 mM, y B = MeCN + ácido fórmico al 0.04 %, gradiente del 2 % al 98 % de B en 1.40 minutos, entonces 98 % de B durante 0.75 minutos, flujo: 1.0 mililitro/minuto, detección UV/VIS (DAD), ESI (+).

25 Condición 6: UPLC-MS, columna Acquity UPLC BEH Fenilo, 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros, horno a 45°C, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % y B = MeCN, gradiente del 2 % al 95 % de B en 2.80 minutos, entonces 95 % de B durante 0.50 minutos, flujo: 0.8 mililitros/minuto, detección UV/VIS (DAD), ESI (+).

Condición 7: Condición similar a la condición 2, horno a 60°C en lugar de 50°C.

Además, si no se indica de otra manera, las condiciones de la HPLC de preparación son como sigue:

30 Condición 8: HPLC de preparación, SunFire^{MR} dc18, 30 x 100 milímetros, 5 micras; velocidad de flujo: 30 mililitros/minuto; fase móvil: A = agua + ácido fórmico al 0.1 %; B = MeCN; gradiente variable, desde el porcentaje inicial de B hasta el porcentaje final de B, y tiempo de ejecución como se especifica en los Ejemplos.

35 La SFC aquiral de preparación se hace utilizando el siguiente sistema: Waters SFC THAR100; velocidad de flujo de 100 mililitros/minuto; fase móvil: A = CO₂ super-crítico; B = MeOH; gradiente variable, tiempo de ejecución desde el porcentaje inicial de B hasta el porcentaje final de B, y columnas como se especifican en los Ejemplos. Detalles para las columnas:

Columna 2-EP: columna de 2-etil-piridina (250 x 30 milímetros, 5 micras, 60 Å), Princeton.

Columna 4-EP: columna de 4-etil-piridina (250 x 30 milímetros, 5 micras, 60 Å), Princeton.

Columna DEAP: columna de dietil-amino (250 x 30 milímetros, 5 micras, 60 Å), Princeton

Columna NH₂: columna de amino Reprosil 70 NH₂ (250 x 30 milímetros, 5 micras), Dr Maisch.

40 Columna Diol: columna de diol (250 x 30 milímetros, 5 micras, 60 Å), Princeton.

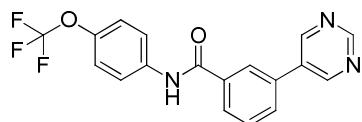
Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz o de 600 MHz, como se indica. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br. s, singulete amplia), y número de protones.

45 En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas: aq (acuoso); DAD (detector de arreglo de diodos); DCM (dcloro-metano); DIPEA (di-isopropil-etil-amina); DMF (N,N-dimetil-formamida); DCE (1,2-dicloro-etano); DME (dimetoxi-etano); DMSO (sulfóxido de dimetilo); dppf (1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno); eq. (equivalentes); ESI

(ionización por electroaspersión); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); Et₂O (diethyl-éter); h (hora); HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento); HV (alto vacío); iPrOH (isopropanol); iPr₂O (di-isopropil-éter); LC (cromatografía de líquidos); M (molar); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); min (minutos); mL (mililitros); MP (macroporoso); MPLC (cromatografía de líquidos a presión media); MS (espectrometría de masas); MW (microondas); n-BuLi (n-butil-litio); NMP (N-metil-pirrolidinona); RMN (resonancia magnética nuclear); PL (poliestireno); PPh₃ (trifenil-fosfina); RM (mezcla de reacción); RT (temperatura ambiente); sat. (saturado); seg (segundos); SFC (cromatografía de fluidos supercríticos); Si-Tiol (gel de sílice modificado por 3-mercaptopropilo); SPE (extracción en fase sólida); TBME (metil-terbutil-éter (MTBE)); TFA (ácido trifluoro-acético); TEA (triethyl-amina); THF (tetrahidrofurano); t_R (tiempo de retención); UPLC (cromatografía de líquidos de ultra-alto rendimiento), y UV (Ultravioleta).

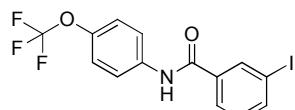
Ejemplo 1

3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Una mezcla de 3-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1, 550 miligramos, 1.351 milímoles), ácido pirimidin-5-il-borónico (418 miligramos, 3.38 milímoles), Na₂CO₃ (716 miligramos, 6.75 milímoles), DME (6304 microlitros), agua (1801 microlitros), y EtOH (901 microlitros), se agitó a 80°C durante 1 hora. Se agregó tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), y la mezcla se trató con Si-Tiol (938 miligramos, 1.351 milímoles), se agitó durante 2 horas, y se filtró a través de Florisil®. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Biotage, 25 gramos, ciclohexano/EtOAc, del 20 % al 75 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 360.0 [M+H]⁺, m/z = 358.1 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (m, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.72 (t, 1 H) 7.91 (m, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.98 - 8.11 (m, 2 H) 8.36 (br. s, br. s, 1 H) 9.19 - 9.31 (m, 3 H) 10.52 (br. s, br. s, 1 H).

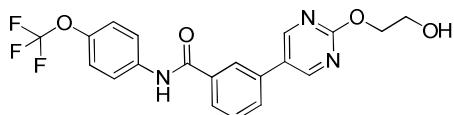
Etapa 1.1 3-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Se agregó DIPEA (6.34 mililitros, 36.3 milímoles), a una solución de ácido 3-yodo-benzoico (3 gramos, 12.1 milímoles), y hexafluoro-fosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetra-metil-aminio (HCTU, 5.50 gramos, 13.31 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros), y MeCN (5 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó entonces 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (2.435 mililitros, 18.14 milímoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con HCl acuoso (50 mililitros de 1 M), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME)/EtOAc (9:1). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1M, Na₂CO₃ acuoso saturado (50 mililitros), agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en agua, se filtró, y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color púrpura. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 3.23 minutos, m/z = 407.8-409.8 [M+H]⁺, m/z = 405.9-406.9 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 2 H) 7.94 - 8.00 (m, 2 H) 8.30 (t, J = 1.7 Hz, 1 H) 10.50 (s, 1 H).

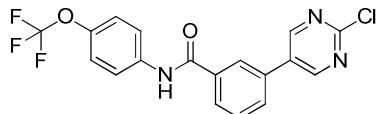
Ejemplo 2

3-(2-(2-hidroxi-etoxy)-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



A una suspensión de NaH al 60 % en aceite (12.19 miligramos, 0.508 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 microlitros), se le agregó etilenglicol (21.24 microlitros, 0.381 milimoles). Se agregó entonces una solución de 3-(2-cloro-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 2.1, 50 mili-gramos, 0.127 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2.5 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó etilenglicol adicional (200 microlitros, 3.59 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se apagó con HCOOH y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mililitros), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME)/ EtOAc (1:1). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 4 gramos, DCM/MeOH + NH₄OH al 1 %, del 1 % al 12 % de metanol (MeOH) + NH₄OH al 1 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) *t*_R = 2.44 minutos, m/z = 420.1 [M+H]⁺, m/z = 418.1 [M-H]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.76 (dd, 2 H) 4.40 (t, 2 H) 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1 H) 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 9.04 (s, 2 H) 10.48 (s, 1 H).

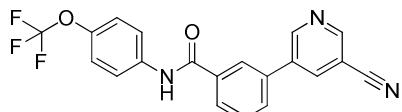
Etapa 2.1 3-(2-chloro-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 13 utilizando 3-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1), y ácido 2-cloro-pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. UPLC-MS (Condición 1) *t*_R = 2.93 minutos, m/z = 394.0 [M+H]⁺, m/z = 392.0 [M-H]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1 H) 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.00 - 8.09 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.24 (s, 2 H) 10.52 (s, 1 H).

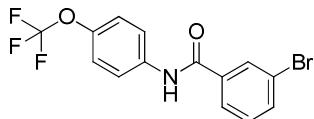
Ejemplo 3

3-(5-ciano-piridin-3-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Se agregaron 3-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 3.1, 50 miligramos, 0.139 milimoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo (0.180 milimoles), Na₂CO₃ 2 M (0.104 mililitros, 0.208 milimoles), (Ph₃P)₄Pd (8 miligramos, 6.94 micromoles), agua (0.8 mililitros), y DME (2.4 mililitros), a un frasco, el cual se selló y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}, 6 mililitros), y el cartucho se lavó con metanol (MeOH) (10 mililitros). Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (Condición 5) *t*_R = 1.24 minutos, m/z = 384.0 [M+H]⁺.

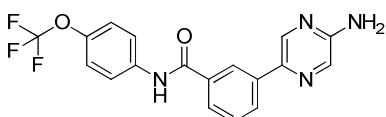
Etapa 3.1 3-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Una mezcla de ácido 3-bromo-benzoico (10 gramos, 49.7 milimoles), cloruro de tionilo (4.72 mililitros, 64.7 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.5 mililitros) en tolueno (80 mililitros), se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se trató por goteo con di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (19.11 mililitros, 109 milimoles), seguida por 4-trifluoro-metoxi-anilina (6.73 mililitros, 49.7 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 mililitros), se lavó con HCl 0.5 M (100 mililitros, 2 veces), NaHCO₃ saturado (100 mililitros, 2 veces), y salmuera (100 mililitros), se secó sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto se cristalizó a partir de n-heptano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (Condición 5) t_R = 1.37 minutos, m/z = 360.1, 362.1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.30 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.47 (t, J = 7.95 Hz, 1 H) 7.74 - 7.86 (m, 3 H) 7.93 (d, J = 7.82 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H).

Ejemplo 4

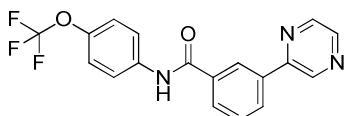
3-(5-amino-pirazin-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



15 Se agregaron 3-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 3.1, 50 miligramos, 0.139 milimoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazin-2-amina (0.180 milimoles), Na₂CO₃ 2M (0.104 mililitros, 0.208 milimoles), (Ph₃P)₄Pd (8 miligramos, 6.94 micromoles), agua (0.8 mililitros), y DME (2.4 mililitros), a un frasco, el cual se selló y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}, 6 mililitros), y el cartucho se lavó con metanol (MeOH) (10 mililitros). Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título. UPLC-MS (Condición 6) t_R = 1.84 minutos, m/z = 375.3 [M+H]⁺.

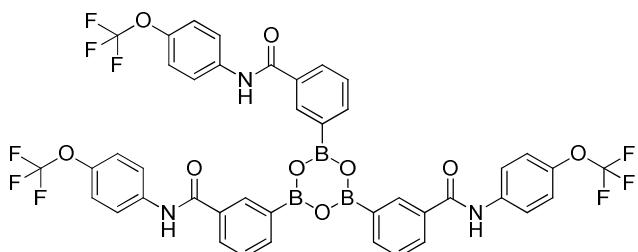
Ejemplo 5

3-(Pirazin-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



25 Una mezcla de 3,3',3''-(1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan-2,4,6-tri-il)-tris-(N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida) (Etapa 5.1, 65 mili-gramos, 0.071 milimoles), 2-bromo-pirazina (63.6 miligramos, 0.4 milimoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8.42 miligramos, 0.012 milimoles), Na₂CO₃ (63.6 miligramos, 0.600 milimoles), DME (299 microlitros), agua (86 microlitros), y EtOH (42.8 microlitros), se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (4 mililitros), se agitó durante 2 horas con Si-Tiol (Silicycle, 118 miligramos, 0.150 milimoles), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante chromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 12 gramos, ciclohexano / EtOAc, del 20 % al 75 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como agujas blancas. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.66 minutos, m/z = 360.0 [M+H]⁺, m/z = 358.0 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.67 - 7.77 (m, 1 H) 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1 H) 8.67 - 8.71 (m, 2 H) 8.77 - 8.80 (m, 1 H) 9.38 (d, J = 1.5 Hz, 1 H) 10.59 (s, 1 H).

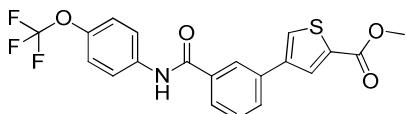
Etapa 5.1 3,3',3''-(1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan-2,4,6-tri-il)-tris-(N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida)



A una solución de bis-(2-dimetil-amino-etil)-éter (174 micro-litros, 0.923 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro) enfriada a -15°C, se le agregó una solución de iPrMgCl, complejo de LiCl 1M en tetrahidrofurano (THF) (921 microlitros, 0.921 milímoles), seguido por 3-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1, 250 miligramos, 0.614 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro) después de 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó borato de trimetilo (548 microlitros, 4.91 milímoles), a 0°C. La temperatura se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se apagó con HCl acuoso 0.1 M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 12 gramos, dicloro-metano (DCM) / MeOH, del 1 % al 10 % de metanol (MeOH)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfio. UPLC-MS (Condición 1) *t*_R = 2.27 minutos, m/z = 326.0 [M+H]⁺, m/z = 324.0 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.34 (d, 2 H) 7.47 (m, 1 H) 7.85 (d, 2 H) 7.94 (m, 2 H) 8.19 (s, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 10.39 (s, 1H).

Ejemplo 6

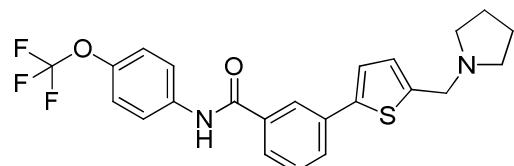
15 4-(3-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoyl)-fenil)-tiofen-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 3-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 3.1, 50 miligramos, 0.139 milímoles en 2.4 mililitros de DME), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-carboxilato de metilo (0.180 milímoles), Na₂CO₃ 2 M (0.104 mililitros, 0.208 milímoles), agua (0.8 mililitros), y (Ph₃P)₄Pd (8 miligramos, 6.94 micromoles) en un frasco sellado, se sometió a irradiación de microondas (MW) a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}, 6 mililitros), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) (10 mililitros), y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título. UPLC-MS (Condición 6) *t*_R = 2.37 minutos, m/z = 422.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

25 3-(5-(pirrolidin-1-il-metil)-tiofen-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

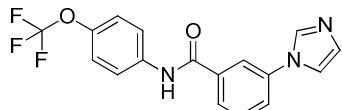


Se agregaron 3-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 3.1, 50 miligramos, 0.139 milímoles), 1-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-tiofen-2-il)-metil)-pirrolidina (0.180 milímoles), (Ph₃P)₄Pd (8 miligramos, 6.94 micromoles) Na₂CO₃ 2 M (0.104 mililitros, 0.208 milímoles), agua (0.8 mililitros), y DME (2.4 mililitros), a un frasco, el cual se selló y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 150°C durante 600 segundos (absorbencia muy alta). La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}, 6 mililitros), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) (10 mililitros), y los filtrados combinados se evaporaron bajo presión

reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título. UPLC-MS (Condición 6) $t_R = 1.92$ minutos, $m/z = 447.4 [M+H]^+$.

Ejemplo 8

3-(1H-imidazol-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

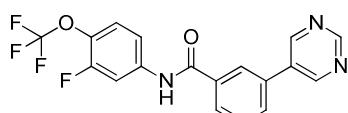


5

Se agregaron 3-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 1.1, 204 miligramos, 0.5 milimoles), 1H-imidazol (68.1 miligramos, 1 milimol), Cul (9.52 miligramos, 0.050 milimoles), L-prolina (11.51 miligramos, 0.100 milimoles), K_2CO_3 (138 miligramos, 1.000 milimoles), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (500 microlitros), a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 70 horas. La mezcla de reacción 10 se diluyó con dicloro-metano (DCM) / EtOAc, se filtró, y se agitó con Chelex® 100 (950 miligramos). La mezcla se lavó con Na_2CO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 12 gramos, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH) + NH_4OH al 1 % desde el 2 % de B hasta el 10 % de 15 metanol (MeOH) + NH_4OH al 1 %), para proporcionar el compuesto del título como un polvo grisáceo. UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 1.55$ minutos, $m/z = 348 [M+H]^+$, $m/z = 346.1 [M-H]^-$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.16 (s, 1 H) 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H) 7.69 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H) 7.85 - 7.93 (m, 2 H) 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 3 H) 8.18 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 10.52 (s, 1 H).

Ejemplo 9

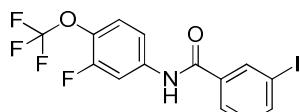
N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-3-(pirimidin-5-il)-benzamida



20

El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 1, utilizando N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-3-yodo-benzamida (Etapa 9.1), y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.63$ minutos, $m/z = 378.0 [M+H]^+$, $m/z = 376.1 [M-H]^-$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.56 - 7.64 (m, 1 H) 7.66 (dd, $J = 9.0, 1.2$ Hz, 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 7.97 - 8.11 (m, 3 H) 8.36 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H) 9.26 (s, 2 H) 10.67 (s, 1 H).

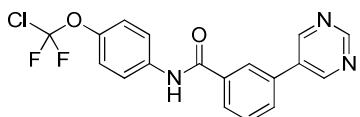
Etapa 9.1 N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-3-yodo-benzamida



30 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 30.1, utilizando ácido 3-yodo-benzoico y 3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-anilina para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 3.39$ minutos, $m/z = 425.9 [M+H]^+$, $m/z = 423.9 [M-H]^-$; 1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.64 (dd, 1 H) 7.93 - 8.01 (m, 3 H) 8.29 (s, 1 H) 10.64 (s, 1 H).

Ejemplo 10

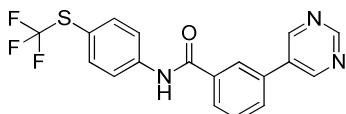
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-3-(pirimidin-5-il)-benzamida



Una mezcla de ácido 3-pirimidin-5-il-benzoico (100 miligramos, 0.50 milímoles), y SOCl_2 (73 microlitros, 1.0 milímoles), se calentó bajo reflujo durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), y se agregó lentamente a una mezcla de 4-(cloro-difluoro-metoxi)-anilina (106 miligramos, 0.55 milímoles), y trietil-amina (140 microlitros, 1.0 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en EtOAc (10 mililitros), se filtró a través de un cartucho fritado Isolute® de 10 micras, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (Condición 4) $t_R = 1.15$ minutos, m/z = 375.8 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.73 (t, J = 7.82 Hz, 1 H) 7.92 (m, 2 H) 8.06 (t, J = 6.97 Hz, 2 H) 8.37 (t, J = 1.96 Hz, 1 H) 9.24 - 9.29 (m, 3 H) 10.52 (s, 1 H).

Ejemplo 11

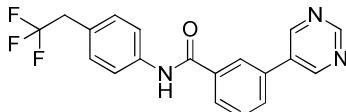
3-(pirimidin-5-il)-N-(4-((trifluorometil)-thio)-fenil)-benzamida



Una mezcla de ácido 3-pirimidin-5-il-benzoico (100 miligramos, 0.50 milímoles), y SOCl_2 (73 microlitros, 1.0 milímoles), se calentó bajo reflujo durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), y se agregó lentamente a una mezcla de 4-((trifluorometil)-thio)-anilina (106 miligramos, 0.55 milímoles), y trietil-amina (140 microlitros, 1.0 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en EtOAc (10 mililitros), se filtró a través de un cartucho fritado Isolute® de 10 micras, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (Condición 4) $t_R = 1.19$ minutos, m/z = 375.9 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.67 - 7.78 (m, 3 H) 7.93 - 8.02 (m, 2 H) 8.04 - 8.10 (m, 2 H) 8.38 (t, J = 1.83 Hz, 1 H) 9.21 - 9.29 (m, 3 H) 10.63 (s, 1 H).

Ejemplo 12

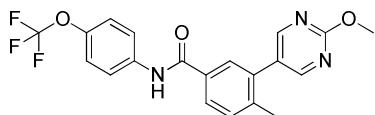
3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-fenil)-benzamida



Una mezcla de ácido 3-pirimidin-5-il-benzoico (100 miligramos, 0.50 milímoles) SOCl_2 (73 microlitros, 1.0 milímoles), se calentó bajo reflujo durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), y se agregó lentamente a una mezcla de 4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-anilina (105 miligramos, 0.60 milímoles), y trietil-amina (140 microlitros, 1.0 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en agua (20 mililitros), se filtró y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título. LC-MS (Condición 4) $t_R = 1.05$ minutos, m/z = 375.8 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.40 (q, J = 10.76 Hz, 2 H) 7.35 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.65 - 7.71 (m, 3 H) 7.80 (d, J = 7.82 Hz, 1 H) 7.87 - 7.98 (m, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 9.03 (s, 2 H) 9.28 (s, 1 H).

Ejemplo 13

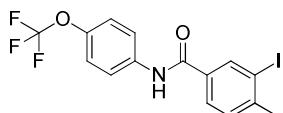
3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-4-metil-N-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-benzamida



Se agregaron 3-yodo-4-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 13.1, 84 miligramos, 0.2 milímoles), ácido 2-metoxi-pirimidin-5-il-borónico (61.6 miligramos, 0.4 milímoles), Na₂CO₃ (63.6 miligramos, 0.600 milímoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.02 miligramos, 10.00 micromoles), agua (200 microlitros), EtOH (133 microlitros), y DME (1 mililitro),

- 5 a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 125°C durante 20 minutos; la mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofuran (THF) (1 mililitro), y se agitó con Si-Tiol (69.4 miligramos, 0.100 milímoles) durante 2 horas. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 4 gramos, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH) + NH₄OH al 1 %, gradiente del 1 % al 15 % de metanol (MeOH) + NH₄OH al 1 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.89 minutos, m/z = 404.1 [M+H]⁺, m/z = 402.2 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.35 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 2 H) 7.90 (br. s, br. s, 1 H) 7.93 (dd, 1 H) 8.74 (s, 2 H) 10.36 (s, 1 H).

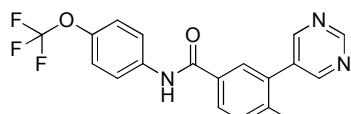
Etapa 13.1 3-yodo-4-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



- 15 Se agregó DIPEA (4.00 mililitros, 22.90 milímoles) a una solución de ácido 3-yodo-4-metil-benzoico (2 gramos, 7.63 milímoles), y hexafluoro-fosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-aminio (HCTU, 3.47 gramos, 8.40 milímoles) en tetrahidrofuran (THF) (18 mililitros), y NMP (2 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó entonces 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (1.536 mililitros, 11.45 milímoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con HCl acuoso 1M (50 mililitros), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1M (50 mililitros), Na₂CO₃ acuoso saturado, agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se cristalizó a partir de n-heptano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como agujas blancas. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 3.42 minutos, m/z = 421.9-422.9 [M+H]⁺, m/z = 419.9-420.9 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.44 (s, 3 H) 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.83 - 7.93 (m, 3 H) 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 10.42 (s, 1 H).

Ejemplo 14

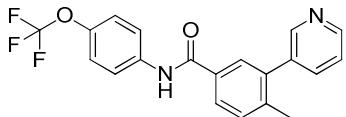
4-metil-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



- 30 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 1, utilizando 3-yodo-4-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 13.1), y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un aceite amarillo. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.62 minutos, m/z = 374.0 [M+H]⁺, m/z = 372.0 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.97 (s, 2 H) 9.26 (s, 1 H) 10.40 (s, 1 H).

Ejemplo 15

4-metil-3-(piridin-3-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

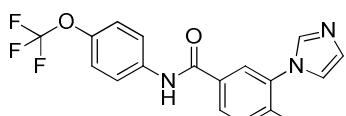


El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 13 utilizando 3-yodo-4-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 13.1), y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un aceite amarillo. UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.27$ minutos, $m/z = 373.0$ [M+H] $^+$, $m/z = 371.1$ [M-H]; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H) 7.94 (dd, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1 H) 8.63 (dd, $J = 4.8$, 1.3 Hz, 1 H) 8.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H).

- 5

Ejemplo 16

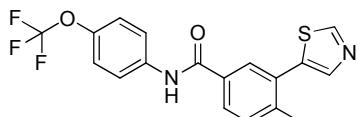
3-(1H-imidazol-1-il)-4-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



- 10 Una mezcla de 3-yodo-4-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (100 miligramos, 0.237 milímoles), imidazol (64.6 miligramos, 0.95 milímoles), Cul (9.04 miligramos, 0.048 milímoles), L-prolina (10.94 miligramos, 0.094 milímoles), K₂CO₃ (131.2 miligramos, 0.95 milímoles), y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (250 microlitros), se agitó bajo argón durante 66 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con dicloro-metano (DCM) / EtOAc, se filtró, se lavó con una solución acuosa de NaCO₃ al 10 % y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (RediSep® 4 gramos de gel de sílice, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH) + NH₃ al 1 %, desde el 0 % de B hasta el 10 % de dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH) + NH₃ al 1 %), para proporcionar el compuesto del título. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 0.9$ minutos, $m/z = 362.2$ [M+H] $^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.23 (s, 3 H) 7.12 (d, $J = 0.78$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J = 8.99$ Hz, 2 H) 7.49 (d, $J = 0.78$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J = 7.82$ Hz, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 2 H) 7.90 - 7.93 (m, 1 H) 7.93 - 7.95 (m, 1 H) 7.98 (dd, $J = 7.82$, 1.56 Hz, 1 H) 10.41 (s, 1 H).
- 15
- 20

Ejemplo 17

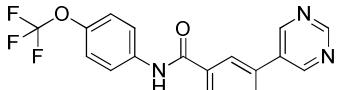
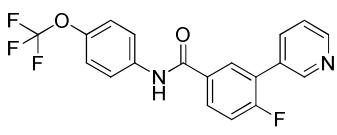
4-metil-3-(tiazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

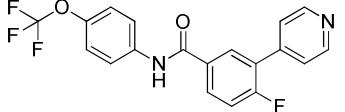
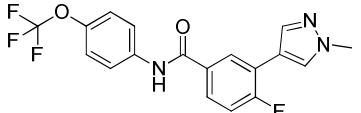
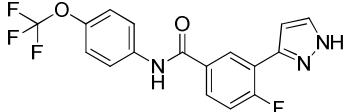
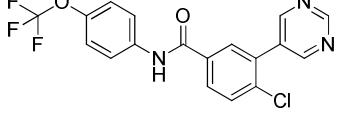


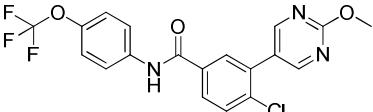
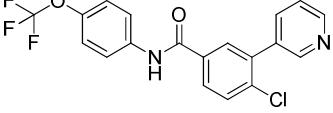
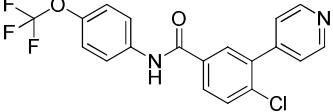
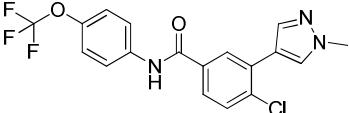
- 25 Se agregaron 3-yodo-4-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 13.1, 100 miligramos, 0.237 milímoles), tiazol (60 miligramos, 0.712 milímoles), KOAc (69.9 miligramos, 0.712 milímoles), y Pd(OAc)₂ (0.267 miligramos, 1.187 micromoles), a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón. Se agregó DMA (720 microlitro, y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 2.5 días. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (3 millilitros), se agitó durante la noche con Si-Tiol (1.44 milímoles/ gramo, 16.49 miligramos, 0.024 milímoles), y se filtró. El filtrado se trató con HCl 2M (40 mililitros), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Los extractos combinados se lavaron con HCl 1M, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna NH₂, del 10 % al 15 % en 2.4 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 1.18$ minutos, $m/z = 379.2$ [M+H] $^+$, $m/z = 377.2$ [M-H]; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.44 (s, 3 H) 7.37 (d, $J = 8.31$ Hz, 2 H) 7.54 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 2 H) 7.93 (dd, $J = 7.82$, 1.96 Hz, 1 H) 8.02 (d, $J = 1.96$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J = 0.73$ Hz, 1 H) 9.23 (d, $J = 0.73$ Hz, 1 H) 10.43 (s, 1 H).
- 30
- 35

Ejemplos 18 a 34

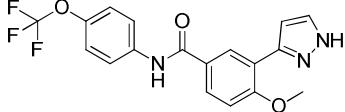
Los siguientes ejemplos se prepararon en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 13, utilizando la Etapa indicada.

Ej.	Estructura/Nombre	Etapa	Analítica
18	 <p>4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-benzamida</p>	18.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.58$ minutos, m/z = 378.1 [M+H] ⁺ , m/z = 376.1 [M-H] ⁻ .
19	 <p>4-fluoro-3-(2-metoxy-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-benzamida</p>	18.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.87$ minutos, m/z = 408.1 [M+H] ⁺ , m/z = 406.2 [M-H] ⁻ .
20	 <p>4-fluoro-3-(piridin-3-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-benzamida</p>	18.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.42$ minutos, m/z = 377.1 [M+H] ⁺ , m/z = 375.1 [M-H] ⁻ ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.39 (d, 2 H) 7.58 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 1 H) 7.89 (d, 2 H) 8.10 (ddd, J = 8.4, 4.9, 2.3 Hz, 1 H) 8.25 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 2 H) 8.74 (d, J = 3.7 Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 10.51 (s, 1 H).

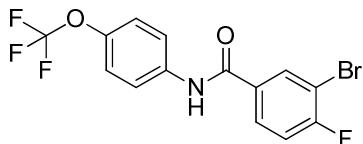
Ej.	Estructura/Nombre	Etapa	Analítica
21	 4-fluoro-3-(piridin-4-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-benzamida	18.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.15$ minutos, m/z = 377.1 [M+H] ⁺ , m/z = 375.1 [M-H] ⁻ .
22	 4-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-benzamida	18.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.76$ minutos, m/z = 380.1 [M+H] ⁺ , m/z = 378.1 [M-H] ⁻ . RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.91 (s, 3 H) 7.32 - 7.48 (m, 3 H) 7.78 - 7.85 (m, 1 H) 7.87 (d, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 8.26 (dd, 1 H) 10.44 (br. s, br. s, 1 H).
23	 4-fluoro-3-(1H-pirazol-3-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-benzamida	18.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.64$ minutos, m/z = 366.1 [M+H] ⁺ , m/z = 364.1 [M-H] ⁻ .
24	 4-cloro-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-benzamida	24.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.73$ minutos, m/z = 394.0 [M+H] ⁺ , m/z = 392.1 [M-H] ⁻

Ej.	Estructura/Nombre	Etapa	Analítica
25	 <p>4-cloro-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida</p>	24.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 3.02$ minutos, m/z = 424.1 [M+H] ⁺ , m/z = 422.2 [M-H] ⁻
26	 <p>4-cloro-3-(piridin-3-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida</p>	24.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.38$ minutos, m/z = 393.1 [M+H] ⁺ , m/z = 391.2 [M-H] ⁻ ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.66 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1 H) 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 2 H) 8.05 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1 H) 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 8.11 - 8.14 (m, 1 H) 8.72 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H) 8.81 (d, J = 1.7 Hz, 1 H) 10.52 (s, 1 H).
27	 <p>4-cloro-3-(piridin-4-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida</p>	24.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.61$ minutos, m/z = 393.1 [M+H] ⁺ , m/z = 391.2 [M-H] ⁻ .
28	 <p>4-cloro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida</p>	24.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.89$ minutos, m/z = 396.0 [M+H] ⁺ , m/z = 394.1 [M-H] ⁻ .

Ej.	Estructura/Nombre	Etapa	Analítica
29	<p>4-chloro-3-(1H-pirazol-3-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-benzamide</p>	24.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.79$ minutos, m/z = 382.0 [M+H] ⁺ , m/z = 380.1 [M-H] ⁻ .
30	<p>4-metoxi-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-benzamide</p>	30.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.54$ minutos, m/z = 390.1 [M+H] ⁺ , m/z = 388.1 [M-H] ⁻ .
31	<p>4-metoxi-3-(piridin-3-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-benzamide</p>	30.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.08$ minutos, m/z = 389.1 [M+H] ⁺ , m/z = 387.2 [M-H] ⁻ . ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.90 (s, 3 H) 7.36 (t, J = 9.5 Hz, 3 H) 7.72 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1 H) 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1 H) 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 10.34 (s, 1 H).
32	<p>3-(6-fluoro-piridin-3-il)-4-metoxi-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-benzamide</p>	30.1	UPLC-MS (Condición 6) $t_R = 2.31$ minutos, m/z = 407.3 [M+H] ⁺ .
33	<p>4-metoxi-3-(piridin-4-il)-N-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-benzamide</p>	30.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 1.93$ minutos, m/z = 389.1 [M+H] ⁺ , m/z = 387.1 [M-H] ⁻ .

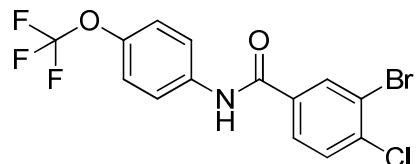
Ej.	Estructura/Nombre	Etapa	Analítica
34	 4-metoxi-3-(1H-pirazol-3-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida	30.1	UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.57$ minutos, $m/z = 378.1 [M+H]^+$, $m/z = 376.1 [M-H]^-$.

Etapa 18.1 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



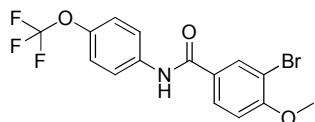
- 5 Se agregaron por goteo SOCl_2 (2.92 mililitros, 40.0 milímoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros), a una suspensión de ácido 3-bromo-4-fluoro-benzoico (1.752 gramos, 8 milímoles) en tolueno (20 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con tetrahidrofuran (THF) (15 mililitros). Se agregó di-isopropil-etyl-amina (DIPEA) (2.79 mililitros, 16.00 mili-moles), y la mezcla se enfrió hasta 0°C, se trató con una solución de 4-trifluoro-metoxi-anilina (1.181 mililitros, 8.80 milímoles) en tetrahidrofuran (THF) (5 mililitros), y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con acuoso HCl acuoso 1M (50 mililitros), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1M, NaOH acuoso 1 M y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se cristalizó a partir de n-heptano / dicloro-metano (DCM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 3.18$ minutos, $m/z = 377.9, 379.9 [M+H]^+$, $m/z = 375.9, 377.9 [M-H]^-$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H) 7.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 8.00 - 8.06 (m, 1 H) 8.32 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1 H) 10.50 (s, 1 H).
- 10
- 15

Etapa 24.1 3-bromo-4-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



- 20 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 18.1, utilizando ácido 3-bromo-4-cloro-benzoico y 4-(trifluoro-metoxi)-anilina para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 3.38$ minutos, $m/z = 393.9-395.8 [M+H]^+$, $m/z = 391.9-393.9 [M-H]^-$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 7.97 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H) 10.55 (s, 1 H).

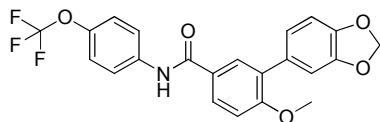
Etapa 30.1 3-bromo-4-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 18.1, utilizando ácido 3-bromo-4-metoxi-benzoico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 3.08$ minutos, $m/z = 389.9\text{-}391.9 [M+H]^+$, $m/z = 388.0\text{-}390.0 [M-H]$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.94 (s, 3 H) 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H) 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 8.02 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1 H) 8.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

Ejemplo 35

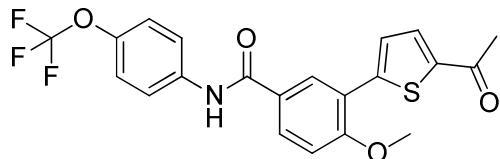
3-(benzo-[d][1,3]-dioxol-5-il)-4-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



La 3-bromo-4-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 30.1, 60 miligramos, 0.154 milimoles), ácido benzo-[d][1,3]-dioxol-5-il-borónico (33.2 miligramos, 0.200 milimoles), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (9 miligramos, 6.94 micromoles), Na_2CO_3 2 M (0.115 mililitros, 0.231 milimoles), DME (2.4 mililitros), y agua (0.8 mililitros), se sometieron a irradiación de microondas (MW) a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}, 6 mililitros), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) (10 mililitros), y los filtrados combinados se evaporaron bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del título. UPLC-MS (Condición 6) $t_R = 2.37$ minutos, $m/z = 432.3 [M+H]^+$.

Ejemplo 36

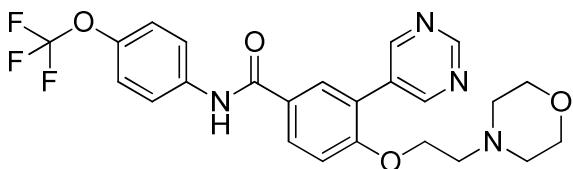
3-(5-acetyl-tiofen-2-il)-4-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 35 utilizando ácido (5-acetyl-tiofen-2-il)-borónico para proporcionar el compuesto del título. UPLC-MS (Condición 6) $t_R = 2.29$ minutos, $m/z = 436.3 [M+H]^+$.

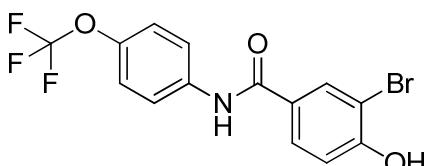
Ejemplo 37

4-(2-morfolin-etoxi)-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Una suspensión de 3-bromo-4-hidroxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 37.1, 60 miligramos, 0.16 milímoles) 4-(2-cloro-etil)-morfolina (28.6 miligramos, 0.191 milímoles), KI (2.65 miligramos, 0.016 milímoles), y K₂CO₃ en polvo (132 miligramos, 0.957 milímoles) en acetona (250 microlitros), se agitó a 80°C durante 16 horas, y el solvente se evaporó bajo presión reducida.

- 5 El residuo, junto con el ácido pirimidin-5-il-borónico (59.3 miligramos, 0.479 milímoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11.20 miligramos, 0.016 milímoles), agua (160 microlitros), EtOH (80 microlitros), y DME (600 microlitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evació / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), entonces se agitó con Si-Tiol (Silicycle, 62.8 miligramos, 0.080 milímoles) durante 2 horas, se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 8, 40 % durante 0.2 minutos, entonces del 40 % al 70 % en 14 minutos) que dio el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 1.70 minutos, m/z = 489.0 [M+H]⁺, m/z = 487.1 [M-H]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.94 - 4.21 (m, 10 H) 4.45 - 4.59 (m, 2 H) 7.33 - 7.44 (m, 3 H) 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 2 H) 8.10 - 8.17 (m, 2 H) 9.08 (s, 2 H) 9.23 (s, 1 H) 10.16 (br. s, br. s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).
- 10 15 Etapa 37.1 3-bromo-4-hidroxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

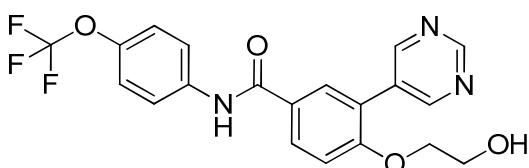


Se agregó SOCl₂ (8.41 mililitros, 115 milímoles) a una suspensión de ácido 3-bromo-4-hidroxi-benzoico (5 gramos, 23.04 milímoles) en tolueno (50 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2.5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros). Se agregó di-

- 20 isopropil-etil-amina (DIPEA) (8.05 mililitros, 46.1 milímoles), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se trató con una solución de 4-trifluoro-metoxi-anilina (3.40 mililitros, 25.3 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con NaOH 4M (23.04 mililitros, 92 milímoles), se calentó a 100°C durante 3 horas, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con HCl acuoso (50 mililitros de 1M), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME) / EtOAc (1:1). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 100 gramos, dicloro-metano (DCM) / EtOAc, del 0 al 20 % de EtOAc), y se cristalizó a partir de ciclohexano / dicloro-metano (DCM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.70 minutos, m/z = 375.9/377.8 [M+H]⁺, m/z = 374.0/375.9 [M-H]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.80 - 7.90 (m, 3 H) 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 10.26 (s, 1 H) 11.03 (s, 1 H).
- 25 30

Ejemplo 38

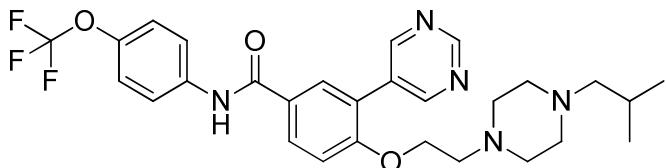
4-(2-hidroxi-etoxy)-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Una suspensión de 3-bromo-4-hidroxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (50 miligramos, 0.133 milímoles), acetato de 2-bromo-etilo (21.94 microlitros, 0.199 milímoles), y K₂CO₃ en polvo (92 miligramos, 0.665 milímoles) en acetona (500 microlitros), se agitó a 75°C durante 16 horas, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo, junto con el ácido pirimidin-5-il-borónico (57.61 miligramos, 0.465 milímoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18.66 miligramos, 0.026 milímoles), agua (125 microlitros), EtOH (62 microlitros), y DME (550 microlitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), entonces se agitó con Si-Tiol (Silicycle, 105 miligramos, 0.133 milímoles) durante 2 horas, se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 12 gramos, ciclohexano / EtOAc del 30 % al 95 % de EtOAc), para proporcionar el producto acilado, el cual se trató con NaOH acuoso 4 M (138 microlitros, 0.552 milímoles), y metanol (MeOH) (250 microlitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido trifluoro-acético, y se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 8, 50 % durante 0.2 minutos, entonces del 50 % al 80 % en 14 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.24 minutos, m/z = 420.0 [M+H]⁺, m/z = 418 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.64 - 3.82 (m, 2 H) 4.21 (t, J = 4.6 Hz, 2 H) 4.91 (t, J = 5.4 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 3 H) 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.07 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H) 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 9.13 (s, 2 H) 9.18 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H).

Ejemplo 39

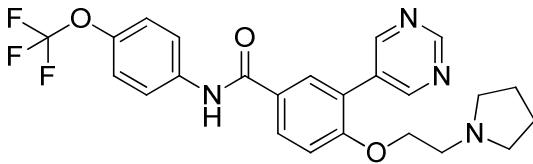
4-(2-(4-isobutil-piperazin-1-il)-etoxi)-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 37, utilizando 3-bromo-4-hidroxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 37.1), y 1-(2-cloro-etil)-4-isobutil-piperazina, para proporcionar un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 1.98 minutos, m/z = 544.1 [M+H]⁺, m/z = 542.1 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 6 H) 1.69 - 1.78 (m, 1 H) 1.94 - 2.07 (m, 2 H) 2.26 - 2.38 (m, 4 H) 2.38 - 2.48 (m, 4 H) 2.67 (t, J = 4.6 Hz, 2 H) 4.25 (t, J = 5.4 Hz, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 3 H) 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.07 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H) 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 9.14 (s, 2 H) 9.18 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H).

Ejemplo 40

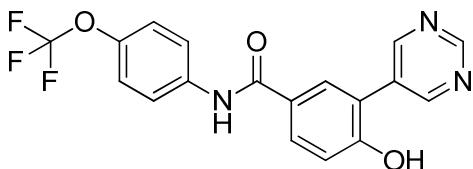
3-(pirimidin-5-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-etoxi)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 37, utilizando 3-bromo-4-hidroxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 37.1), y 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina, para proporcionar un sólido. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 1.82 minutos, m/z = 473.1 [M+H]⁺, m/z = 471.1 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 - 1.73 (m, 4 H) 2.51 - 2.60 (m, 4 H) 2.77 - 3.00 (m, 2 H) 4.21 - 4.35 (m, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.08 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H) 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 9.10 (s, 2 H) 9.18 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H).

Ejemplo 41

4-hidroxi-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Se agregó por goteo BBr_3 1 M en dicloro-metano (DCM) (3.85 mililitros, 3.85 milímoles) a una solución agitada de 4-metoxi-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (100 mili-gramos, 0.257 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (1.027 mililitros) a -70°C, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 días y bajo reflujo durante

- 5 2 días. La mezcla de reacción se trató con metanol (MeOH), y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 8, 50 % durante 0.2 minutos, entonces del 50 % al 100 % en 15 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.29 minutos, m/z = 376.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$, m/z = 374.0 [$\text{M}-\text{H}]$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 7.93 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H) 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 9.09 (s, 2 H) 9.17 (s, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 10.82 (br. s, br. s, 1 H).

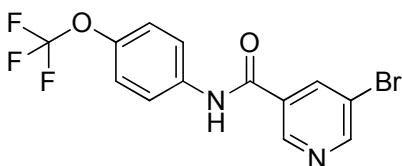
Ejemplo 42

5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 1, utilizando 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 42.1), y ácido pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.09 minutos, m/z = 361.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$, m/z = 359.0 [$\text{M}-\text{H}]$; $^1\text{H-RMN}$: (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.41 (d, J = 8.56 Hz, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 8.72 (t, J = 2.20 Hz, 1 H) 9.16 (dd, 1 H) 9.23 (dd, 1 H) 9.29 (s, 1 H) 9.32 (s, 2 H) 10.67 (s, 1 H).

Etapa 42.1 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

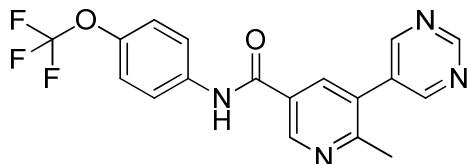


20

Se agregó SOCl_2 (10.84 mililitros, 148.5 milímoles) a una suspensión de ácido 5-bromo-nicotínico (5 gramos, 24.75 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (60 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (40 mililitros); la mezcla se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó por goteo di-isopropil-etyl-amina (DIPEA) (8.65 mililitros, 49.5 milímoles), seguida por una solución de 4-trifluoro-metoxi-anilina (3.65 mililitros, 27.2 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se trató con Na_2CO_3 acuoso saturado (100 mililitros), y se extrajo con EtOAc . Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de KH_2PO_4 (pH = 4), salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se recristalizó a partir de n-heptano / EtOAc , para proporcionar el compuesto del título como agujas color beige. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.71 minutos, m/z = 360.9-362.9 [$\text{M}+\text{H}]^+$, m/z = 358.9-361.0 [$\text{M}-\text{H}]$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.87 (d, 2 H) 8.55 (t, J = 2.1 Hz, 1 H) 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 9.07 (d, J = 1.7 Hz, 1 H) 10.67 (s, 1 H).

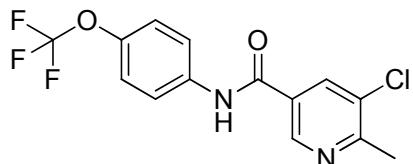
Ejemplo 43

6-metil-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



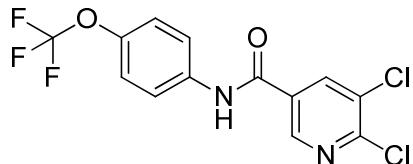
El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 40, utilizando 5-cloro-6-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 43.1), y ácido pirimidin-5-il-borónico. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.10 minutos, m/z = 375.0 [M+H]⁺, m/z = 373.0 [M-H]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.57 (s, 3 H) 7.40 (d, J = 8.80 Hz, 2 H) 7.88 (d, J = 9.29 Hz, 2 H) 8.30 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 9.03 (s, 2 H) 9.08 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 9.29 (s, 1 H) 10.55 (s, 1 H).

Etapa 43.1 5-cloro-6-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 Se agregaron 5,6-dicloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 43.2, 500 miligramos, 1.424 milímoles), trimetil-boroxima (179 miligramos, 1.424 milímoles), Pd(PPh₃)₄, (165 miligramos, 0.142 milímoles), K₂CO₃ (295 miligramos, 2.136 milímoles), y dioxano (4069 microlitros), a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite®, el cual se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 24 gramos, ciclohexano / EtOAc-EtOH (9:1) + NH₄OH al 0.1 %, gradiente del 5 % al 25 % de EtOAc-EtOH (9:1) + NH₄OH al 0.1 %), y se recristalizó a partir de ciclohexano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.76 minutos, m/z = 331.0 [M+H]⁺, m/z = 329.0 [M-H]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 7.39 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.38 (d, J = 1.71 Hz, 1 H) 8.94 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 10.60 (s, 1 H).

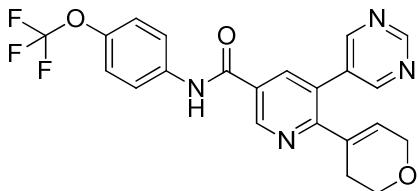
Etapa 43.2 5,6-dicloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



25 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 30.1, utilizando ácido 5,6-dicloro-nicotínico y 4-(trifluoro-metoxi)-anilina, para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 3.05 minutos, m/z = 350.9/352.9 [M+H]⁺, m/z = 348.9/351.0 [M-H]; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 2 H) 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 10.70 (s, 1 H).

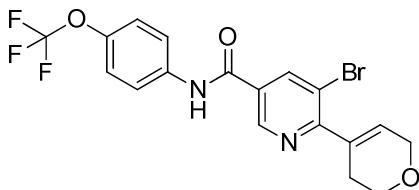
Ejemplo 44

6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



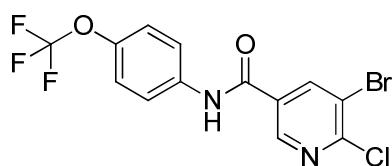
Se agregaron 5-bromo-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(4-(tri-fluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.1, 160 miligramos, 0.361 milimoles), ácido pirimidin-5-il-borónico (89 miligramos, 0.722 mili-moles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25 miligramos, 0.036 milimoles), NaHCO₃ acuoso 2 M (0.541 mililitros, 1 milimol) y DME (1.5 mililitros), a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, dicloro-metano (DCM) /MeOH del 2 al 5 % de metanol (MeOH)), y se trató con Si-Tiol (90 miligramos) en metanol (MeOH), para proporcionar el producto del título como un sólido. HPLC (Condición 3) t_R = 4.99 minutos, UPLC-MS (Condición 2) m/z = 443.2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.39 -2.60 (m, 2 H) 3.74 (t, J = 5.47 Hz, 2 H) 3.90 - 4.00 (m, 2 H) 5.58 (s, 1 H) 7.39 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.77 - 7.92 (m, 2 H) 8.40 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.94 (s, 2 H) 9.12 (d, J = 1.00 Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 10.60 (s, 1 H).

Etapa 44.1 5-bromo-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-N-(4-(tri-fluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



15 Se agregaron 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2, 462 miligramos, 1.11 milimoles), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (262 miligramos, 1.22 milimoles), Pd(Ph₃P)₄ (64.1 miligramos, 0.056 milimoles), Na₂CO₃ (3 mililitros de 2 M, 5.99 milimoles), EtOH (1 mililitro), y tolueno (3 mililitros), a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 12 gramos, n-heptano / EtOAc, desde el 10 % de B hasta el 100 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título. HPLC (Condición 3) t_R = 6.04 minutos, UPLC-MS (Condición 2) m/z = 443.1 [M+H]⁺.

Etapa 44.2 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

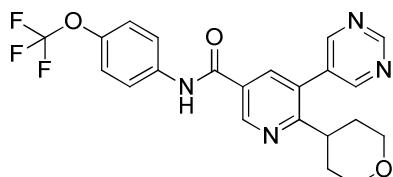


25 Se agregaron por goteo SOCl₂ (1.089 mililitros, 14.92 milimoles) y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.01 mililitros) a una suspensión de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (1.176 gramos, 4.97 milimoles) en tolueno (10 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con tetrahidrofuran (THF) (10 mililitros). Se agregó di-isopropil-etyl-amina (DIPEA) (1.74 mililitros, 9.95 milimoles), y la mezcla se enfrió hasta -15°C bajo una atmósfera de argón, se trató con una solución de 4-trifluoro-metoxi-anilina (0.701 mililitros, 5.22 milimoles) en tetrahidrofuran (THF) (10 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con HCl acuoso 1M (50 mililitros), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME) / EtOAc (4:1). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1M, Na₂CO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel se sílice Biotage, 50 gramos, ciclohexano / EtOAc del 5 % al 25 % de EtOAc), para proporcionar el

compuesto del título como un sólido grisáceo. UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 3.09$ minutos, $m/z = 394.9/396.8 [M+H]^+$, $m/z = 393.0/394.9 [M-H]^-$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H) 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 8.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H) 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H) 10.69 (s, 1 H).

Ejemplo 45

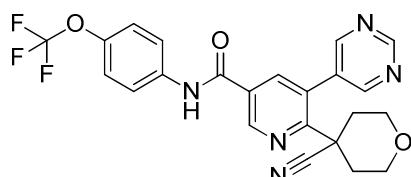
- 5 5-(pirimidin-5-il)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una solución de la 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Ejemplo 44, 80 mili-gramos, 0.180 milímoles) en ácido acético (5 mililitros), se hidrogenó en la presencia de PtO₂ (16 miligramos), a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 67 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna de MPLC, Lichroprep® de 15 a 25 micras, agua + ácido fórmico al 0.1 % / MeCN + ácido fórmico al 0.1 %, gradiente del 5 % al 39 % de MeCN + ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se basificaron con NaHCO₃, y se extrajeron con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía de capa delgada de preparación (Gel de sílice 60 F 254, 0.5 milímetros; el eluyente fue dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), 19:1). El producto se disolvió con MeCN, se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 3) $t_R = 5.09$ minutos, UPLC-MS (Condición 2) $m/z = 444.4 [M+H]^+$; ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 - 1.65 (m, 2 H) 1.85 - 2.02 (m, 2 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.80 - 3.93 (m, 2 H) 7.37 (d, $J = 8.99$ Hz, 2 H) 7.86 (m, $J = 9.00$ Hz, 2 H) 8.23 (d, $J = 1.96$ Hz, 1 H) 8.96 (s, 2 H) 9.15 (d, $J = 1.95$ Hz, 1 H) 9.30 (s, 1 H) 10.56 (s, 1 H).

Ejemplo 46

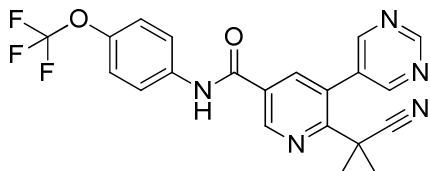
- 6-(4-ciano-tetrahidro-2H-piran-4-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



25 Se agregó por goteo KHMDS 1 M en tetrahidrofurano (THF) (0.758 mililitros) a una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2, 100 miligramos, 0.253 milímoles), y tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (42.1 miligramos, 0.379 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) (2.5 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1 hora, y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con agua, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar la 5-bromo-6-(4-ciano-tetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (50 miligramos, 0.106 milímoles), y se agregó junto con Pd(PPh₃)₄ (18 miligramos, 0.016 milímoles), ácido pirimidin-5-il-borónico (20 miligramos, 0.159 milímoles), K₃PO₄ (68 miligramos, 0.319 milímoles), y tolueno (1.3 mililitros) a un frasco, el cual se selló, y se evacuó / purgó con argón. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 3 horas, se diluyó con MeOH, se filtró a través de un cartucho de Resina de PL-Tiol MP, y se concentró. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante SFC de preparación (Columna 2-EP, gradiente: del 6 % al 11 % en 6 minutos), y se liofilizó para proporcionar un polvo grisáceo. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 1.2$ minutos, $m/z = 469.9 [M+H]^+$; ^1H -RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.00 (d, $J = 13.55$ Hz, 2 H) 2.40 (td, $J = 13.08, 3.95$ Hz, 2 H) 3.52 (t, $J = 12.14$ Hz, 2 H) 3.94 (d, $J = 8.66$ Hz, 2 H) 7.39 (d, $J = 8.66$ Hz, 2 H) 7.86 (d, $J = 8.85$ Hz, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 8.96 (s, 2 H) 9.23 (d, $J = 1.13$ Hz, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 10.67 (s, 1 H).

Ejemplo 47

- 6-(2-ciano-propan-2-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

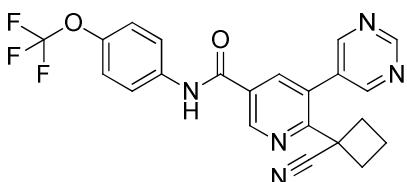


Se agregó por goteo KHMDS 1 M en tetrahidrofuran (THF) (1.517 mililitros) a una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2, 200 miligramos, 0.506 milímoles), e isobutironitrilo (52 miligramos, 0.758 milímoles) en tetrahidrofuran (THF) (5 mililitros) a -78°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1 hora, y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 24 gramos, EtOAc / n-hexano, isocrática, 1:3), para proporcionar la 5-bromo-6-(2-ciano-propan-2-il)-N-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-nicotinamida (122 miligramos, 0.285 milímoles), la cual,

- 5 junto con el ácido pirimidin-5-borónico (53 miligramos, 0.427 milímoles), Na₂CO₃ (0.427 mililitros, 0.855 milímoles), PdCl₂(dpff) (11 miligramos, 0.014 milímoles), y dioxano (1.6 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, y se evacuó / purgó con argón. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 24 gramos, metanol (MeOH) / DCM, isocrática, 5:95), para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo. UPLC-MS (Condición 2) *t*_R = 1.05 minutos, m/z = 428.0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 (s, 6 H) 7.38 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.80 - 7.91 (m, 2 H) 8.26 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 8.96 (d, J = 0.78 Hz, 2 H) 9.18 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 9.30 (s, 1 H) 10.64 (s, 1 H).

Ejemplo 48

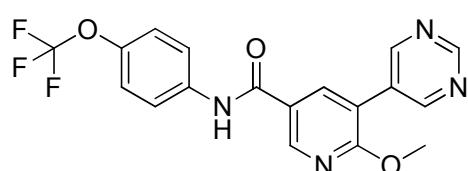
- 20 6-(1-cianociclobutil)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 47, utilizando ciclobutancarbonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un polvo grisáceo. UPLC-MS (Condición 2) *t*_R = 1.07 minutos, m/z = 440.0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.77 - 1.87 (m, 1 H) 2.11 - 2.23 (m, 1 H) 2.23 - 2.32 (m, 2 H) 2.68 - 2.81 (m, 2 H) 7.34 - 7.44 (m, 2 H) 7.86 (d, J = 9.38 Hz, 2 H) 8.33 - 8.41 (m, 1 H) 8.91 (s, 2 H) 9.16 - 9.23 (m, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 10.63 - 10.70 (m, 1 H).

Ejemplo 49

- 6-metoxi-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-nicotinamida

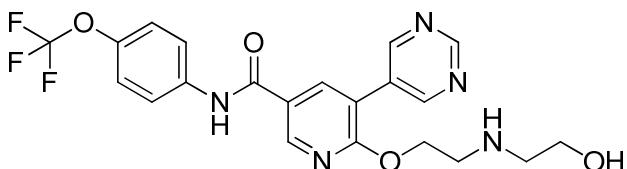


- 30 Una solución de la 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2, 60 miligramos, 0.152 milímoles), y NaOMe (24.58 miligramos, 0.455 milímoles) en metanol (MeOH) anhídrico (250 microlitros), se agitó durante 2 horas a 80°C en un frasco para microondas (MW) sellado. Se agregaron ácido pirimidin-5-il-borónico (56.4 miligramos, 0.455 milímoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10.65 miligramos, 0.015 milímoles), Na₂CO₃ (80 miligramos, 0.758

milímoles), agua (160 microlitros), EtOH (80 microlitros), y DME (600 microlitros), y el frasco se volvió a sellar, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 3 mililitros de tetrahidrofuran (THF), y se agitó con Si-Tiol (59.7 miligramos, 0.076 milímoles) durante 2 horas, y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 4 gramos, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH) + NH₄OH al 1 %, del 1 % al 10 % de metanol (MeOH) + NH₄OH al 1 %), y HPLC de preparación (Condición 8, 30 % durante 0.2 minutos, entonces del 30 % al 60 % en 12 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.47 minutos, m/z = 391.0 [M+H]⁺, m/z = 389.0 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.02 (s, 3 H) 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 2 H) 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 9.13 (s, 2 H) 9.23 (s, 1 H) 10.47 (s, 1 H).

Ejemplo 50

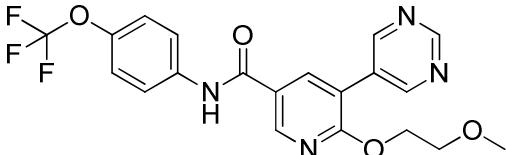
6-(2-((2-hidroxi-etil)-amino)-etoxi)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2, 60 miligramos, 0.152 milímoles), dietanolamina (19.14 miligramos, 0.182 milímoles), di-isopropil-etyl-amina (DIPEA) (53.0 microlitros, 0.303 milímoles), e iPrOH (150 microlitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 110°C durante 60 minutos, y entonces a 150°C durante 10 minutos. Entonces se agregó dietanolamina (15.95 miligramos, 0.152 milímoles), y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas (MW) a 160°C durante 1 hora. Entonces se agregaron ácido pirimidin-5-il-borónico (56.4 miligramos, 0.455 milímoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10.65 miligramos, 0.015 milímoles) Na₂CO₃ (80 miligramos, 0.758 milímoles), agua (200 microlitros), y DME (600 microlitros), y el frasco se volvió a sellar y se agitó a 80°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 1.5 mililitros de tetrahidrofuran (THF), se agitó con Si-Tiol (Silicycle, 59.7 mili-gramos, 0.076 milímoles) durante 1 hora, se filtró, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 8, 20 % durante 0.2 minutos, entonces del 20 % al 50 % en 12 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 1.59 minutos, m/z = 464.0 [M+H]⁺, m/z = 462.1 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.83 (t, J = 5.4 Hz, 2 H) 3.18 (t, 2 H) 3.53 (t, J = 5.4 Hz, 2 H) 4.61 (t, J = 5.4 Hz, 2 H) 4.90 (br. s, 1 H) 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 7.88 (d, J = 4.6 Hz, 2 H) 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) 9.20 (s, 2 H) 9.23 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H).

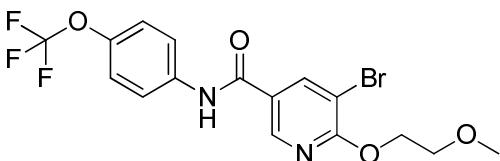
Ejemplo 51

30 6-(2-metoxi-etoxi)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 5-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 51.1, 50 miligramos, 0.115 milí-moles) Pd(Ph₃P)₄ (13 miligramos, 0.011 milímoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina (36 miligramos, 0.172 milímoles), y tolueno (0.5 mililitros), se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó K₃PO₄ (73 miligramos, 0.345 milí-moles), y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un cartucho de resina de PL-Tiol MP, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC de preparación (Columna DEAP, del 7 % al 12 % en 6 minutos), para proporcionar el compuesto del título, el cual se liofilizó para proporcionar un polvo grisáceo. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.04 minutos, m/z = 435.1 [M+H]⁺.

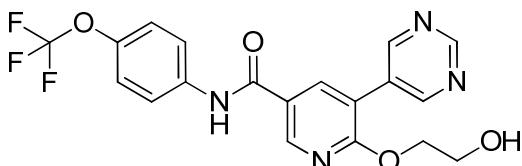
40 Etapa 51.1 5-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 5-bromo-6-chloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2, 250 miligramos, 0.632 milímoles), y K_2CO_3 (131 miligramos, 0.948 milímoles) en 2-metoxi-etanol (997 microlitros, 12.64 milímoles), se agitó a 110°C durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó directamente. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.18 minutos, m/z = 435.2/437.2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.32 (s, 3 H) 3.64 - 3.76 (m, 2 H) 4.48 - 4.59 (m, 2 H) 7.38 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.85 (d, J = 9.03 Hz, 2 H) 8.55 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 8.72 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 10.47 (s, 1 H).

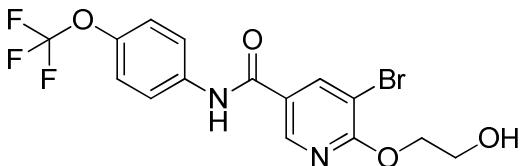
Ejemplo 52

6-(2-hidroxi-etoxy)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 5-bromo-6-(2-hidroxi-etoxy)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 52.1, 50 miligramos, 0.119 milímoles), $Pd(Ph_3P)_4$ (14 miligramos, 0.012 milímoles), y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina (37 miligramos, 0.178 milímoles) en tolueno (0.5 mililitros), se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó K_3PO_4 (76 miligramos, 0.356 milímoles), y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un cartucho de resina de PL-Tiol MP, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC de preparación (Columna DEAP, del 12 % al 17 % en 6 minutos), para proporcionar el compuesto del título como un polvo grisáceo. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 0.93 minutos, m/z = 419.1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.74 (q, J = 4.83 Hz, 2 H) 4.48 (t, J = 4.71 Hz, 2 H) 4.90 (t, J = 5.27 Hz, 1 H) 7.39 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 8.85 Hz, 2 H) 8.50 (d, J = 1.51 Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 9.19 (s, 2 H) 9.21 (s, 1 H) 10.46 (s, 1 H).

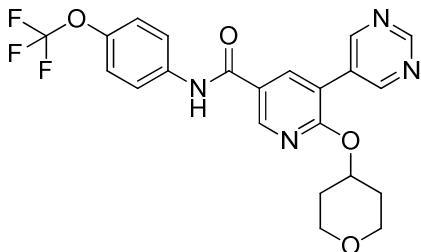
Etapa 52.1 5-bromo-6-(2-hidroxi-etoxy)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 5-bromo-6-chloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2, 400 miligramos, 1.011 milímoles), etano-1,2-diol (1 mililitro, 17.88 milímoles), K_2CO_3 (210 miligramos, 1.517 milímoles), y N,N-dimetilformamida (DMF) (2 mililitros), se agitó a 50°C durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó directamente. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.04 minutos, m/z = 421.3/423.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

30 5-(pirimidin-5-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-oxi)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

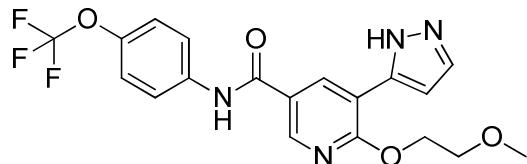


Se agregaron tetrahidro-2H-piran-4-ol (0.361 mililitros, 3.79 milimoles) y K₂CO₃ (314 miligramos, 2.275 milimoles) a una suspensión de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2, 300 miligramos, 0.758 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3.5 horas.

- 5 El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 40 gramos, EtOAc / n-hexano, isocrática, 2:8), para proporcionar la 5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (25 miligramos, 0.054 milimoles), la cual, junto con ácido pirimidin-5-il-borónico (30 miligramos, 0.160 milimoles), Pd(Ph₃P)₄ (10 miligramos, 8.13 micromoles) K₃PO₄ (35 miligramos, 0.163 milimoles), y tolueno (0.4 mililitros), se agitó a 110°C durante 10 horas
- 10 bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción (RM) enfriada se diluyó con MeOH, se filtró a través de un cartucho de resina de PL-Tiol MP, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante SFC de preparación (Columna 4-EP; gradiente del 7 % al 12 % en 6 minutos), y se liofilizó para proporcionar un polvo grisáceo. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.06 minutos, m/z = 461.1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.61 - 1.75 (m, 2 H) 2.04 (m, J = 10.00 Hz, 2 H) 3.54 (m, J = 8.80, 8.80 Hz, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 2 H) 5.37 - 5.47 (m, 1 H) 7.39 (d, J = 8.47 Hz, 2 H) 7.87 (d, J = 9.03 Hz, 2 H) 8.50 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 9.15 (s, 2 H) 9.22 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H).
- 15

Ejemplo 54

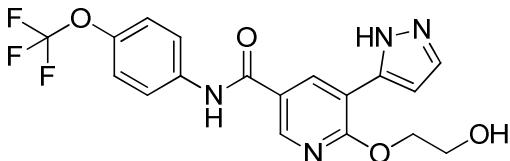
6-(2-methoxy-ethoxy)-5-(1H-pyrazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-methoxy)-phenyl)-nicotinamida



- 20 Una mezcla de la 5-bromo-6-(2-methoxy-ethoxy)-N-(4-(trifluoro-methoxy)-fenil)-nicotinamida (Etapa 51.1, 50 miligramos, 0.115 milimoles), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (49 miligramos, 0.172 milimoles), Pd(Ph₃P)₄ (13 miligramos, 0.011 milimoles), y tolueno (0.5 mililitros), se agitó durante 15 minutos bajo una atmósfera de argón. Se agregó K₃PO₄ (73 miligramos, 0.345 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un cartucho de resina de PL-Tiol MP, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, para proporcionar la 6-(2-methoxy-ethoxy)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-methoxy)-fenil)-nicotinamida (50 miligramos, 0.099 milimoles), la cual, junto con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.25 mililitros, 3.24 milimoles), y dícloro-metano (DCM) (0.4 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con una solución de Na₂CO₃ (2 M), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna Diol; gradiente del 13 % al 18 % en 6 minutos), y se liofilizó para proporcionar un polvo grisáceo. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.04 minutos, m/z = 423.3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.34 (s, 3 H) 3.73 - 3.82 (m, 2 H) 4.58 (br. s, 2 H) 6.90 (d, J = 1.88 Hz, 1 H) 7.37 (d, J = 8.47 Hz, 2 H) 7.83 - 7.87 (m, 1 H) 7.89 (d, J = 9.03 Hz, 2 H) 8.70 (d, J = 2.26 Hz, 1 H) 8.77 - 8.90 (m, 1 H) 10.55 (br. s, 1 H) 13.06 - 13.22 (m, 1 H).
- 25
- 30

Ejemplo 55

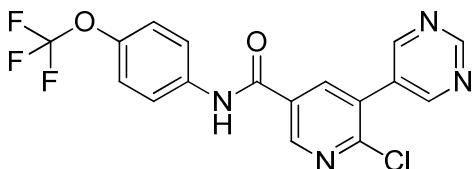
6-(2-hidroxi-ethoxy)-5-(1H-pyrazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-methoxy)-phenyl)-nicotinamida



Una mezcla de 5-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 52.1, 100 miligramos, 0.237 milímoles), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (66 miligramos, 0.237 milímoles), Pd(*Ph*₃P)₄ (27 miligramos, 0.024 milímoles), K₃PO₄ (151 miligramos, 0.712 milímoles), y tolueno (1.5 mililitros), se agitó a 110°C durante 5 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró a través de un cartucho de resina de PL-Tiol MP, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, para proporcionar la 6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida, la cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (0.4 mililitros), se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0.25 mililitros, 3.24 milímoles), y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con una solución de Na₂CO₃ (2 M), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna DEAP; gradiente del 25 % al 30 % en 6 minutos), y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 0.92 minutos, m/z = 409.1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.82 (t, J = 4.90 Hz, 2 H) 4.48 (t, J = 4.89 Hz, 2 H) 6.98 (d, J = 1.69 Hz, 1 H) 7.37 (d, J = 8.66 Hz, 2 H) 7.75 - 7.83 (m, 1 H) 7.88 (s, 2 H) 8.70 (d, J = 2.26 Hz, 2 H) 8.79 (br. s, 1 H) 10.54 (s, 1 H) 12.86 - 13.40 (m, 1 H).

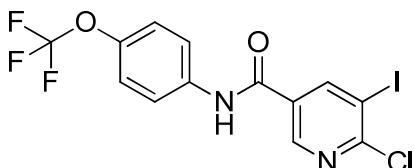
Ejemplo 56

6-cloro-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 56.1, 5.7 gramos, 12.75 milímoles), ácido pirimidin-5-borónico (2.5 gramos, 19.77 milímoles), PdCl₂(dppf) (CH₂Cl₂) (0.625 gramos, 0.765 milímoles), Na₂CO₃ (19.13 mililitros, 38.3 milímoles), y DME (100 mililitros), se agitó a 80°C durante 2.5 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo®, se diluyó con EtOAc (100 mililitros), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel se sílice Biotage, 120 gramos, Eluyente: n-hexano / EtOAc del 20 % al 60 % de EtOAc), para dar el producto del compuesto del título como un sólido cristalino color rosado. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.01 minutos, 393.2 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.42 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.88 (d, J = 9.38 Hz, 2 H) 8.56 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 9.03 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 9.10 (s, 2 H) 9.32 (s, 1 H) 10.69 (s, 1 H).

Etapa 56.1 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



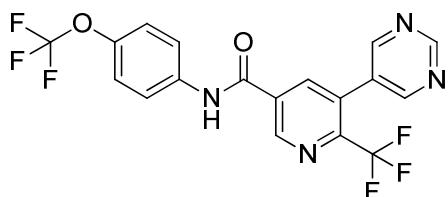
30

Se agregaron DMF (0.014 mililitros, 0.176 milímoles), y cloruro de oxalilo (2.316 mililitros, 26.5 milímoles), a una solución de ácido 6-cloro-5-yodo-nicotínico (5 gramos, 17.64 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (80 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (60 mililitros). Se agregó di-

isopropil-etil-amina (DIPEA) (9.24 mililitros, 52.9 milimoles), y la mezcla se enfrió hasta 5°C, se trató por goteo con una solución de 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (2.62 mililitros, 19.40 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), y se agitó a 5°C durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con ácido cítrico acuoso al 10 % (70 mililitros), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con Na₂CO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se suspendió en n-hexano, y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.22 minutos, 440.9/442.9 [M-H]⁻.

Ejemplo 57

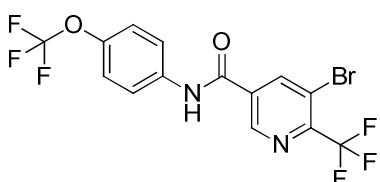
5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(trifluoro-metil)-nicotinamida



10

La 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(trifluoro-metil)-nicotinamida (Etapa 57.1, 125.7 miligramos, 0.293 milimoles), ácido pirimidin-5-il-borónico (43.6 miligramos, 0.352 milimoles), Cs₂CO₃ (191 miligramos, 0.586 milimoles), PdCl₂(dpdpf)(CH₂Cl)₂ (23.92 miligramos, 0.029 milimoles), agua (2 mililitros), y dioxano (8 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2.5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 25 gramos, n-hexano / EtOAc), y se recristalizó a partir de n-hexano / EtOAc, para dar el compuesto del título como un polvo color rosado. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.07 minutos, m/z = 429 [M+H]⁺.

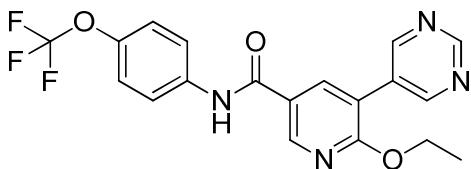
Etapa 57.1 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(trifluoro-metil)-nicotinamida



Se agregaron TMSI (0.821 mililitros, 5.00 milimoles) y NaI (2.248 gramos, 15.00 milimoles) a una solución de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2, 1.978 gramos, 5 milimoles) en MeCN (40 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó durante 2.2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaOH acuosa 2 M, agua, Na₂S₂O₃ acuosa al 5 %, agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo (487 miligramos (0.5 milimoles), el cual, junto con CuI (19.05 miligramos, 0.100 milimoles), 2,2-difluoro-2-(fluoro-sulfonil)-acetato de metilo (0.159 mililitros, 1.25 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (2.5 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción (RM) enfriada se agregó a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agitó durante la noche. El producto se filtró, se lavó con agua, entonces se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 100 gramos, n-hexano / EtOAc, 4:1), para proporcionar el compuesto del título como un polvo color beige. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.25 minutos, m/z = 426.9 / 428.9 [M-H]⁻.

Ejemplo 58

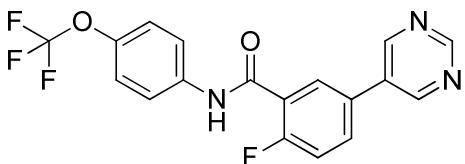
6-etoxy-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 49, utilizando la 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 44.2), y etanol, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.11 minutos, m/z = 405.3 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (t, J = 7.04 Hz, 3 H) 4.49 (q, J = 7.04 Hz, 2 H) 7.39 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.88 (m, J = 9.00 Hz, 2 H) 8.48 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.84 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 9.14 (s, 2 H) 9.22 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H).

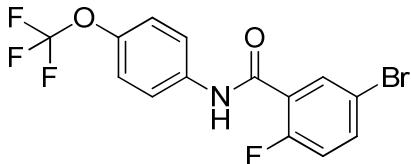
Ejemplo 59

2-fluoro-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 57, utilizando la 5-bromo-2-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 59.1), y ácido pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.04 minutos, m/z = 378.1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.39 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.56 (t, J = 9.19 Hz, 1 H) 7.85 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 8.01 - 8.09 (m, 1 H) 8.15 (dd, J = 6.65, 2.35 Hz, 1 H) 9.22 (s, 3 H) 10.72 (s, 1 H).

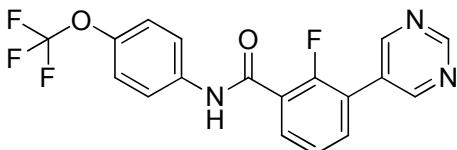
15 Etapa 59.1 5-bromo-2-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



20 Se agregó carbonil-di-imidazol (1.054 gramos, 6.50 milímoles) a una solución de ácido 5-bromo-2-fluoro-benzoico (1.129 gramos, 5.0 milímoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. Se agregó 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (1.129 gramos, 5.0 milímoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente (RT), y se agitó durante 2 días. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso, se agitó y se filtró. El material filtrado se lavó con agua, se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 100 gramos, n-hexano / EtOAc, 2:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.27 minutos, m/z = 378.0 / 380.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

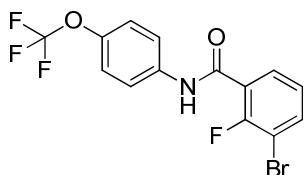
2-fluoro-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 57, utilizando la 3-bromo-2-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (Etapa 60.1), y ácido pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 1.04$ minutos, $m/z = 378.2$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.39 (d, $J = 8.99$ Hz, 2 H) 7.51 (t, $J = 7.62$ Hz, 1 H) 7.74 - 7.91 (m, 4 H) 9.09 (s, 2 H) 9.27 (d, $J = 1.17$ Hz, 1 H) 10.72 (s, 1 H).

5

Etapa 60.1 3-bromo-2-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

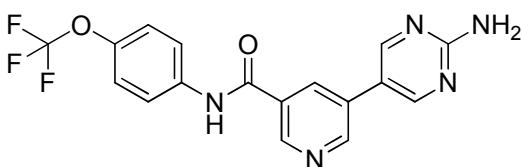


Una solución de cloruro de oxalilo (0.657 mililitros, 7.50 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros) y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.01 mililitros), se agregó a una suspensión de ácido 3-bromo-2-fluoro-benzoico (1.095 gramos, 5 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCE (10 mililitros), se trató por goteo con una solución de 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (0.744 mililitros, 5.50 milímoles), y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (1.747 mililitros, 10.00 milímoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 100 gramos, n-hexano / EtOAc, 2:1), para proporcionar el compuesto del título como cristales color beige. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 1.22$ minutos, $m/z = 375.9/378.0$ [M-H]⁻.

10

Ejemplo 61

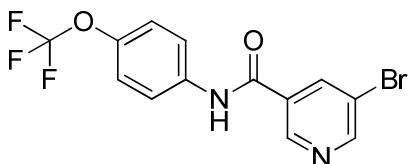
5-(2-amino-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 61.1, 181 miligramos, 0.5 milímoles), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-amina (133 miligramos, 0.6 milímoles), PdCl₂(dpff)(CH₂Cl₂) (20.42 miligramos, 0.025 milímoles), K₂CO₃ (138 miligramos, 1 milímol), agua (2 mililitros), y dioxano (10 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 24 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto, el cual se recristalizó a partir de EtOAc caliente, para proporcionar el compuesto del título como un polvo color beige. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 0.89$ minutos, $m/z = 376.2$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.98 (s, 2 H) 7.41 (d, $J = 8.99$ Hz, 2 H) 7.90 (d, $J = 8.99$ Hz, 2 H) 8.50 - 8.55 (m, 1 H) 8.76 (s, 2 H) 9.00 (d, $J = 1.95$ Hz, 1 H) 9.06 (d, $J = 1.96$ Hz, 1 H) 10.62 (s, 1 H).

25

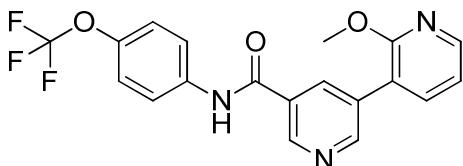
Etapa 61.1 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 59.1, utilizando ácido 5-bromo-nicotínico y 4-(trifluoro-metoxi)-anilina, para proporcionar cristales blancos. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 1.11$ minutos, 361.1/363 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 62**

2'-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



La 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 61.1, 90 miligramos, 0.25 milimoles), ácido 2-metoxipiridin-3-il-borónico (45.9 miligramos, 0.300 milimoles), K₂CO₃ (69.1 miligramos, 0.500 milimoles), 10 PdCl₂(dpff)(CH₂Cl₂) (20.42 miligramos, 0.025 mili-moles), agua (0.6 mililitros), y dioxano (3 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 15 gramos, EtOAc), 15 para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 1.1$ minutos, m/z = 390.2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.93 (s, 3 H) 7.19 (dd, J = 7.23, 4.89 Hz, 1 H) 7.40 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.89 (m, J = 9.00 Hz, 2 H) 7.97 (dd, J = 7.43, 1.96 Hz, 1 H) 8.28 (dd, J = 5.08, 1.96 Hz, 1 H) 8.46 (t, J = 2.15 Hz, 1 H) 8.97 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 9.08 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 10.64 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 63**

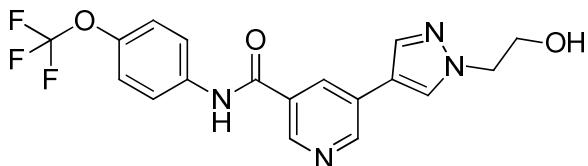
20 2'-hidroxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



Se agregó TMSI (100 microlitros, 0.734 milimoles) a una solución de 2'-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (Ejemplo 62, 79 miligramos, 0.203 milimoles) en CHCl₃ (4 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en 25 metanol (MeOH), y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con NH₃ acuoso al 5 %, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto, el cual se recristalizó a partir de EtOAc caliente, para proporcionar el compuesto del título como cristales color beige. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 0.87$ minutos, m/z = 376.1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.38 (t, J = 6.65 Hz, 1 H) 7.40 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.51 (d, J = 6.26 Hz, 1 H) 7.86 - 7.96 (m, 3 H) 8.61 - 8.66 (m, 1 H) 9.00 - 9.04 (m, 1 H) 9.09 - 9.13 (m, 1 H) 10.63 (s, 1 H) 12.03 (br. s, 1 H).

30 **Ejemplo 64**

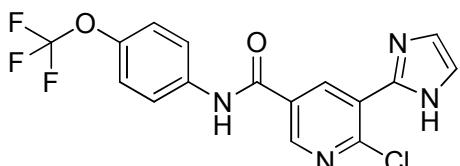
5-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 61.1, 181 miligramos, 0.5 milímoles), 1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (193 miligramos, 0.600 milímoles), 5 PdCl₂(dpff)(CH₂Cl₂) (20.42 miligramos, 0.025 milímoles), K₂CO₃ (138 miligramos, 1 milímol), agua (2 mililitros), y dioxano (10 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 25 gramos, 10 EtOAc). El intermediario purificado se trató con HCl 5 M en metanol (MeOH) (5 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto, el cual se recristalizó a partir de Et₂O / EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un polvo color beige. UPLC-MS (Condición 2) t_R 0.92 minutos, m/z = 393.2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.78 (q, J = 5.47 Hz, 2 H) 4.19 (t, J = 5.47 Hz, 2 H) 4.96 (t, J = 5.08 Hz, 1 H) 7.40 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.90 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.43 (d, J = 1.17 Hz, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 10.63 (s, 1 H).

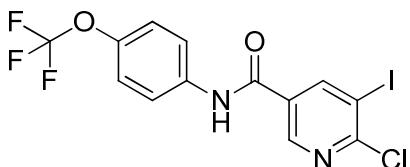
Ejemplo 65

6-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una solución de cloruro de isopropil-magnesio 2 M en tetrahidrofurano (THF) (2.5 mililitros, 5 milímoles), se agregó por goteo a una solución de 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 65.1, 885 miligramos, 2 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), a una temperatura de entre -70°C y -85°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción entonces se agitó entre -45°C y -40°C durante 30 minutos, entonces se enfrió a -75°C, 20 y se trató por goteo con N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.465 mililitros, 6.00 milímoles). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, entonces se trató con una solución acuosa de NH₄Cl (15 mililitros), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl, con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (MeOH) (10 mililitros), se trató con glioxtal al 40 % en agua (0.178 mililitros, 3.89 milímoles), y NH₃ acuoso al 25 % (1.462 mililitros, 19.44 milímoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (Gel de sílice, 50 gramos, n-hexano / EtOAc, 2:1 y 1:1), y se recristalizó a partir de n-hexano / EtOAc, para proporcionar el producto del título como cristales blancos. UPLC-MS (Condición 2) t_R 0.88 minutos, m/z = 383.1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.19 (s, 1 H) 7.41 (d, J = 7.72 Hz, 3 H) 7.89 (d, J = 8.85 Hz, 2 H) 8.76 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 8.94 (d, J = 2.07 Hz, 1 H) 10.77 (s, 1 H) 12.60 (br. s, 1 H).

Etapa 65.1 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se agregaron DMF (1.927 mililitros, 24.89 milímoles) y SOCl_2 (18.17 mililitros, 249 milímoles), a una suspensión de ácido 6-cloro-5-yodo-3-piridin-carboxílico (24 gramos, 83 milímoles) en tolueno (165 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en

- 5 tetrahidrofuran (THF) (165 mililitros). Se agregó di-isopropil-etyl-amina (DIPEA) (29.0 mililitros, 166 milímoles), y la mezcla se enfrió a -15°C, se trató por goteo con una solución de 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (15.43 gramos, 87 milímoles) en tetrahidro-furano (THF) (165 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en terbutil-metil-éter (TBME) (500 mililitros), se lavó con HCl 1N, una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto se recristalizó a partir de EtOAc / n-heptano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 2) $t_{\text{R}} = 1.23$ minutos, $m/z = 440.8 [\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 66

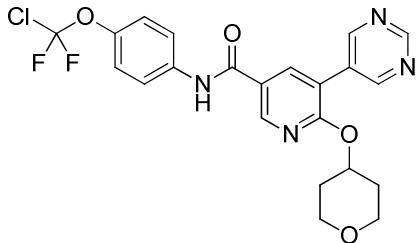
6-(2-hidroxi-propan-2-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 15 La 6-cloro-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Ejemplo 56, 100 miligramos, 0.253 milímoles), tributil-(1-etoxy-vinil)-estanano (0.103 mililitros, 0.304 milímoles), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (29.3 miligramos, 0.025 milímoles), y dioxano (1 mililitro), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, la 6-(1-etoxy-vinil)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida cruda (100 miligramos, 0.232 milímoles) se trató con HCl 4M en dioxano (2 mililitros, 8.00 milímoles), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se trató con un exceso de Na_2CO_3 acuoso, y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Redisep®, 24 gramos, EtOAc / n-hexano, del 50 % al 70 % de EtOAc). La 6-acetil-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (25 miligramos, 0.062 milímoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros), se enfrió a -60°C, y se trató por goteo con una solución de MeMgBr 1.4M en tetrahidrofuran (THF)/tolueno (1:3) (0.089 mililitros, 0.124 milímoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a -60°C, entonces se trató con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (Columna NH_2 ; gradiente del 12 % al 17 % en 6 minutos), y se liofilizó en agua/MeCN para proporcionar el compuesto del título. UPLC-MS (Condición 2) $t_{\text{R}} 0.79-0.94$ minutos, $m/z = 419.1 [\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (s, 6 H) 5.02 (br. s, 1 H) 7.39 (d, $J = 8.40$ Hz, 2 H) 7.87 (d, $J = 9.10$ Hz, 2 H) 8.11 (d, $J = 2.19$ Hz, 1 H) 8.77 (s, 2 H) 9.09 (d, $J = 2.20$ Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 10.55 (s, 1 H).

Ejemplo 67

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-oxi)-nicotinamida

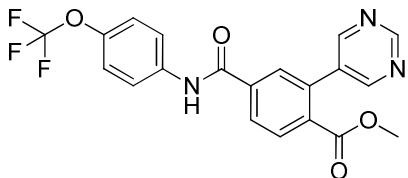


Se agregó tetrahidro-2H-piran-4-ol (0.105 mililitros, 1.095 milímoles) a una mezcla agitada de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida (Ejemplo 76, 100 mili-gramos, 0.243 milímoles), y K_2CO_3 (201.6 miligramos, 1.458 milímoles) en MeCN (1 mililitro), y la mezcla de reacción se agitó a 110-130°C durante 26 horas.

- 5 El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) (Columna 2-EP; gradiente del 9 % al 19 % en 6 minutos), y se liofilizó en agua / MeCN (volumen mínimo), para dar el compuesto del título. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.09 minutos, m/z = 477.0/479.1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.62 - 1.76 (m, 2 H) 1.98 - 2.11 (m, 2 H) 3.48 - 3.60 (m, 2 H) 3.70 - 3.82 (m, 2 H) 5.37 - 5.49 (m, 1 H) 7.38 (d, J = 9.16 Hz, 2 H) 7.88 (d, J = 9.00 Hz, 2 H) 8.50 (d, J = 2.38 Hz, 1 H) 8.83 (d, J = 2.51 Hz, 1 H) 9.16 (s, 2 H) 9.23 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H).
- 10

Ejemplo 68

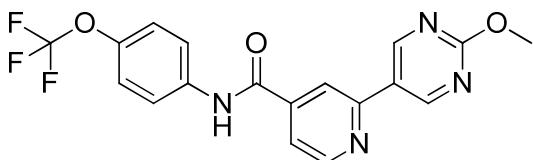
2-(pirimidin-5-il)-4-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-benzoato de metilo



- 15 Se agregaron por goteo $SOCl_2$ (1.218 mililitros, 16.68 milímoles) y N,N-dimetil-formamida (DMF) (208.24 microlitros), a una suspensión de ácido 3-yodo-4-(metoxi-carbonil)-benzoico (1.0212 gramos, 3.34 milímoles) en tolueno (8.37 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (6.27 mililitros). Se agregó di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (1.166 mililitros, 6.67 milímoles), y la mezcla se enfrió hasta 0°C, se trató por goteo con una solución de 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (0.496 mililitros, 3.67 milímoles) en tetrahidrofurano (THF), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se trató con HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 M, $NaHCO_3$ al 10 %, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo (500 miligramos, 1.075 mili-moles), el cual, junto con ácido pirimidin-5-il-borónico (266 mili-gramos, 2.150 milímoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (75 miligramos, 0.107 mili-moles), Na_2CO_3 (342 miligramos, 3.22 milímoles), agua (1.30 mililitros), EtOH (656 microlitros), y DME (4.58 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evació / purgó con argón, y se sometió a irradiación de microondas (MW) durante 10 minutos a 120°C. La mezcla de reacción (RM) se diluyó con DME (3 mililitros), y se agitó durante la noche con Si-Tiol (1.3 milímoles/gramo, 413 miligramos, 0.537 milímoles). La mezcla se centrifugó, se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (Gel de sílice, ciclohexano / EtOAc, del 2 % al 50 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.08 minutos, m/z = 418.2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.72 (s, 3 H) 7.40 (d, J = 8.21 Hz, 2 H) 7.88 (m, J = 9.00 Hz, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.16 (s, 2 H) 8.88 (s, 2 H) 9.24 (s, 1 H) 10.62 (s, 1 H).
- 20
- 25
- 30

Ejemplo 69

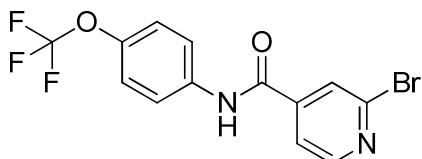
2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-isonicotinamida



La 2-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-isonicotinamida (Etapa 69.1, 70 miligramos, 0.194 milimoles), ácido 2-metoxi-pirimidin-borónico (45 miligramos, 0.291 milimoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5.44 miligramos, 7.75 micromoles), Na₂CO₃ (71.9 miligramos, 0.678 mili-moles), agua (194 microlitros), EtOH (129 microlitros), y DME (969 microlitros),

- 5 se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y se sometió a irradiación de microondas (MW) a 125°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó con Si-Tiol (53.8 miligramos, 0.078 milimoles) durante 30 minutos. La resina se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel se sílice Biotage, 4 gramos, diclorometano (DCM) / metanol (MeOH) + NH₄OH al 1 %, del 1.5 % al 20 % de metanol (MeOH) + NH₄OH al 1 %), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. UPLC-MS (Condición 1) *t*_R 2.58 minutos, m/z = 391 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 7.42 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.84 (dd, J = 5.01, 1.35 Hz, 1 H) 7.90 (m, J = 9.30 Hz, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.89 (d, J = 5.14 Hz, 1 H) 9.34 (s, 2 H) 10.71 (s, 1 H).
- 10

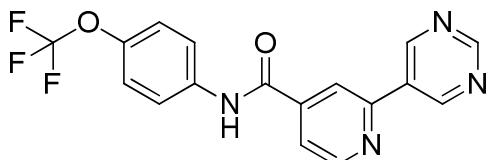
Etapa 69.1 2-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-isonicotinamida



- 15 Se agregó carbonil-di-imidazol (2.367 gramos, 14.60 mili-moles) a una solución agitada de ácido 2-bromoisonicotínico (2.4572 gramos, 12.16 milimoles) en MeCN (30 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (2.467 mililitros, 18.25 milimoles), y la mezcla de reacción (RM) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 mililitros), y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso (pH = 3), salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida hasta obtener un residuo, el cual se trituró con n-heptano, y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) *t*_R = 1.55 minutos, m/z= 360.9 - 362.9 [M+H]⁺, m/z= 358.9 – 360.9 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.40 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.77 - 7.97 (m, 3 H) 8.12 (s, 1 H) 8.61 (d, J = 5.14 Hz, 1 H) 10.72 (s, 1 H).
- 20

25 **Ejemplo 70**

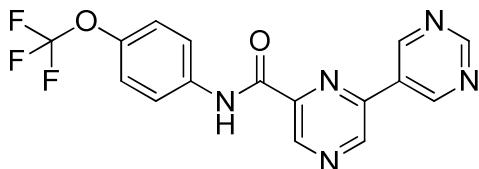
2-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-isonicotinamida



- El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 69, utilizando 2-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-isonicotinamida, y ácido 5-pirimidin-borónico para proporcionar un sólido gris. UPLC-MS (Condición 1) *t*_R 2.31 minutos, m/z = 361.0 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.43 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.92 (d, J = 9.29 Hz, 3 H) 8.58 (s, 1 H) 8.96 (d, J = 5.14 Hz, 1 H) 9.31 (s, 1 H) 9.53 (s, 2 H) 10.74 (s, 1 H).
- 30

Ejemplo 71

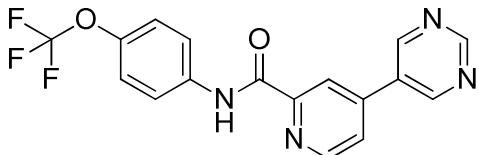
6-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-pirazin-2-carboxamida



Se agregaron por goteo SOCl_2 (0.71 mililitros, 2.84 milímoles) y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.025 mililitros), a una suspensión de ácido 6-cloro-pirazin-2-carboxílico (0.450 gramos, 2.84 milímoles) en tolueno (1 mililitro), y la mezcla de reacción se agitó a 80-90°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) y acetona (20 mililitros), se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de argón, se agregaron piridina (0.689 mililitros, 8.52 milímoles), una solución de 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (0.593 mililitros, 4.42 milímoles) en acetona (5 mililitros), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con HCl acuoso 1M (40 mililitros), y se extrajo con EtOAc/TBME (1:4). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1M, agua, salmuera, y se secaron sobre MgSO_4 , y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 25 gramos, ciclohexano / EtOAc, del 5 % al 30 % de EtOAc), y proporcionó la 6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-pirazin-2-carboxamida como un aceite amarillo (50 miligramos, 0.157 milímoles), el cual, junto con ácido pirimidin-5-il-borónico (39.0 miligramos, 0.315 milímoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (6.63 miligramos, 0.0094 milímoles), Na_2CO_3 (66.7 miligramos, 0.630 milímoles), DME (668 microlitros), agua (191 microlitros), y EtOH (95 microlitros), se agitó a 80-85°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se agitó durante la noche con Si-Tiol (Silicycle, 124 miligramos, 0.157 milímoles), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 4 gramos, dicloro-metano (DCM) / EtOAc + NH_4OH al 0.1 %, del 20 % al 80 % de EtOAc + NH_4OH al 0.1 %). La cristalización a partir de metanol (MeOH) proporcionó el producto del título como agujas blancas. UPLC-MS (Condición 1) $t_R = 2.68$ minutos, $m/z = 362.0$ [$\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 360.0$ [$\text{M}-\text{H}]^-$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H) 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H) 9.35 (s, 1 H) 9.38 (s, 1 H) 9.69 (s, 1 H) 9.88 (s, 2 H) 10.85 (s, 1 H).

Ejemplo 72

25 4-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-picolinamida

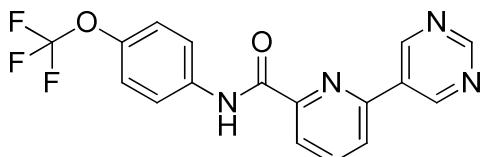


Se agregaron por goteo SOCl_2 (2.93 mililitros, 40.2 milímoles) y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.01 mililitros) al ácido 4-yodo-picolínico (1 gramo, 4.02 milímoles) en tolueno (10 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (8 mililitros), se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de argón, se agregaron di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (2.104 mililitros, 12.05 milímoles), y 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (0.593 mililitros, 4.42 milímoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con NH_4Cl acuoso saturado (50 mililitros), y se extrajo con EtOAc/TBME (1:1). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 mililitros), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (50 mililitros), una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 40 gramos, ciclohexano / EtOAc- NH_4OH al 0.1 %, del 5 % al 30 % de EtOAc - NH_4OH al 0.1 %), para dar una mezcla del cloro y el intermediario de yodo (100 miligramos), el cual, junto con ácido pirimidin-5-il-borónico (87.3 miligramos, 0.705 milímoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (23.74 miligramos, 0.034 milímoles), Na_2CO_3 (90 miligramos, 0.846 milímoles), agua (342 microlitros), EtOH (171 microlitros), y DME (1196 microlitros), se agitó a 100°C durante 16 horas, y durante 1 hora a 150°C. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), se agitó durante 2 horas con Si-Tiol (Silicycle, 111 miligramos, 0.141 milímoles), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 12 gramos, ciclohexano / EtOAc + NH_4OH al 0.1 %, del 25 % al 100 % de EtOAc + NH_4OH al 0.1 %), y HPLC de preparación (Columna: dos columnas SunFire^{MR} dc18, 30 x 100 milímetros, 5 micras, acopladas mediante tubería

5 capilar, elución en gradiente de agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % / MeOH-MeCN (3:1), del 40 % al 83 % de metanol (MeOH)-MeCN (3:1) en 20 minutos), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 1) t_R = 2.54 minutos, m/z = 361.0 [M+H]⁺, m/z = 359.0 [M-H]⁻; ¹H-RMN (377 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -56.94 (s, 3 F); ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2 H) 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.17 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 1 H) 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1 H) 8.90 (d, J = 5.1 Hz, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.36 (s, 2 H) 10.97 (s, 1 H).

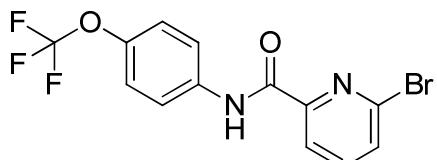
Ejemplo 73

6-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-picolinamida



10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 57, utilizando la 6-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-picolinamida (Etapa 73.1), y ácido 5-pirimidin-borónico, para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.08 minutos, m/z = 361.1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.43 (d, J = 9.38 Hz, 2 H) 8.02 (m, J = 9.00 Hz, 2 H) 8.20 - 8.28 (m, 2 H) 8.42 - 8.47 (m, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.81 (s, 2 H) 10.76 (s, 1 H).

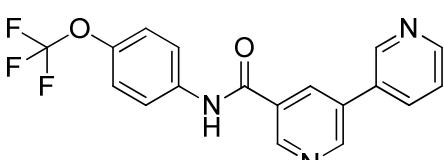
Etapa 73.1 6-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-picolinamida



15
El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 59.1, utilizando ácido 6-bromo-picínico y 4-(trifluoro-metoxi)-anilina para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.27 minutos, m/z = 361.0/363.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

20 N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

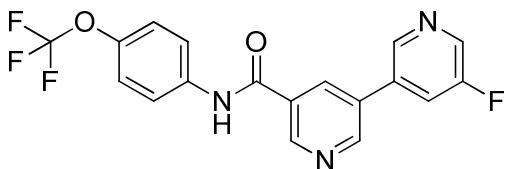


Una mezcla de 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 42.1, 5 gramos, 13.85 milímoles), ácido 3-piridil-borónico (1.872 gramos, 15.23 milímoles), PdCl₂(dpff) (0.507 gramos, 0.692 milímoles), K₃PO₄ (8.82 gramos, 41.5 milímoles), EtOH (9.33 mililitros), agua (14 mililitros), y tolueno (70 mililitros), se agitó a 100°C durante 2 horas.
25 El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 500 gramos, EtOAc / metanol (MeOH) del 0 al 2 % de metanol (MeOH)). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en tetrahidrofurano (THF), se agitó durante la noche con Si-Tiol (1 gramo), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 7) t_R 0.95 minutos, m/z = 358

[M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.41 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 7.59 (dd, J = 7.95, 4.77 Hz, 1 H) 7.91 (m, J = 9.00 Hz, 2 H) 8.29 (dt, J = 7.83, 1.96 Hz, 1 H) 8.65 (t, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.68 (dd, J = 4.77, 1.59 Hz, 1 H) 9.08 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 9.13 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 9.16 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.69 (s, 1 H).

Ejemplo 75

- 5 5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

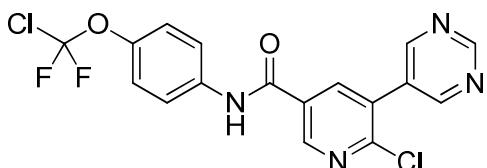


Una mezcla de 5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 42.1, 5 gramos, 13.85 milímoles), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (3.5 gramos, 15.23 milímoles), PdCl₂(dppf) (0.507 gramos, 0.692 milímoles), K₃PO₄ (8.82 gramos, 41.5 milímoles), EtOH (9.33 mililitros), agua (14 mililitros), y tolueno (70 mililitros),

10 se agitó a 100°C durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 500 gramos, EtOAc / MeOH, del 0 al 2 % de metanol (MeOH)). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en tetrahidrofurano (THF), se agitó durante la noche con Si-Tiol (1 gramo), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 7) t_R = 1.03 minutos, m/z = 376 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.43 (d, J = 8.93 Hz, 2 H) 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2 H) 8.32 (dd, J = 2.20 Hz, 1 H) 8.71 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 9.0 (d, J = 5.1 Hz, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 10.69 (s, 1 H).

Ejemplo 76

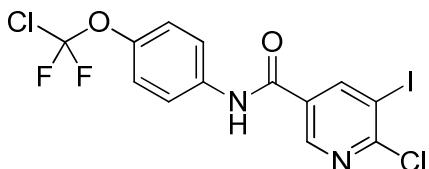
- 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



La 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 76.1, 8 gramos, 17.43 milímoles), ácido pirimidin-5-borónico (4.55 gramos, 34.9 milímoles), PdCl₂(dppf) (0.638 gramos, 0.871 milímoles), Na₂CO₃ (26.1 mililitros de 2 M, 52.3 milímoles), y DME (110 mililitros), se agregaron a un frasco, el cual se selló, se evacuó / purgó con argón, y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (200 mililitros), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 750 gramos, EtOAc / n-hexano, 1:1), y se recristalizó a partir de EtOAc / iPr₂O para dar el producto del título como un sólido color rosado.

30 UPLC-MS (Condición 2) t_R = 1.05 minutos, m/z = 409.0/411.0 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.38 (d, J = 8.60 Hz, 2 H) 7.86 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 8.54 (d, J = 1.95 Hz, 1 H) 9.01 (br.s., 1 H) 9.08 (s, 2 H) 9.30 (s, 1 H) 10.67 (s, 1 H).

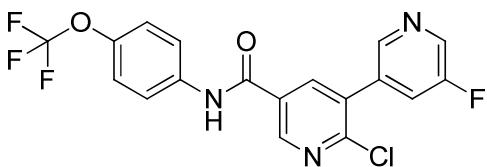
Etapa 76.1 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida



El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en la Etapa 65.1, utilizando ácido 6-cloro-5-yodo-3-piridin-carboxílico y 4-(cloro-difluoro-metoxi)-anilina, para proporcionar un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 1.25$ minutos, $m/z = 459.0/460.7/462.1 [M+H]^+$.

5 **Ejemplo 77**

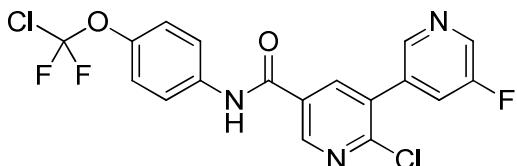
2-cloro-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 56 utilizando 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida y pinacol-éster del ácido 3-fluoro-piridin-5-borónico, para proporcionar el producto del título como un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 1.13$ minutos, $m/z = 412 [M+H]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.39 (d, $J = 8.99$ Hz, 2 H) 7.85 (d, $J = 8.99$ Hz, 2 H) 8.02 - 8.12 (m, 1 H) 8.49 (d, $J = 2.35$ Hz, 1 H) 8.64 - 8.76 (m, 2 H) 8.99 (dd, $J = 2.35, 0.78$ Hz, 1 H) 10.65 (s, 1 H).

Ejemplo 78

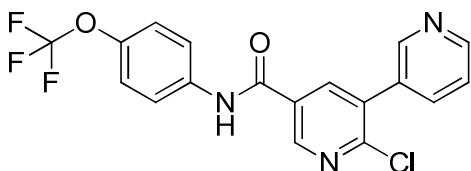
2-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó en una forma análoga a aquélla descrita en el Ejemplo 76, utilizando la 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (Etapa 76.1), y pinacol-éster del ácido 3-fluoro-piridin-5-borónico (80°C en lugar de 90°C), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-MS (Condición 2) $t_R = 1.17$ minutos, $m/z = 425.9/427.9 [M-H]^-$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.42 (d, $J = 8.68$ Hz, 2 H) 7.60 (dd, $J = 7.89, 4.83$ Hz, 1 H) 7.88 (d, $J = 9.05$ Hz, 2 H) 8.07 (dt, $J = 7.82, 1.90$ Hz, 1 H) 8.49 (d, $J = 2.32$ Hz, 1 H) 8.71 (dd, $J = 4.83, 1.41$ Hz, 1 H) 8.81 (d, $J = 2.08$ Hz, 1 H) 9.00 (d, $J = 2.20$ Hz, 1 H) 10.68 (s, 1 H).

Ejemplo 79

2-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

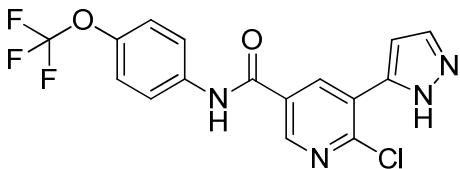


Una mezcla de la 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 56.1, 15 gramos, 33.9 milímoles) (15 gramos, 33.9 milímoles), ácido piridin-3-il-borónico (4.73 gramos, 37.3 mili-moles), PdCl₂(dppf) (1.240 gramos, 1.695 milímoles), K₃PO₄ (21.58 gramos, 102 milímoles), agua (4 mililitros), y tolueno (160 mililitros), se agitó a 100°C

durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 500 gramos, EtOAc / MeOH, del 0 al 2 % de metanol (MeOH)). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar un residuo, el cual se disolvió en metanol (MeOH) (50 mililitros), se agitó durante la noche con Si-Tiol (1 gramo), se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida, para dar el compuesto del título como un sólido color beige. UPLC-MS (Condición 7) *t*_R = 1.1 minutos, m/z = 392 [M-H]⁻; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.42 (d, J = 8.68 Hz, 2 H) 7.60 (dd, J = 7.89, 4.83 Hz, 1 H) 7.88 (d, J = 9.05 Hz, 2 H) 8.07 (dt, J = 7.82, 1.90 Hz, 1 H) 8.49 (d, J = 2.32 Hz, 1 H) 8.71 (dd, J = 4.83, 1.41 Hz, 1 H) 8.81 (d, J = 2.08 Hz, 1 H) 9.00 (d, J = 2.20 Hz, 1 H) 10.68 (s, 1 H).

15 Ejemplo 80

6-cloro-5-(1H-pirazol-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de la 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Etapa 56.1, 4.0 gramos, 8.95 milímoles), 1-tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3.73 gramos, 13.42 milímoles), Pd(PPh₃)₄ (0.517 gramos, 0.447 milímoles), K₃PO₄ (5.70 gramos, 26.8 milímoles) y tolueno (45 mili-litros), se agitó a 80°C durante 5 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo®, se lavó con EtOAc (100 mililitros), y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 80 gramos, n-hexano / EtOAc, de 9:1 a 1:1), para dar el intermediario protegido, (1.5 gramos, 3.02 milímoles), el cual se disolvió en diclorometano (DCM) (20 mililitros), se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (2.32 mililitros, 30.2 milímoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 76 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se trató con Na₂CO₃ acuoso saturado (80 mililitros), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mililitros), se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 40 gramos, n-hexano/EtOAc, de 9:1 a 1:1), para dar el compuesto del título como cristales color beige. UPLC-MS (Condición 2) *t*_R = 1.02 minutos, m/z = 382.9 [M+H]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.91 (s, 1 H) 7.38 (d, J = 8.99 Hz, 2 H) 7.80 - 8.00 (m, 3 H) 8.73 (d, J = 2.35 Hz, 1 H) 8.88 (d, J = 2.74 Hz, 1 H) 10.73 (s, 1 H) 13.29 - 13.42 (m, 1 H).

Ensayos

La utilidad de los compuestos de la invención descrita en la presente se puede evidenciar mediante la prueba de los siguientes ensayos. Los compuestos de la invención se evaluaron con el fin de determinar su capacidad para inhibir la actividad de ABL1 en los ensayos bioquímicos y de BCR-ABL1 en los ensayos celulares descritos más adelante.

Ensayos Bioquímicos

Expresión y purificación de quinasa de proteína - La expresión y la purificación de la ABL humana se llevó a cabo utilizando procedimientos de purificación de expresión convencionales. Se generó la proteína ABL64-515 y se utilizó para los ensayos de quinasa *in vitro*. La proteína se generó mediante un vector de co-expresión portador de

fragmentos de ADN para ABL1 (1^a isoforma, con una marca-His6 N-terminal, seguida por un sitio de disociación de proteasa PreScission), y la fosfatasa de tirosina de las proteínas-1B humana (residuos 1-283, no marcada), utilizando el vector de expresión doble pCDF Duet-1 (Novagen). La His-ABL se expresó en *E.coli* BL21 (DE3), y las proteínas de ABL se aislaron por afinidad con Ni en una columna de Ni-NTA (Qiagen). La marca-His se removió mediante la proteasa PreScission (GE Healthcare), y la ABL no fosforilada se purificó adicionalmente en un Mono Q HR 10/10 (GE Healthcare). La ABL mono-fosforilada es de aproximadamente el 10 al 20 % de la proteína de ABL total), y en una columna de exclusión por tamaños HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE Healthcare). Las proteínas ABL64-515 no fosforiladas se analizaron mediante análisis espectroscópico de masas y se congelaron instantáneamente en alícuotas, y se almacenaron a -80°C. La SRC (aminoácidos 83-535 o Src83-535) se expresó y se purificó como ya se ha descrito (S.W. Cowan-Jacob, G. Fendrich, P.W. Manley, W. Jahnke, D. Fabbro, J. Liebetanz, T. Meyer, c-Src crystal structure provides insights into c-Src activation. Structure 13 (2005) 861-871).

Radio-Ensayo de ABL1 (64-515)

Para la determinación de la actividad de quinasa de ABL, se utilizó el ensayo radiométrico de enlace al filtro. El ensayo se llevó a cabo mediante la mezcla de 10 microlitros del compuesto previamente diluido con 10 microlitros de ATP (ATP 20 μ M con 0.1 μ Ci de [γ -33P]-ATP) con el péptido fosfo-aceptor de poli-[Ala6Glu2LysHBr5Tyr1] = poliAEKY) en Tris/HCl 20 mM, pH de 7.5, DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 0.01 mM, NaCl 50 mM. Se agregaron 10 microlitros de enzima (en el intervalo de entre 5 nM y 20 nM), para iniciar la reacción. La incubación previa de la enzima con los compuestos (cuando se menciona) se llevó a cabo exponiendo la enzima a los compuestos antes de la adición de la mezcla de sustrato (ATP y/o sustrato peptídico). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 microlitros de EDTA 125 mM, y el 33P enlazado al péptido se separó sobre placas de filtro (PVDF o MAIP; Millipore, Volketswil, Suiza) preparadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las placas de filtro se lavaron 3 veces con H₃PO₄ al 0.5 %, seguido por la adición de 30 microlitros de cóctel de centelleo (Microscint, Perkin Elmer) por pozo, y entonces se analizaron en un contador de centelleos TopCount NXT (Perkin Elmer). Los resultados se expresaron como los valores IC₅₀. Los valores K_m para ATP se determinaron mediante el ensayo de la quinasa ABL con concentraciones crecientes de ATP y manteniendo el sustrato de proteína aceptor exógeno (poli-AEKY) en una concentración constante (a aproximadamente 2 veces su K_m), y viceversa. Las K_m y V_{max} se calcularon de acuerdo con Eadie-Hofstee, como se describe (D. Fabbro, G. Fendrich, V. Guez, T. Meyer, P. Furet, J. Mestan, J.D. Griffin, P.W. Manley, S.W. Cowan-Jacob, Targeted therapy with imatinib: An exception or a rule? Handbook of Experimental Pharmacology 167, Inhibitors of Protein Kinases and Protein Phosphates (2005) 361-389). Los datos se graficaron como V contra V/S, en donde V es la velocidad de la reacción en una concentración dada del sustrato (S), y se ajustó a una línea recta utilizando el análisis de regresión lineal, en donde la pendiente de la línea corresponde a la -K_m, y la intercepción Y representa la V_{max}.

Ensayo Caliper de ABL1 (64-515)

Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 384 pozos. Cada placa de ensayo contuvo diluciones en serie de 8 puntos para los 40 compuestos de prueba, así como cuatro diluciones en serie de 8 puntos de estauroporina como un compuesto de referencia, más 16 controles altos y 16 controles bajos. El manejo de líquidos y los pasos de incubación se hicieron en una estación de trabajo Thermo CatX equipada con Innovadyne Nanodrop Express. Entre los pasos de pipeteo, las puntas se limpian en ciclos de lavado utilizando un regulador de lavado.

Las placas de ensayo se prepararon mediante la adición de 50 nanolitros por pozo de la solución del compuesto en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 90 %. Las reacciones de quinasa se iniciaron mediante la adición por pasos de 4.5 microlitros por pozo de la solución de péptido/ATP (HEPES 50 mM, pH de 7.5, DTT 1 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.02 %, sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 0.6 %, beta-glicerofosfato 10 mM, y orto-vanadato de sodio 10 μ M, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 2 mM, ATP 4 μ M, péptido 4 μ M (FITC-Ahx-EAIYAAPFAKKK-NH₂), y 4.5 microlitros por pozo de la solución enzimática (HEPES 50 mM, pH de 7.5, DTT 1 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.02 %, sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 0.6 %, beta-glicerofosfato 10 mM, y orto-vanadato de sodio 10 μ M, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 2 mM, ABL 3.5 nM (ABL(64-515), producida en la empresa a partir de *E. coli*). Las reacciones de quinasa se incubaron a 30°C durante 60 minutos, y subsiguientemente se terminaron mediante la adición de 16 micro-litros por pozo de la solución de paro (Hepes 100 mM, pH de 7.5, sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 5 %, reactivo de recubrimiento Caliper al 0.1 %, EDTA 10 mM, y Brij35 al 0.015 %). Las placas con las reacciones de quinasa terminadas se transfirieron a las estaciones de trabajo Caliper LC3000 para su lectura. Los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron utilizando la tecnología de cambio de movilidad microfluida Caliper. Dicho de una manera breve, las muestras a partir de las reacciones de quinasa terminadas se aplicaron al chip. Los analitos se transportaron a través del chip mediante un flujo constante del regulador, y se monitoreó la migración del sustrato peptídico mediante la señal de fluorescencia de su marca. El péptido fosforilado (producto), y el péptido no fosforilado (sustrato) se separaron en un campo eléctrico mediante su proporción de carga/masa. Las actividades de quinasa se calcularon a partir de las cantidades del fosfo-péptido formado. Los valores IC₅₀ se determinaron a partir de los valores del porcentaje de inhibición en diferentes concentraciones de los compuestos mediante el análisis de regresión no lineal.

Preparación de diluciones de los compuestos: Los compuestos de prueba se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10 mM), y se transfirieron a tubos de fondo plano de 1.4 mililitros o de matriz en forma de V que llevaban una matriz 2D única. Las soluciones de suministro se almacenaron a +2°C si no se usaban inmediatamente. Para el procedimiento de prueba, los frascos se descongelaron y se identificaron mediante un explorador, en donde se generó una hoja de cálculo que guió los siguientes pasos de procesamiento.

Las diluciones de los compuestos se hicieron en placas de 96 pozos. Este formato hizo posible el ensayo de máximo 40 compuestos de prueba individuales en 8 concentraciones (puntos individuales), incluyendo 4 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluyó la producción de "placas de pre-dilución", "placas maestras" y "placas de ensayo".

10 Placas de predilución: Se utilizaron placas de polipropileno de 96 pozos como las placas de pre-dilución. Se preparó un total de 4 placas de pre-dilución incluyendo 10 compuestos de prueba cada una en las posiciones de la placa A1-A10, un compuesto estándar en la posición A11, y un control de sulfóxido de dimetilo (DMSO) en la posición A12. Todos los pasos de dilución se hicieron en un robot HamiltonSTAR.

15 Placas maestras: 30 microlitros de las diluciones individuales de los compuestos, incluyendo el compuesto estándar y los controles de las 4 "placas de pre-dilución" se transfirieron a una "placa maestra" de 384 pozos, incluyendo las siguientes concentraciones 1810, 362, 72.5, 54.6, 14.5, 2.9, 0.58 y 0.12 µM, respectivamente, en el 90 % de sulfóxido de dimetilo (DMSO).

20 Placas de ensayo: Entonces se prepararon "placas de ensayo" idénticas mediante el pipeteo de 50 nanolitros de cada una de las diluciones de los compuestos de las "placas maestras" en las "placas de ensayo" de 384 pozos por medio de un dosificador de 384 canales HummingBird. Estas placas se utilizaron directamente para el ensayo que se llevó a cabo en un volumen total de 9.05 microlitros. Esto condujo a una concentración final de los compuestos de 10, 2.0, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032, 0.00064 y 0.000128 µM, y en una concentración final de sulfóxido de dimetilo (DMSO) del 0.5 % en el ensayo.

Ensayos Celulares

25 Con el fin de evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de BCR-ABL1 en los ensayos celulares, los compuestos se evaluaron con el objeto de determinar su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación de las células dependiente de la expresión de BCR-ABL1 en relación con las células que no dependen de la expresión de BCR-ABL1.

30 Se utilizó la línea celular derivada de médula ósea de murino Ba/F3 para generar los modelos de líneas celulares apropiados. Las células Ba/F3 se obtuvieron en la German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares) (DSMZ, Braunschweig y DSMZ No. ACC 300). Las células Ba/F3 progenitoras dependen de IL3 para el crecimiento y la sobrevivencia, y se utilizaron como la línea celular de referencia que no depende de la actividad de BCR-ABL1 para el crecimiento y la sobrevivencia. Estas células son referidas como Ba/F3-WT.

35 Con el fin de generar las células Ba/F3 que dependen de la expresión de BCR-ABL1 para el crecimiento y la sobrevivencia, se diseñaron las células Ba/F3 para expresar BCR-ABL1, utilizando una transducción retroviral con un vector retroviral basado en MSCV que contenía un casete de expresión de BCR-ABL1 p210. Cuando se cultivaron en ausencia de IL-3, la proliferación de las células dependió de la expresión de BCR-ABL1. (Daley, G.Q. y Baltimore, D. Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myeloid leukemia-specific p210 BCR-ABL1 protein. PNAS 1988; 85: 9312-9316). Estas células son referidas como Ba/F3-BCR-ABL1-WT. Se empleó un planteamiento similar para generar las células Ba/F3 que dependen de una variante de BCR-ABL1, en donde la treonina 315 es reemplazada con isoleucina. Estas células son referidas como Ba/F3-BCR-ABL1-T315I.

45 Las células Ba/F3-WT se mantuvieron en un medio RPMI1640 con L-glutamina, HEPES (Lonza), suero bovino fetal (FBS) al 10 % (Gibco), y 5 nanogramos/mililitro de IL-3 (Calbiochem). Las células Ba/F3-BCR-ABL1-WT y las células Ba/F3-BCR-ABL1-T315I se mantuvieron en el medio RPMI1640 con L-glutamina, HEPES (Lonza), y suero bovino fetal (FBS) al 10 % (Gibco).

Ensayo de Proliferación

50 Para cada línea celular, se ajustó la densidad celular a 50,000 células/mlilitro, y se agregaron 50 microlitros (2,500 células) por pozo de una placa de ensayo de 384 pozos.

Los compuestos de prueba se volvieron a suspender en sulfóxido de dimetilo (DMSO) en una concentración de 10 mM. Se llevó a cabo una dilución triple en serie de cada compuesto con sulfóxido de dimetilo (DMSO) en placas

de 384 pozos utilizando el dosificador de líquidos Janus (PerkinElmer). El compuesto se suministró a las placas de ensayo que contenían 2,500 células en un volumen de 50 microlitros por medio de un suministro Acoustic a partir de un ATS-100 (EDC). Para los ensayos de las células Ba/F3-BCR-ABL1-WT, se transfirieron 2 nanolitros de la dilución de cada compuesto a la placa de ensayo para obtener concentraciones finales del ensayo de 0.4 μ M, 0.13 μ M, 0.044 μ M, 0.015 μ M, 0.005 μ M, 0.001 μ M, 0.00033 μ M, 0.00011 μ M, 0.000037 μ M, 0.000012 μ M. Para los ensayos de las células Ba/F3-WT y Ba/F3-BCR-ABL1-T315I, se transfirieron 50 nanolitros de la dilución de cada compuesto a la placa de ensayo para obtener las concentraciones finales del ensayo de 10 μ M, 3.33 μ M, 1.11 μ M, 0.37 μ M, 0.12 μ M, 0.041 μ M, 0.014 μ M, 0.0046 μ M, 0.0015 μ M, 0.00051 μ M.

5 Las células se incubaron a 37°C en un medio ambiente humidificado con dióxido de carbono al 5 % durante 48 horas. Se preparó la solución Britelite plus (Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se agregaron 25 microlitros a cada pozo de la placa de ensayo. Las placas se incubaron durante 3 a 5 minutos, y se detectó la luminiscencia en un lector de placas EnVision Multimode (Perkin Elmer). El grado de luminiscencia se correlacionó con el número de células en cada pozo. Por consiguiente, se pudo calcular el efecto de la concentración de cada inhibidor, y se generaron los valores IC₅₀.

10 15 Determinación de la concentración del compuesto en cerebro de ratón

Homogeneización de cerebro: Aproximadamente dos partes en volumen de metanol (MeOH)/agua (2/8, volumen/volumen) se agregaron a las muestras de cerebro previamente pesadas (aproximadamente 250 miligramos), y subsiguientemente se homogeneizaron utilizando un instrumento Covaris^{MR}. Una alícuota de 50 microlitros se sometió a la precipitación de la proteína y al análisis como se describe a continuación.

20 25 Procesamiento de la muestra: Las alícuotas de cincuenta microlitros sangre o de homogenado de cerebro a partir de los animales tratados con inhibidores de c-ABL se salpicaron primero con 5 microlitros del estándar interno (N-(4-metil-3-((4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il)-amino)-fenil)-4-((4-metil-piperazin-1-il)-metil)-benzamida para el modo del ion positivo, y 5-cloro-N-(4-(N-(ciclohexil-carbamoil)-sulfamoil)-fenetyl)-2-metoxi-benzamida para el modo del ion negativo, respectivamente), subsiguientemente se desproteinaron mediante la adición de MeCN (200 microlitros), se centrifugaron, el sobrenadante se evaporó a sequedad, y se volvió a disolver en 100 microlitros de MeOH/agua (1/1, volumen/volumen). Cinco microlitros se sometieron a análisis de HPLC-MS/MS. La separación cromatográfica de los contaminantes endógenos y exógenos de interferencia se logró sobre una columna de HPLC en fase inversa Phenomenex^{MR} Polar RP (tamaño de partículas: 2.5 micras; dimensión de la columna: 2 x 50 milímetros), utilizando un gradiente lineal del 100 % de agua que contenía ácido fórmico al 1 % (A), y metanol (MeOH) complementado con 30 35 ácido fórmico al 1 % (B), que se ejecutó durante 6.0 minutos con el 5 % al 90 % de B, y entonces se mantuvo hasta el 100 % de B durante 1.0 minutos, y una ejecución posterior subsiguiente durante 1.5 minutos con re-equilibrio de la columna. La columna se mantuvo a 50°C. El flujo de 350 microlitros/ minuto a partir del sistema de HPLC (bomba Flux Rheos Allegro LC y automuestreador CTC Pal) se introdujo directamente en la fuente de iones de un detector de MS Finnigan^{MR} Quantum Ultra (analizador de masas de cuádrupolo de triple etapa), y se sometió a ionización por electroaspersión calentada (HESI). Los inhibidores de c-ABL se detectaron específicamente utilizando monitoreo de múltiples reacciones a partir de su ion progenitor casi-molecular ([M+H]⁺ o [M-H]⁻) hasta iones hijos específicos, como se da en la siguiente Tabla. La cuantificación de los niveles de los compuestos inhibidores de c-ABL en sangre y cerebro se basó en una curva de calibración de 6 niveles hecha por triplicado.

Ejemplo #	Ion Progenitor	Progenitor [m/z]	Iones Hijos [m/z]	CE [eV]	RT [min]
1	[M-H] ⁻	358.0	134.0, 155.0, 289.0	41, 28, 27	5.5
10	[M-H] ⁻	374.0	134.0, 289.0	37, 26	5.7
11	[M+H] ⁺	376.1	183.2, 277.1, 335.1	26, 21, 7	5.8
13	[M-H] ⁻	402.0	85.0, 134.0, 333.1	32, 40, 29	5.8

Ejemplo #	Ion Progenitor [m/z]	Progenitor [m/z]	Iones Hijos [m/z]	CE [eV]	RT [min]
15	[M+H] ⁺	373.0	196.0, 287.0	34, 27	5.0
17	[M-H] ⁻	377.0	174.0, 308.0	28, 29	5.8
30	[M-H] ⁻	388.0	170.0, 372.0	39, 28	5.6
74	[M+H] ⁺	360.0	128.0, 155.1, 183.0	55, 45, 35	5.0
CE: Energía de colisión. RT: Tiempo de retención.					

- 5 Los compuestos de la invención muestran valores IC₅₀ en el intervalo de 1 nM a 750 nM para la inhibición de actividad de quinasa Abl en un enlace de filtro radiométrico (Radio). Para un ensayo de cambio de movilidad microfluida (Caliper), los valores IC₅₀ se pueden encontrar en el intervalo de 1 nM a 1 μM. Para el ensayo de 10 proliferación celular Ba/F3-BCR-ABL1-WT, los valores GI₅₀ se pueden encontrar en el intervalo de 1 nM a 2 μM. Algunos compuestos muestran una actividad submicromolar en el ensayo de proliferación de Ba/F3-BCR-ABL1-T315I (100-900 nM). Además, algunos compuestos de la invención tienen una concentración más alta en el cerebro 15 [pmol·g⁻¹] que en el plasma [pmol·mL⁻¹] en seguida de una sola dosis de 1 miligramo/kilogramo en los ratones. Los ejemplos de los resultados sobre la concentración de los fármacos medida en las muestras tomadas 5 minutos después de una dosis intravenosa de 1 miligramo/kilogramo se detallan en la siguiente Tabla. Para algunos compuestos, las concentraciones se pueden encontrar en el intervalo de 4,000 pmol·g⁻¹ a 8500 pmol·g⁻¹ en el cerebro, y en el intervalo de 1,000 pmol·mL⁻¹ a 5,000 pmol·mL⁻¹ en el plasma, con una proporción de la concentración en cerebro a la concentración en plasma de 1 a 5. Bajo las mismas condiciones experimentales, esta proporción de los compuestos de la presente invención es hasta 100 veces más alta que la proporción de la concentración en cerebro a la concentración en plasma de Gleevec®.

ES 2 646 777 T3

Tabla de datos bioquímicos

Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) C ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) C ₅₀ [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) C ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) C ₅₀ [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) C ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) C ₅₀ [µM]
1	0.0056	0.0034	28	0.027		55	0.717	0.39
2	0.0065		29	0.0049		56	0.01	0.0099
3	0.0039		30	< 0.003		57	0.022	
4	0.007		31	0.0032		58	0.049	0.0094
5	0.0031		32	0.0034		59	0.02	0.093
6	0.0033		33	0.0087		60	0.036	
7	< 0.003		34	0.013		61	0.0035	0.0315
8	0.0019		35	0.0099		62	0.069	
9	0.022		36	0.0034		63	0.077	
10	0.0095		37	0.0036		64	0.114	0.2
11	< 0.003		38	< 0.003		65	0.005	
12	0.233		39	< 0.003		66		0.0093
13	0.003		40	< 0.003		67	0.0012	0.0038
14	0.0085	0.0035	41	0.013		68	< 0.003	0.0016
15	0.004		42	0.0068		69	< 0.003	
16	0.004		43	0.003	0.0023	70	0.013	

ES 2 646 777 T3

Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) [C ₅₀ [μM]]	Caliper ABL1 (64-515) [C ₅₀ [μM]]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) [C ₅₀ [μM]]	Caliper ABL1 (64-515) [C ₅₀ [μM]]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) [C ₅₀ [μM]]	Caliper ABL1 (64-515) [C ₅₀ [μM]]
17	0.003		44	0.006		71	0.66	
18	0.0032		45	0.003		72	0.65	
19	0.012		46		0.0066	73	0.684	0.54
20	0.013		47	0.001	0.03	74	0.0087	
21	0.044		48	0.009	0.0062	75		0.026
22	0.035		49	< 0.003		76		0.0029
23	0.031		50	0.0042		77		0.0049
24	< 0.003		51	0.063	0.051	78		0.0039
25	0.0081		52	0.023	0.023	79		0.01
26	0.013		53	0.0089	0.022	80		0.055
27	0.031		54	0.051	0.04			

Tabla de datos de proliferación celular para Ba/F3-BCR-ABL1-WT

Ejemplo	Ba/F3-BCR-ABL1-WT IC ₅₀ [μM]	Ejemplo	Ba/F3-BCR-ABL1-WT IC ₅₀ [μM]	Ejemplo	Ba/F3-BCR-ABL1-WT IC ₅₀ [μM]
1	0.150	16	0.0012	49	0.047
6	1.06	17	0.027	65	0.184
9	0.089	23	0.693	73	1.87
10	0.0021	29	0.068	74	0.030
11	0.0039	30	0.0041	75	0.038
12	0.148	34	0.077	76	0.002
13	0.0049	42	0.029	77	0.013
14	0.0021	43	0.010	78	0.007
15	0.011	48	0.018	79	0.006

Tabla de datos de proliferación celular para Ba/F3-BCR-ABL1-T315I

Ejemplo	Ba/F3-BCR-ABL1-T315I IC ₅₀ [μM]	Ejemplo	Ba/F3-BCR-ABL1-T315I IC ₅₀ [μM]
10	0.400	52	0.499
11	0.563	56	0.488
14	0.306	57	0.703
16	0.617	58	0.754
30	0.849	66	0.722
37	0.521	67	0.456
44	0.214	68	0.177
45	0.460	75	0.655
47	0.736	76	0.061
48	0.363	78	0.408

5 Tabla de concentración del fármaco en muestras de plasma [$\text{pmol}\cdot\text{mL}^{-1}$] y de cerebro [$\text{pmol}\cdot\text{g}^{-1}$] tomadas 5 minutos después de una sola inyección intravenosa de 1 miligramo/kilogramo en los ratones

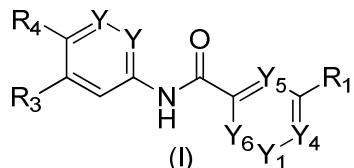
Ejemplo #	Media sangre	SD sangre	Media cerebro	SD cerebro	Proporción (cerebro/plasma)	Media Proporción
1	1160	51	4946	939	4.25	0.69
10	1260	26	4093	499	3.24	0.34

ES 2 646 777 T3

Ejemplo #	Media sangre	SD sangre	Media cerebro	SD cerebro	Proporción Media (cerebro/plasma)	SD Proporción
11	1469	73	7341	830	4.99	0.36
13	3086	182	4011	706	1.29	0.16
15	2137	68	6847	642	3.20	0.20
17	3026	273	6985	1112	2.30	0.17
30	5389	265	4471	419	0.83	0.04
74	2581	157	8509	1187	3.29	0.26
SD: Desviación estándar.						

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde:

- 5 Y en cada presentación se selecciona independientemente a partir de N y CH;

Y₁ se selecciona a partir de N y CR₅; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo;

R₁ es un anillo de heteroarilo de 5 a 9 miembros que incorpora de uno a cuatro átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre,

- 10 en donde no más de uno de los átomos se selecciona a partir de un oxígeno o azufre; en donde el heteroarilo de R₁ está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R₆;

R₂ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, metoxi-carbonilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-iloxilo y ciclobutilo;

- 15 en donde este alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclobutilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo de R₂ puede estar insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, morfolino, piperazinilo y NR_{5a}R_{5b}; en donde R_{5a} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{5b} se selecciona a partir de hidroxi-etilo; en donde el sustituyente de piperazinilo de R₂ puede estar insustituido o

- 20 adicionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₃ se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno;

R₄ se selecciona a partir de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃;

- 25 R₆ en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, trifluoro-metilo, halógeno, amino, metil-carbonilo, metoxi-carbonilo, ciclopropilo y pirrolidinil-metilo; en donde este alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R₆ está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno e hidroxilo;

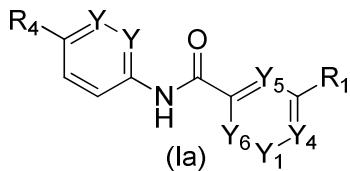
Y₂ se selecciona a partir de CF₂, O y S(O)₀₋₂; e

Y₃ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo;

- 30 Y₄ se selecciona a partir de N y CR₂;

- Y₅ e Y₆ se seleccionan independientemente a partir de N, CR₅ o CF; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; con la condición de que, cuando Y₄ es N, Y₅, Y₆ e Y₁ son cada uno CR₅; o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; con la condición de que los compuestos de la fórmula I no incluyen 3-(2-amino-quinazolin-6-il)-4-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida y 3-(2-amino-quinazolin-6-il)-5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida, para uso en el tratamiento del cáncer, una infección de virus seleccionada de un virus de la viruela y una infección por el virus del Ébola o un trastorno del CNS mediado por c-ABL seleccionado de la enfermedad de Alzheimer y Pick.

2. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (Ia):



en donde:

Y en cada presentación se selecciona independientemente a partir de N y CH;

- 5 Y₁ se selecciona a partir de N y CR₅; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno, metoxilo e imidazolilo; en donde el imidazolilo está insustituido o sustituido con metilo;

- 10 R₁ se selecciona a partir de pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolidinilo, imidazolilo, tiazolilo y pirazolilo; en donde el pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo y pirazolilo de R₁ está insustituido o sustituido con un grupo seleccionado a partir de ciano, metilo, halógeno, hidroxilo, hidroxi-etilo, metil-carbonilo, metoxilo, hidroxi-etoxylo, amino, metoxi-carbonilo y pirrolidinil-metilo;

- 15 R₂ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, metoxi-carbonilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, tetrahidro-2H-piran-4-il-oxilo y ciclobutilo; en donde este alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclobutilo o tetrahidro-2H-piran-4-il de R₂ puede estar insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, morfolino, piperazinilo y NR_{5a}R_{5b}; en donde R_{5a} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{5b} se selecciona a partir de hidroxi-etilo; en donde el sustituyente de piperazinilo de R₂ puede estar insustituido o

adicionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₄ se selecciona a partir de -SF₅ y -Y₂-CF₂-Y₃;

- 20 R₆ en cada presentación se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano, trifluoro-metilo, halógeno, amino, metil-carbonilo, metoxi-carbonilo, ciclopropilo y pirrolidinil-metilo; en donde este alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R₆ está insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno e hidroxilo;

- 25 Y₂ se selecciona a partir de CF₂, O y S(O)₀₋₂; e

Y₃ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, difluoro-metilo y trifluoro-metilo;

Y₄ se selecciona a partir de N y CR₂;

- 30 Y₅ e Y₆ se seleccionan independientemente a partir de N, CR₅ o CF; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno y halógeno; con la condición de que, cuando Y₄ es N, Y₅, Y₆ e Y₁ son cada uno CR₅; o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde: Y es CH; y R₂ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno y metilo.

4. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R₃ es hidrógeno y R₄ se selecciona a partir de trifluoro-metoxilo, trifluoro-tiometilo y cloro-difluoro-metoxilo.

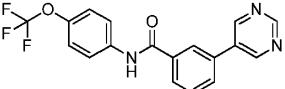
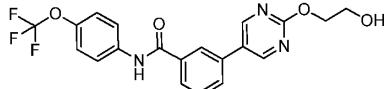
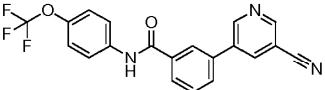
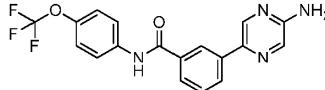
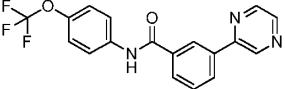
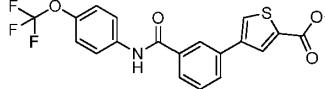
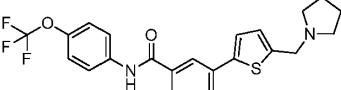
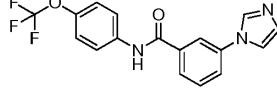
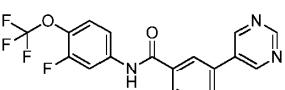
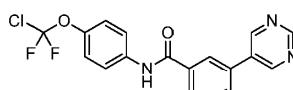
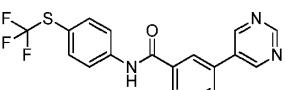
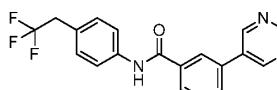
- 35 5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde: Y es CH; y R₂ se selecciona a partir de hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, metoxi-carbonilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, tetrahidro-2H-piran-4-il-oxilo y ciclobutilo; en donde el alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciclobutilo o tetrahidro-2H-piran-4-il de R₂ puede estar insustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, morfolino, piperazinilo y NR_{5a}R_{5b}; en donde R_{5a} se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R_{5b} se selecciona a partir de hidroxi-

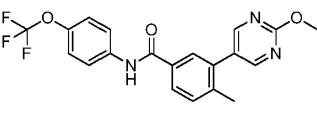
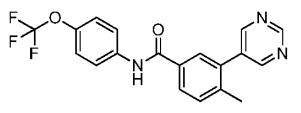
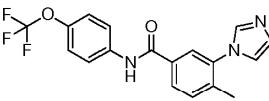
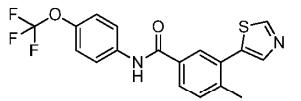
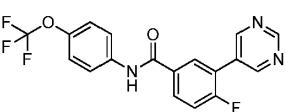
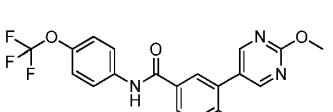
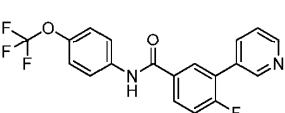
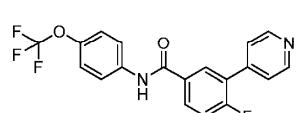
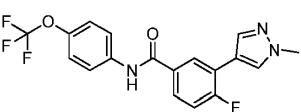
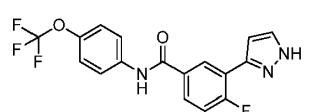
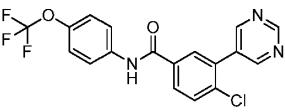
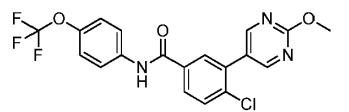
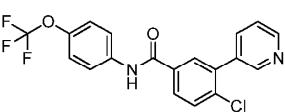
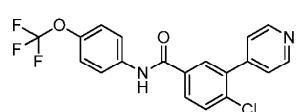
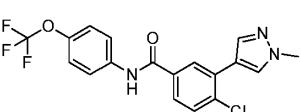
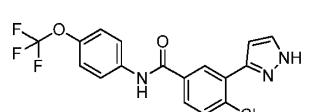
etilo; en donde el sustituyente de piperazinilo de R₂ puede estar insustituido o adicionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

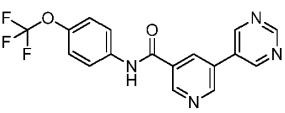
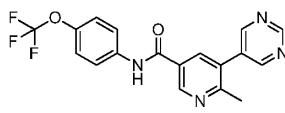
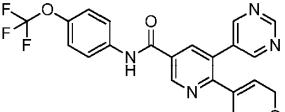
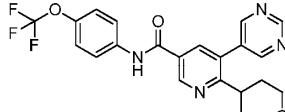
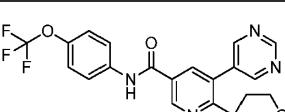
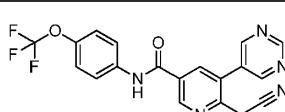
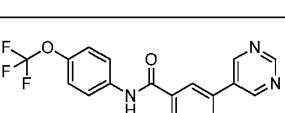
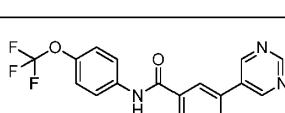
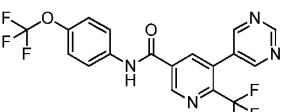
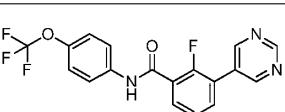
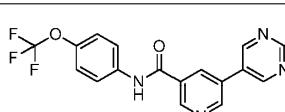
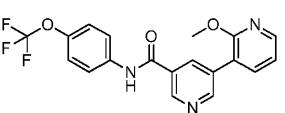
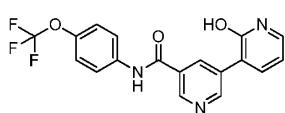
6. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde: R₂ se selecciona a partir de metoxilo, etoxilo, morfolin-etoxilo, hidroxi-etoxilo, pirrolidinil-etoxilo, hidroxilo, metoxi-etoxilo, (hidroxi-etyl)-amino-etoxilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)-oxilo y piperazinil-etoxilo; en donde el piperazinil-etoxilo está insustituido o sustituido con isobutilo.

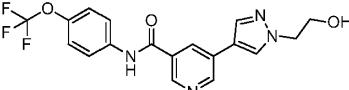
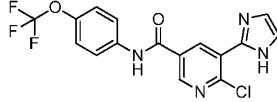
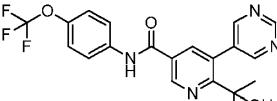
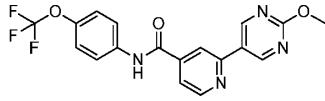
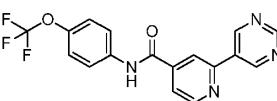
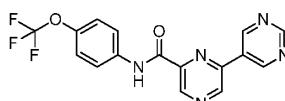
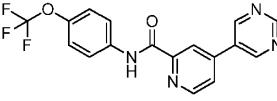
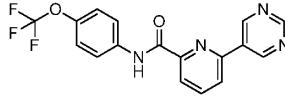
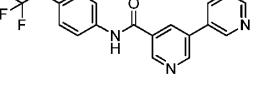
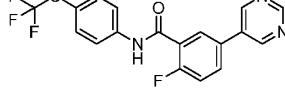
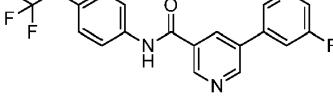
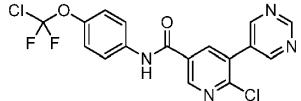
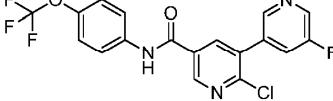
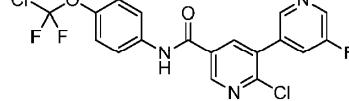
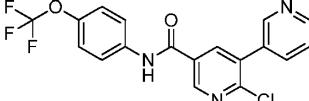
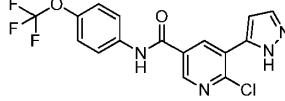
5 7. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde: R₃ es hidrógeno y R₄ se selecciona a partir de trifluoro-metoxilo y cloro-difluoro-metoxilo.

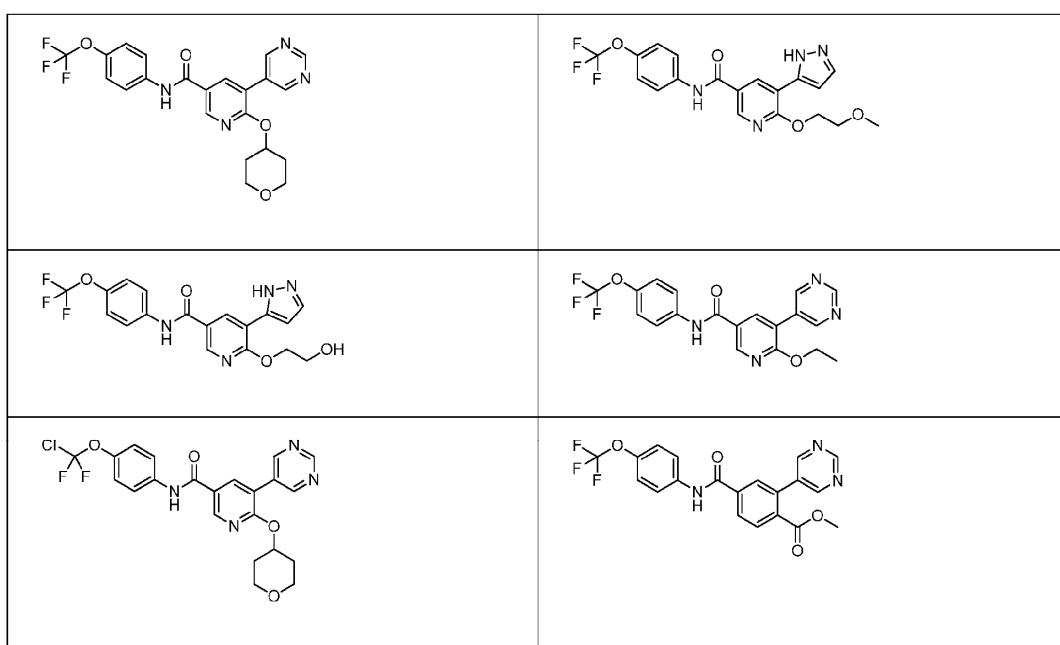
8. Un compuesto seleccionado a partir de:

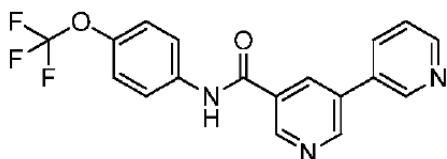
	
	
	
	
	
	
	
	



9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 que es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, mezclado con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende además un agente terapéutico adicional.

10 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona a partir de un compuesto contra el cáncer, un analgésico, un antiemético, un antidepresivo, y un agente anti-inflamatorio.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para uso en el tratamiento del cáncer.

15 14. Un compuesto para uso o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el cáncer se selecciona de carcinoma de pulmón, carcinoma de páncreas, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, trastornos mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, adenomas y carcinomas de ovario, ojo, hígado, tracto biliar y el sistema nervioso.

20 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para uso en el tratamiento de una infección de virus seleccionada de una infección del virus de la viruela y del virus del Ébola.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para uso en el tratamiento de un trastorno del CNS mediado por c-ABL seleccionado de la enfermedad de Alzheimer y de Pick.