

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 732**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/402** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 207/335 (2006.01)
C07D 207/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2018** **PCT/EP2018/060984**
87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2018** **WO18197714**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2018** **E 18724157 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2024** **EP 3615525**

54 Título: **Derivados del pirrol como inhibidores de PLK1**

30 Prioridad:

28.04.2017 GB 201706806

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2025

73 Titular/es:

SENTINEL ONCOLOGY LIMITED (100.00%)
181 Science Park, Milton Road
Cambridge Cambridgeshire CB4 0GJ, GB

72 Inventor/es:

BOYLE, ROBERT GEORGE;
WALKER, DAVID WINTER y
BOYCE, RICHARD JUSTIN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 3 009 732 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 del pirrol como inhibidores de PLK1

- 5 Esta invención se refiere a los derivados tri-aril pirrol y sus análogos, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

Antecedentes de la invención

- 10 La proteína expresada por el gen KRAS normal desempeña una función esencial en la señalización tisular normal. La mutación de un gen KRAS por sustitución de un único aminoácido, y en particular por sustitución de un único nucleótido, es responsable de una mutación activadora que es un paso esencial en el desarrollo de muchos cánceres. La proteína mutada resultante está implicada en varias enfermedades malignas, incluyendo el adenocarcinoma de pulmón, el adenoma mucinoso, el carcinoma ductal de páncreas y el carcinoma colorrectal. Al igual que otros miembros de la familia Ras, la proteína KRAS es una GTPasa y está implicada en muchas vías de transducción de señales.

- 15 KRAS actúa como un interruptor molecular de encendido/apagado. Una vez encendido, recluta y activa las proteínas necesarias para la propagación del factor de crecimiento y la señal de otros receptores, como c-Raf y PI-3 quinasa. El KRAS normal se une al GTP en estado activo y posee una actividad enzimática intrínseca que escinde el fosfato terminal del nucleótido convirtiéndolo en GDP. Tras la conversión de GTP en GDP, KRAS se apaga. La tasa de conversión habitualmente es lenta, pero puede acelerarse drásticamente mediante una proteína accesoria de la clase de proteínas activadoras de GTPasas (GAP), por ejemplo RasGAP. A su vez, KRAS puede unirse a proteínas de la clase Factor de Intercambio de Nucleótidos de Guanina (GEF), por ejemplo SOS1, que fuerza la liberación del nucleótido unido. Posteriormente, KRAS se une a GTP presente en el citosol y el GEF se libera de ras-GTP. En KRAS mutante, su actividad GTPasa se elimina directamente, lo que hace que KRAS se encuentre constitutivamente en estado activo. El KRAS mutante se caracteriza a menudo por mutaciones en los codones 12, 13, 61 o mezclas de los mismos.

- 20 Se sabe que la viabilidad de las células cancerígenas portadoras de un KRAS mutante depende de la Quinasa 1 tipo Polo (PLK1) y se ha demostrado que el silenciamiento de PLK1 lleva a la muerte de las células que contienen KRAS mutante (véase Luo et al., *Cell*, 29 de mayo de 2009; 137(5): 835-848). Por tanto, los compuestos que inhiben PLK1 deberían ser útiles en el tratamiento de cánceres que surgen de mutaciones en KRAS, pero los inhibidores de quinastas actuales diseñados para unirse al dominio conservado de unión a ATP de PLK1 pueden ser demasiado poco selectivos frente a otras quinastas para acceder a este modo de acción.

- 25 PLK1 es una serina/treonina quinasa que consiste en 603 aminoácidos y tiene un peso molecular de 66 kDa y es un importante regulador del ciclo celular. En particular, PLK1 es importante para la mitosis y está implicada en la formación y los cambios del huso mitótico y en la activación de los complejos CDK/ciclina durante la fase M del ciclo celular.

- 30 Todas las quinastas tipo Polo contienen un dominio catalítico N-terminal de serina/treonina quinasa y una región C-terminal que contiene una o dos cajas de Polo (Lowery et al., *Oncogene*, (2005), 24, 248-259). En el caso de las quinastas tipo Polo 1, 2 y 3, toda la región C-terminal, incluyendo ambas cajas de Polo, funciona como un único dominio modular de unión a fosfoserina/treonina conocido como dominio Polo-box (PBD). En ausencia de un sustrato unido, el PBD inhibe la actividad basal del dominio quinasa. La unión dependiente de la fosforilación del PBD a sus ligandos libera el dominio quinasa, a la vez que localiza las quinastas tipo Polo en estructuras subcelulares específicas.

- 35 Se ha demostrado (Reindl et al., *Chemistry & Biology*, 15, 459-466, mayo de 2008 que, debido a que PLK1 se localiza en sus sitios de anclaje intracelulares a través de su dominio polo-box, la acción de PLK1 puede ser inhibida por pequeñas moléculas que interfieren con su localización intracelular mediante la inhibición de la función del PBD.

- 40 La proteína tumoral p53 funciona como supresor tumoral y desempeña un papel en la apoptosis, la estabilidad genómica y la inhibición de la angiogénesis. Se sabe que los tumores tanto con deficiencia de p53 como alta expresión de PLK1 pueden ser especialmente sensibles a los inhibidores de PLK1 (Yim et al., *Mutat Res Rev Mutat Res*, (2014). 761, 31-39).

- 45 Las evidencias en la bibliografía sugieren que las moléculas pequeñas que se unen a PBD e inhiben su función deberían ser inhibidores eficaces de la quinasa PLK1 y, por lo tanto, también deberían ser útiles en el tratamiento de los cánceres que surgen de mutaciones de KRAS. En particular, como los dominios PBD sólo residen en las PLK, la posibilidad de que los inhibidores diseñados para este dominio tengan mayor selectividad que los anteriores inhibidores ATP-competitivos, puede permitir una mayor capacidad para dirigirse a los cánceres mutantes en KRAS y deficientes en p53.

- 50 La identificación y el desarrollo de fármacos para el tratamiento de los cánceres cerebrales primarios han

demostrado ser especialmente difíciles. Las terapias dirigidas contra el cáncer, y en particular las terapias que usan inhibidores de la proteína quinasa, han sido uno de los principales focos de atención de las empresas farmacéuticas y biotecnológicas (Nature Reviews Clinical Oncology 2016, 13, 209-227). Sin embargo, aunque se han aprobado más de treinta inhibidores de la quinasa para su uso en oncología, ninguno de ellos ha sido para el tratamiento del cáncer cerebral primario. Un problema particular ha sido que la mayoría de los fármacos oncológicos inhibidores de la quinasa aprobados carecen de las cualidades de sustancia farmacéutica necesarias para lograr la exposición cerebral necesaria si se quiere que sean de utilidad en el tratamiento del cáncer cerebral [JMC 2016, 59(22), 10030-10066].

El agente alquilante temozolomida (Temodar®, Temodal®) es actualmente el tratamiento de primera línea para el cáncer cerebral glioblastoma multiforme y se usa con frecuencia en combinación con radioterapia. Sin embargo, la resistencia a los fármacos es un problema importante en el tratamiento del glioblastoma y, por lo tanto, limita la utilidad de la temozolomida. En la actualidad, por lo tanto, el glioblastoma maligno sigue siendo incurable.

La quinasa tipo polo 1 (PLK1) se sobreexpresa en una variedad de tipos de tumores, incluyendo el glioblastoma multiforme (Translational Oncology 2017, 10, 22-32). Además, estudios recientes han demostrado que PLK1 impulsa la adaptación del punto de control y la resistencia a la temozolomida en el glioblastoma multiforme [Oncotarget 2017, 8, 15827-15837].

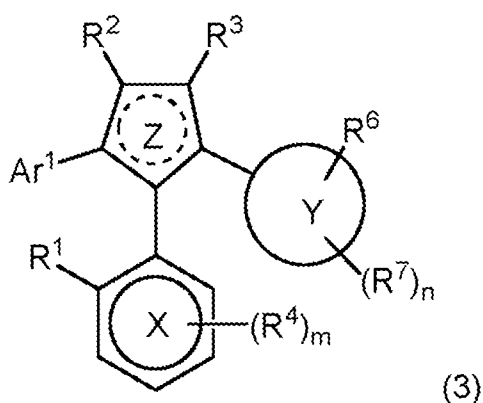
Por tanto, se espera que los compuestos que inhiben PLK1, pero sin inducir resistencia a los fármacos, y que muestran una buena exposición cerebral sean útiles en el tratamiento del glioblastoma multiforme y otros cánceres cerebrales.

La EP 1813613 A1 (Banyu Pharma Co Ltd) describe derivados de imidazol fusionados como inhibidores de PLK1. La WO 2005/012298 A1 (Cyclacel Limited) describe derivados de piridinil-amino pirimidina como inhibidores de la proteína quinasa.

La invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad anticancerígena y presentan una buena exposición cerebral después de la dosificación oral, lo que los convierte en buenos candidatos para el tratamiento de los cánceres cerebrales. Los compuestos son activos contra líneas celulares de glioblastoma y se cree que actúan como inhibidores del dominio Polo Box de la quinasa PLK1. Los compuestos también son activos contra líneas celulares de cáncer con RAS mutante (como HCT116) y también deberían ser útiles en el tratamiento de cánceres que surgen de mutaciones de KRAS.

De acuerdo con una primera Realización (Realización 1.1), la invención proporciona un compuesto de fórmula (3):



o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, en donde

Z es un anillo de pirrol, pirazol o isoxazol;

el anillo X es un anillo de benceno o piridina;

el anillo Y es un anillo de benceno, piridina, tiofeno o furano;

Ar¹ es un anillo de benceno, piridina, tiofeno o furano opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁵;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

R¹ es un grupo trifluorometilo;

R² se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarburo C₁₋₄;

R³ se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarburo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona entre:

- flúor;
- cloro;
- bromo;
- hidroxilo;
- ciano;
- carboxilo;
- C(O)O(Hyd¹);
- amino;
- (Hyd²)NH;
- (Hyd²)₂N; y

- un grupo hidrocarburo C₁₋₅ en el que 0, 1 o 2 de los carbonos en el grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, el grupo hidrocarburo estando opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor;

Hyd¹ y Hyd² son iguales o diferentes y son grupos hidrocarburo C₁₋₄;
 R⁵ se selecciona entre bromo, flúor, cloro, ciano, fenoxi, metilsulfonilo e isopropilo;
 Ar² es un grupo fenilo, piridilo o piridona opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno; ciano y un grupo hidrocarburo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
 R⁶ es un grupo Q¹-R^a-R^b;
 Q¹ está ausente o es un conector de hidrocarburo saturado C₁₋₃;
 R^a está ausente o se selecciona entre O; C(O); C(O)O; CONR^c; N(R^c)CO; N(R^c)CONR^c; NR^c; y SO₂NR^c;
 R^b se selecciona entre:

- hidrógeno;
- un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ en donde 0, 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y un grupo Cyc¹; y
- un grupo Cyc¹

Cyc¹ es un grupo de anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros que contiene 0, 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo; amino; (Hyd²)NH;

(Hyd²)₂N; y un grupo hidrocarburo C₁₋₅ en el que 0, 1 o 2 de los carbonos del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, el grupo hidrocarburo estando opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor o por un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomo seleccionados entre N y O;

R^c se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₄; y

R⁷ se selecciona entre R⁴;

con la salvedad de que cuando n es 2 y ambas apariciones de R⁷ son -OCH₃, R⁶ no es -NH₂ ni -NHCH₃; y siempre que el compuesto sea distinto de

(i) un compuesto en el que R⁶ sea hidroxilo, metoximetilo o alcoxi C₁₋₆ no sustituido o sustituido con fluoro (por ejemplo, trifluorometoxi);

(ii) un compuesto en el que el anillo Z es un anillo de isoxazol y Ar¹ es un grupo 4-piridilo no sustituido unido a la posición 3 del isoxazol; y R² y R³ están ambos ausentes;

(iii) un compuesto en el que Z es un anillo de isoxazol y R⁴ es un grupo azetidin-4-iloxi.

Los aspectos y las realizaciones particulares y preferidas de la invención se exponen a continuación en las realizaciones 1.1B a 1.183.

1.1B Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.1 que es distinto de un pirrol sustituido en cada una de las posiciones 1,2 y 3 del mismo con un anillo de fenilo o piridilo sustituido.

1.1C Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.1B, en donde el anillo Z es distinto de un anillo de pirrol 1,2,3-trisustituido.

1.5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.1C en donde Z es un anillo de pirrol.

1.6 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.5 en donde el anillo X está unido al átomo de nitrógeno del anillo de pirrol.

- 1.7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.1C en donde Z es un anillo de pirazol.
- 5 1.8 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.7 en donde el anillo X está unido a un átomo de carbono del anillo de pirazol.
- 1.9 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.7 o la Realización 1.8 en donde anillo Y está unido a un átomo de carbono del anillo de pirazol.
- 10 1.10 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.7 o la Realización 1.8 en donde anillo Y está unido a un átomo de nitrógeno del anillo de pirazol.
- 15 1.11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.7 a 1.9 en donde Ar¹ está unido a un átomo de carbono del anillo de pirazol.
- 1.12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.1C 1.4 en donde Z es un anillo de isoxazol.
- 20 1.13 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.12 en donde anillo X está unido a la 4-posición del anillo de isoxazol.
- 1.14 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.12 o la Realización 1.13 en donde el anillo Y está unido a la posición 5 del anillo de isoxazol.
- 25 1.15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.12 a 1.14 en donde Ar¹ está unido a la posición 3 del anillo de isoxazol.
- 1.18 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.15, en donde el anillo X es un anillo de benceno.
- 30 1.19 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.15 en donde el anillo X es un anillo de piridina.
- 35 1.20 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.15 y 1.19, en donde el anillo de piridina es un anillo de 2-piridina.
- 1.21 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.15 y 1.19, en donde el anillo de piridina es un anillo de 3-piridina.
- 40 1.22 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.11 a 1.15 y 1.19, en donde el anillo de piridina es un anillo de 4-piridina.
- 45 1.23 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.11 a 1.15 y 1.19, en donde el anillo de piridina es un anillo de 2-piridina o 3-piridina.
- 1.41 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.1 a 1.23 en donde m es 0 o 1.
- 1.42 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.1 a 1.23 en donde m es 0.
- 50 1.43 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.1 a 1.23 en donde m es 1.
- 1.44 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.1 a 1.23 en donde m es 2.
- 55 1.45 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.41, 1.43 y 1.44 en donde R⁴ se selecciona entre:
- 60 - flúor;
- cloro;
- bromo;
- ciano; y
- un grupo hidrocarburo C₁₋₅ en donde 0, 1 o 2 de los carbonos del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, el grupo hidrocarburo estando opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor.
- 65 1.46 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.45 en donde R⁴ se selecciona entre:

- 5
- flúor;
 - cloro;
 - bromo;
 - ciano; y
 - un grupo hidrocarburo C_{1-4} en donde 0 o 1 de los carbonos del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, el grupo hidrocarburo estando opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor.
- 10 1.47 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.46 en donde R^4 se selecciona entre:
- flúor;
 - cloro;
 - bromo;
 - ciano; y
 - un grupo alquilo C_{1-4} en donde 0 o 1 de los carbonos del grupo alquilo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo alquilo estando opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor.
- 15
- 20 1.48 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.47 en donde R^4 se selecciona entre:
- flúor;
 - cloro;
 - bromo; y
 - un grupo alquilo C_{1-4} en donde 0 o 1 de los carbonos del grupo alquilo están sustituidos por un heteroátomo O, el grupo alquilo estando opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor.
- 25
- 1.49 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.48 en donde R^4 se selecciona entre flúor; cloro; bromo y alquilo C_{1-4} .
- 30 1.50 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.49 en donde R^4 se selecciona entre flúor, cloro y alquilo C_{1-4} .
- 1.51 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.50 en donde R^2 se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarburo saturado C_{1-4} .
- 35 1.52 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.51 en donde R^2 se selecciona entre hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; ciclopropilo y ciclopropilmetilo.
- 1.53 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.52 en donde R^2 se selecciona entre hidrógeno; alquilo C_{1-3} y ciclopropilo.
- 40 1.54 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.53 en donde R^2 se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo.
- 1.55 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.54 en donde R^2 es hidrógeno o metilo.
- 45 1.56 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.55 en donde R^2 es hidrógeno.
- 1.57 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.56 en donde R^3 se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarburo saturado C_{1-4} .
- 50 1.58 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.57 en donde R^3 se selecciona entre hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; ciclopropilo y ciclopropilmetilo.
- 1.59 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.58 en donde R^3 se selecciona entre hidrógeno; alquilo C_{1-3} y ciclopropilo.
- 55 1.60 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.59 en donde R^3 se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo.
- 1.61 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.60 en donde R^3 es hidrógeno o metilo.
- 60 1.62 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.61 en donde R^3 es hidrógeno.
- 1.66 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.62 en donde Ar^1 es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^5 .
- 65 1.67 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.62 en donde Ar^1 es un anillo de piridina

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁵.

1.68 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.67 en donde el anillo aromático monocíclico Ar¹ no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R⁵.

1.69 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.68 en donde el anillo aromático monocíclico Ar¹ no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes R⁵.

1.70 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.69 en donde el anillo aromático monocíclico Ar¹ no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente R⁵.

1.71 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.70 en donde el anillo aromático monocíclico Ar¹ está sustituido con 1 sustituyente R⁵.

1.72 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.70 en donde el anillo aromático monocíclico Ar¹ no está sustituido.

1.73 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.69 en donde el anillo aromático monocíclico Ar¹ está sustituido con 2 sustituyentes R⁵.

1.77 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.71 y 1.73 en donde Hyd¹ es un grupo hidrocarburo saturado C₁₋₄.

1.78 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.77 en donde Hyd¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₄; ciclopropilo y ciclopropilmetilo

1.79 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.78 en donde Hyd¹ se selecciona entre metilo; etilo; propilo; ciclopropilo y ciclopropilmetilo.

1.80 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.79 en donde Hyd¹ se selecciona entre metilo; etilo; propilo y ciclopropilo.

1.81 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.80 en donde Hyd¹ se selecciona entre metilo y etilo.

1.82 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.81 en donde Hyd¹ es metilo.

1.85 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.71 y 1.73 en donde R⁵ se selecciona entre bromo; flúor; cloro; ciano; fenoxi; metilsulfonilo; e isopropilo.

1.86 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.85 en donde R⁵ se selecciona entre bromo; flúor; cloro; ciano; fenoxi; e isopropilo.

1.87 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.86 en donde R⁵ se selecciona entre bromo, flúor y cloro.

1.88 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.87 en donde R⁵ es bromo.

1.89 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.88 en donde Ar¹ es 4-bromofenilo.

1.90 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.87 en donde R⁵ es cloro.

1.91 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.90 en donde Ar¹ es 4-clorofenilo.

1.93 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.93 en donde el anillo Y es a) un anillo de benceno, b) un anillo de piridina o c) un anillo de tiofeno.

1.94 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.93 en donde el anillo Y es un anillo de benceno.

1.95 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.93 en donde el anillo Y es un anillo de piridina.

1.99 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.95 en donde Q¹ está ausente.

1.100 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.95 en donde Q¹ es un grupo -CH₂-.

1.102 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.100 en donde R^a está ausente o se selecciona entre O; CONR^c; N(R^c)CO; N(R^c)CONR^c; NR^c y SO₂.

1.103 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.100 en donde R^a es $CONR^c$.

1.104 Un compuesto de acuerdo cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.100 en donde R^a es $N(R^c)CO$.

1.105 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.100 en donde R^a es NR^c .

1.107 Un compuesto de acuerdo cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.100 en donde R^a es O.

1.108 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.100 en donde R^a es $C(O)$.

1.109 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.100 en donde R^a es $C(O)O$.

1.111 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.109 en donde R^b se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} en donde 0, 1 o 2 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y un grupo Cyc^1 ; y
- un grupo Cyc^1 ;

siempre que cuando R^a sea $C(O)O$ o $CONR^c$, entonces R^b se seleccione adicionalmente de hidrógeno.

1.112 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.111 en donde R^b se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} en donde 0, 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y un grupo Cyc^1 ; y
- un grupo Cyc^1 .

1.113 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.112 en donde R^b se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} en donde 0 o 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y un grupo Cyc^1 ; y
- un grupo Cyc^1 .

1.114 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.113 en donde R^b se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} en donde 0 o 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, estando el grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} opcionalmente sustituido por un grupo Cyc^1 ; y
- un grupo Cyc^1 .

1.115 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.114 en donde R^b se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} en donde 1 de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo está sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N y O; y
- un grupo Cyc^1 .

1.116 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.115 en donde R^b se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} en donde 1 de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo está sustituido por un heteroátomo N; y
- un grupo Cyc^1 .

1.117 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.110 en donde R^b es un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} en donde 0, 1 o 2 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y un grupo Cyc^1 .

1.118 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.117 en donde R^b se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} en donde 0 o 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo hidrocarburo no aromático C_{1-8} estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y un grupo Cyc^1 .

1.119 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.118 en donde R^b se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ en donde 0 o 1 pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ estando opcionalmente sustituido por un grupo Cyc¹.

1.120 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.119 en donde R^b se selecciona entre:

- un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ en donde 1 de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo está sustituido por un heteroátomo seleccionado entre N y O.

1.121 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.120 en donde R^b se selecciona entre: un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ en donde 1 de los átomos de carbono en el grupo hidrocarburo está sustituido por un heteroátomo de nitrógeno.

1.122 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.111 a 1.121 en donde R^b se selecciona entre: un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ en donde un átomo de carbono del grupo hidrocarburo está sustituido por un heteroátomo de nitrógeno para formar un grupo dimetiamino terminal.

1.123 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.111 a 1.122, en donde el grupo hidrocarburo no aromático es acíclico.

1.124 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.111 a 1.123, en donde el grupo hidrocarburo no aromático está saturado.

1.125 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.111 a 1.124, en donde el grupo hidrocarburo no aromático contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

1.126 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.111 a 1.125, en donde el grupo hidrocarburo no aromático contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

1.127 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.111 a 1.125, en donde el grupo hidrocarburo no aromático contiene de 3 a 5 átomos de carbono.

1.128 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.119 en donde R^b es o contiene un grupo Cyc¹.

1.129 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.128 en donde R^b es un grupo Cyc¹.

1.130 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.1 a 1.119, 1.128 y 1.129 en donde Cyc¹ es un grupo de anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros que contiene 0, 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo; amino; mono-alquilamino C₁₋₄; di-alquilamino C₁₋₄; y un grupo hidrocarburo saturado C₁₋₅ en donde 0 o 1 pero no todos los carbonos del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de entre N y O.

1.131 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.119, 1.128 y 1.129, en donde Cyc¹ es un grupo de anillo heterocíclico no aromático de 4-7 miembros que contiene un miembro de anillo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre N y O; el grupo de anillo heterocíclico no aromático de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo; amino; mono-alquilamino C₁₋₄; di-alquilamino C₁₋₄; y un grupo hidrocarburo saturado C₁₋₄ en donde 0 o 1 pero no todos los carbonos del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O.

1.132 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.1 a 1.119, 1.128 y 1.129 en donde Cyc¹ es un grupo de anillo heterocíclico no aromático de 5-6 miembros que contiene un miembro de anillo de nitrógeno y opcionalmente un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre N y O; el grupo de anillo heterocíclico no aromático de 5-6 miembros estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo; amino; mono-alquilamino C₁₋₄; di-alquilamino C₁₋₄; y un grupo hidrocarburo saturado C₁₋₄ en donde 0 o 1 pero no todos los carbonos del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O.

1.133 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.1 a 1.119, 1.128 y 1.129 en donde Cyc¹ es un grupo de anillo heterocíclico no aromático de 5-6 miembros que contiene un miembro de anillo de nitrógeno y, opcionalmente, un segundo miembro de anillo de heteroátomo seleccionado entre N y O; el grupo de anillo heterocíclico de 5-6 miembros no aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

entre hidroxilo; amino; mono-alquilamino C_{1-2} ; di-alquilamino C_{1-2} ; y un grupo alquilo C_{1-4} en donde 0 o 1 pero no todos los carbonos del grupo alquilo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O.

1.134 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.119, y 1.128 a 1.133 en donde Cyc¹ es un anillo saturado.

1.135 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.134 en donde Cyc¹ se selecciona entre pirrolidina; piperidina; y piperazina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo; amino; mono-alquilamino C_{1-2} ; di-alquilamino C_{1-2} ; y un grupo alquilo C_{1-4} donde 0 o 1 pero no todos los carbonos en el grupo alquilo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre N y O.

1.136 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.105 y 1.111 a 1.135 en donde R^c se selecciona entre hidrógeno; metilo; etilo; propilo; iso-propilo; ciclopropilo; ciclopropilmetilo; butilo; isobutilo y ciclobutilo.

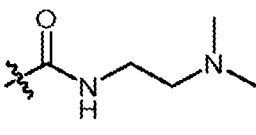
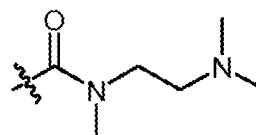
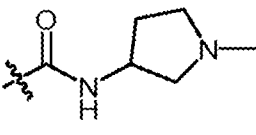
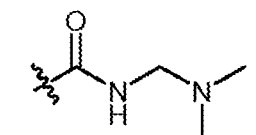
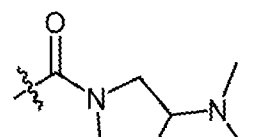
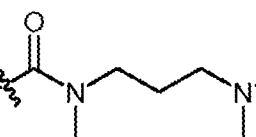
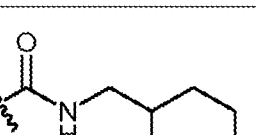
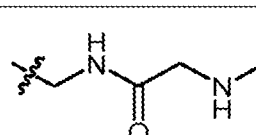
1.137 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.136 en donde R^c se selecciona entre hidrógeno y metilo.

1.138 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.137 en donde R^c es hidrógeno.

1.139 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.137 en donde R^c es metilo.

1.140 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.95 en donde R⁶ se selecciona entre los grupos A a AM de la Tabla 1 siguiente.

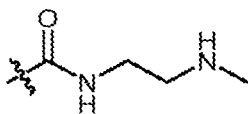
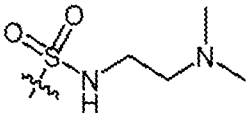
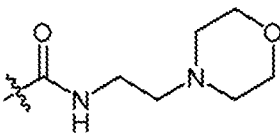
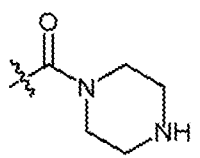
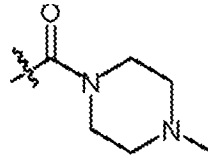
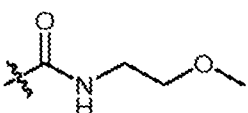
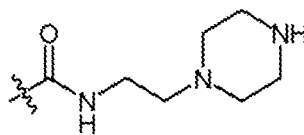
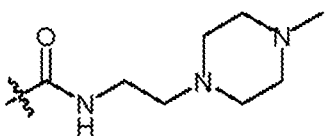
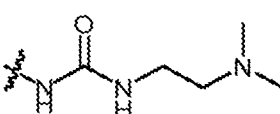
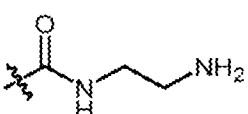
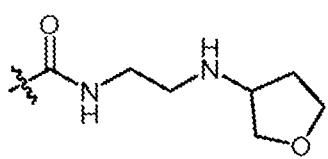
Tabla 1

	
A	B
	
C	D
	
E	F
	
G	H

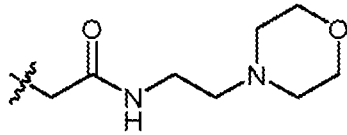
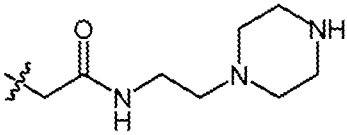
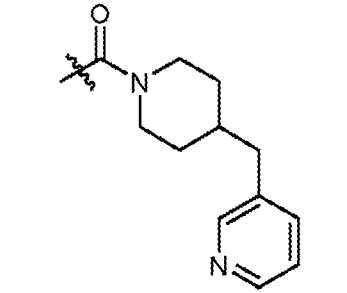
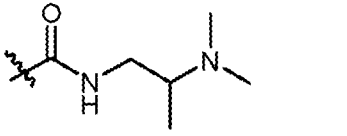
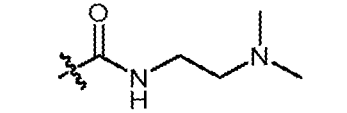
(continuación)

5		
10	I	J
15		
20	K	L
25		
30	M	N
35		
40	O	P
45		
50	Q	R
55		
60	S	T
65		
	U	V

(continuación)

5	$-\text{SO}_2\text{NH}_2$ W	 X
10		
15	 Y	 Z
20		
25	 AA	 AB
30		
35	 AC	 AD
40		
45	 AE	 AF
50		
55		
60	 AG	
65		

(continuación)

		AH
5		
10	AI	AJ
15		
20	AK	AL
25		
30		
35	AM	
40		

1.141 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.140 en donde R^6 se selecciona entre los grupos A y Q.

1.142 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.141 en donde R^6 es un grupo A.

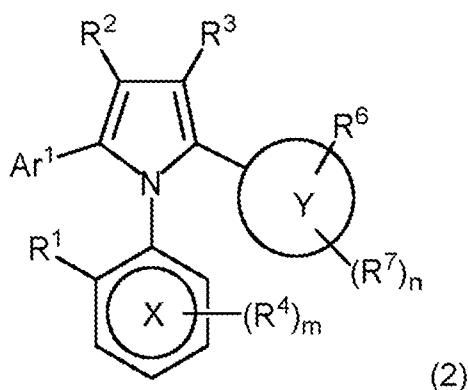
1.143 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.1 a 1.142, en donde: (i) cuando Y es un anillo de seis miembros, R^6 está unido en la posición meta o para del mismo; o (ii) cuando Y es un anillo de cinco miembros, R^6 está unido al anillo Y en una posición que no es adyacente a un miembro de anillo de Y al que está unido el anillo Z.

1.144 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.143 en donde Y es un anillo de seis miembros y R^6 está unido en la posición meta o para del mismo.

1.145 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.144 en donde Y es un anillo de seis miembros y R^6 está unido en la posición meta del mismo.

1.146 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.144 en donde Y es un anillo de seis miembros y R^6 está unido en la posición para del mismo.

1.147 Un compuesto de fórmula (2):



o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo; en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , Ar^1 , X e Y son como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.6 y 1.16 a 1.146.

1.181 Un compuesto que es un compuesto del título de cualquiera de los Ejemplos 1 a 107 de la presente.

1.182 Un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.181 en forma de sal.

1.183 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.182, en donde la sal es una sal de adición de ácido.

Definiciones

Sales

Los compuestos de la invención como se definen en las Realizaciones 1.1 a 1.181 pueden presentarse en forma de sales.

Las sales mencionadas anteriormente son típicamente sales de adición de ácidos.

Las sales pueden sintetizarse a partir del compuesto original mediante métodos químicos convencionales, como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con el ácido en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de ambos; por lo general, se usan medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Las sales de adición de ácidos (como se definen en la Realización 1.183) pueden formarse con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en acético, 2,2-dicloroacético, adípico, alginico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, alcanfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, (+)-L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico, lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamóico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebáico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocínico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que luego pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

Isómeros geométricos y tautómeros

Los compuestos de la invención pueden existir en una serie de formas geométricas isoméricas y tautoméricas diferentes, y las referencias a los compuestos como se define en las Realizaciones 1.1 a 1.183 incluyen todas estas

formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto pueda existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y sólo se describa o muestre específicamente una, todas las demás se incluyen no obstante en la fórmula (3) o subgrupos, subconjuntos, preferencias y ejemplos de la misma.

5 Isómeros ópticos

10 Cuando los compuestos de la fórmula contengan uno o más centros quirales y puedan existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos incluirán todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), bien como isómeros ópticos individuales, o como mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto requiera otra cosa.

15 Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o isómeros d y l) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

20 Los isómeros ópticos pueden separarse mediante una variedad de técnicas, incluyendo la cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral), que son técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

25 Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales como el ácido (+)-tartárico, el ácido (-)-piroglutámico, el ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y (-)-alcanforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial y disociando a continuación las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

30 Cuando los compuestos de la invención existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero de un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por tanto, en determinadas circunstancias, puede ser deseable usar como agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o sólo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto que tiene uno o más centros quirales, en donde por lo menos el 55% (por ejemplo, por lo menos el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la fórmula (3) está presente como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, el 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (3) puede estar presente como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

35 Isótopos

40 Los compuestos de la invención definidos en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 pueden contener una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). De manera similar, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .

45 Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos contienen isótopos no radiactivos. Tales compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

50 Solvatos

Los compuestos definidos en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 pueden formar solvatos.

55 Los solvatos preferidos son los formados por la incorporación a la estructura en estado sólido (por ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un solvente no tóxico farmacéuticamente aceptable (denominado en lo sucesivo solvente solvatante). Ejemplos de tales solventes incluyen agua, alcoholes (como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden prepararse recristalizando los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contenga el solvente solvatante. Si se ha formado un solvato o no en un caso dado puede determinarse sometiendo los cristales del compuesto a análisis mediante técnicas bien conocidas y estándar como el análisis termogravimétrico (TGE), la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la cristalografía de rayos X.

Los solvatos pueden ser estequiométricos o no estequiométricos.

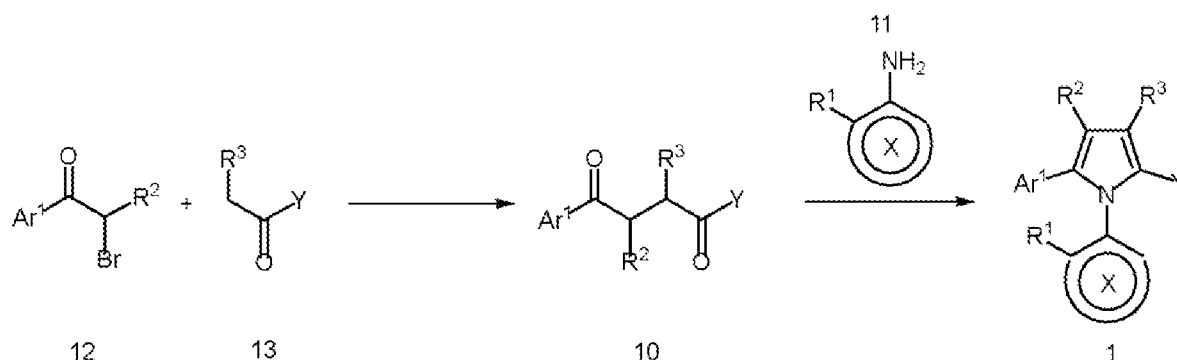
65 Los solvatos particularmente preferidos son los hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen los hemihidratos, los monohidratos y los dihidratos.

Para un análisis más detallado de los solvatos y de los métodos usados para elaborarlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, segunda edición, publicado por SSCI, Inc. de West Lafayette, Ind., USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Métodos de preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la fórmula (3) y los varios subgrupos pueden prepararse Por lo tanto de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, R^1 - R^7 , Ar^1 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente en la presente.

Los compuestos de fórmula (3) en los que Z es un pirrol pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de 1,4-dicarbonílico de fórmula (10) con un compuesto de aminoarilo de fórmula (11) como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

Los materiales de partida para la ruta sintética mostrada en el Esquema 1 son la 1-aril-3-bromopropanona (12) con la arilpropanona (13), que pueden obtenerse ambas comercialmente.

La 1-aril-2-bromoetanona (12) se hace reaccionar con arilpropanona (13) para dar el compuesto 1,4-dicarbonilo (10). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una sal de zinc (II) (por ejemplo, cloruro de zinc) en un solvente aprótico no polar (por ejemplo, benceno o tolueno). Preferiblemente, se añaden también un alcohol terciario (por ejemplo, t-butanol) y una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina). La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, por ejemplo durante un período de 12 a 48 horas.

A continuación, el compuesto 1,4-dicarbonilo (10) puede hacerse reaccionar con aminoareno (11) para formar los pirroles trisustituidos de la presente invención (1). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente aprótico no polar (por ejemplo, dioxano). La mezcla de reacción puede someterse a calentamiento (por ejemplo entre 150 y 170° C) y/o irradiación de microondas. La reacción puede llevarse a cabo durante entre 1 y 12 horas, por ejemplo entre 1 y 6 horas. También puede añadirse un ácido fuerte (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico) como catalizador.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (10) en los que R^2 y R^3 son ambos hidrógeno pueden prepararse mediante la ruta sintética mostrada en el Esquema 2.



Esquema 2

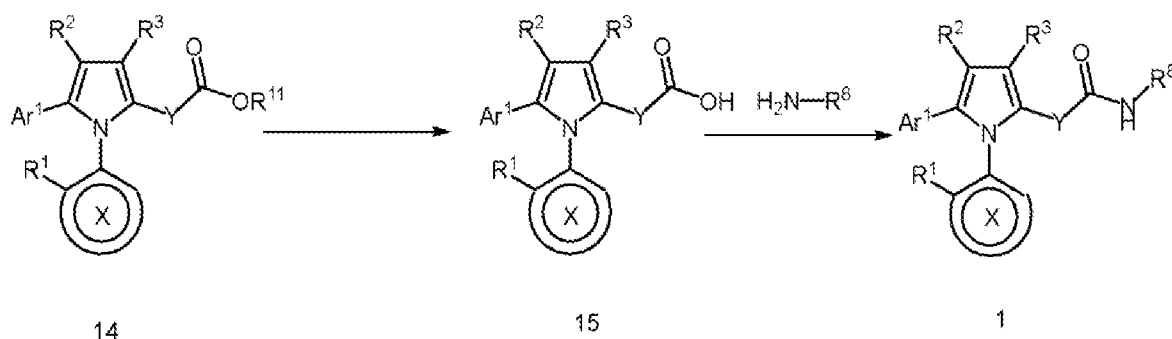
El aldehído de partida (11a) puede prepararse a partir del ácido correspondiente mediante reducción con un agente reductor (por ejemplo $NaBH_4$), seguido de oxidación con un agente oxidante adecuado. Un ejemplo de agente oxidante para preparar el aldehído sin oxidación posterior al ácido carboxílico es el peryodinato de Dess-Martin. La amina de partida (11b) puede prepararse mediante una reacción de Mannich con clorhidrato de dimetilamina y

formaldehído en un solvente polar prótico (por ejemplo etanol) en presencia de un catalizador de ácido.

Los compuestos de fórmula (10) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (11a) y (11b) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, 1,2-dimetoxietano) con un catalizador adecuado. Una de tal clase de catalizadores adecuados son las sales de tiazolio (por ejemplo, 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazoliobromuro). La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 80° C y 120° C) durante entre 1 y 24 horas, incluso más preferiblemente entre 2 y 12 horas.

Una vez formado, un compuesto de la fórmula (3) puede transformarse en otro compuesto de la fórmula (3) usando procedimientos químicos estándar bien conocidos en la técnica. Para ejemplos de interconversiones de grupos funcionales, véase, por ejemplo, *March's Advanced Organic Chemistry*, Michael B. Smith & Jerry March, 6ª Edición, Wiley-Blackwell (ISBN: 0-471-72091-7), 2007 y *Organic Syntheses*, Volúmenes 1-9, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-12429), 1996.

Los compuestos de la fórmula (3) en los que Y está sustituido con un sustituyente R^6 en donde R^6 es un grupo amida de la fórmula $C(O)NHR^8$, en donde R^8 es un grupo hidrocarburo C_{1-8} opcionalmente sustituido pueden prepararse de acuerdo con la ruta sintética que se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3

En el esquema 3, Y representa el anillo Y como se define en la presente.

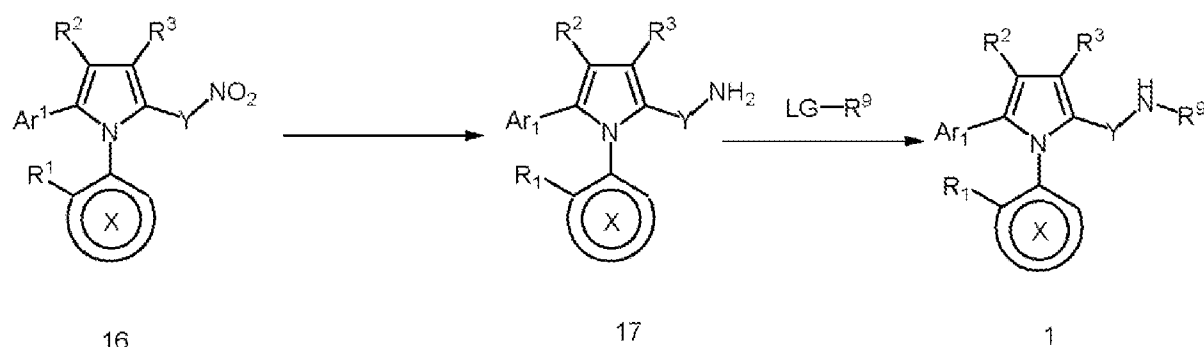
Puede prepararse un compuesto de la fórmula (14) de acuerdo con la ruta sintética mostrada en el Esquema 1 anterior, en donde R^{11} es un grupo hidrocarburo C_{1-8} u otro grupo protector de ácido carboxílico. El éster (14) puede hidrolizarse para dar ácido carboxílico (15). Esto se lleva a cabo preferiblemente en una mezcla de un solvente aprótico no polar (por ejemplo, tetrahidrofurano) y un solvente prótico polar (por ejemplo, agua). Un sistema de solventes adecuado es una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y agua. Se añade una base fuerte soluble en agua (por ejemplo, hidróxido de litio) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante un periodo prolongado, por ejemplo entre 6 y 48 horas, más habitualmente entre 12 y 48 horas.

A continuación, el compuesto ácido (15) puede hacerse reaccionar con una amina (H_2N-R^8) correspondiente en condiciones de formación de amidas, por ejemplo en presencia de un reactivo del tipo usado comúnmente en la formación de enlaces amida, para proporcionar un compuesto de fórmula (3) en donde R^6 es una amida. Ejemplos de tales reactivos incluyen agentes de acoplamiento a base de carbodiimida como 1,3-diclorohexilcarbo-diimida (DCC) (Sheehan et al, *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067) y 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (denominada en la presente EDC o EDCI) (Sheehan et al, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2525), que se usan típicamente en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig et al, *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Ejemplos adicionales de tales reactivos son los agentes de acoplamiento a base de uronio, como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). Un agente de acoplamiento de amida preferido es el HATU.

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo típicamente en un solvente no acuoso y no prótico, como dimetilformamida, a temperatura ambiente y en presencia de una base no interferente, por ejemplo una amina terciaria como la trietilamina o la N,N-diisopropil-etilamina.

Los compuestos de fórmula (15) pueden prepararse alternativamente a partir de la hidrólisis del nitrilo correspondiente, usando condiciones de hidrólisis adecuadas. Preferiblemente, la hidrólisis se lleva a cabo con una base fuerte, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio) en un solvente prótico polar o una mezcla de solventes próticos polares. Un ejemplo de solvente adecuado es una mezcla de metanol y agua. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura elevada entre 12 y 24 horas.

Los compuestos de la fórmula (3) donde Y está sustituido con un sustituyente R^6 donde R^6 es un grupo amina que tiene la fórmula NHR^9 pueden prepararse de acuerdo con la ruta sintética mostrada en el Esquema 4.



Esquema 4

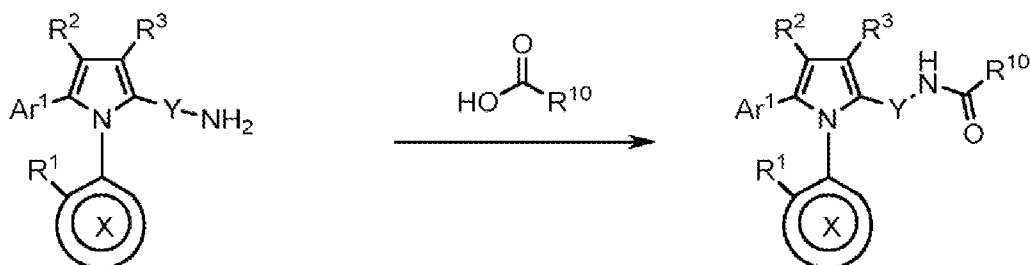
En el esquema 4, Y representa el anillo Y tal como se define en la presente.

Un compuesto de fórmula (16) puede prepararse de acuerdo con la ruta sintética mostrada en el Esquema 1 anterior. A continuación, el compuesto (16) puede reducirse a compuesto (17) usando un agente reductor adecuado (por ejemplo, borohidruro sódico) y, opcionalmente, con cantidades catalíticas de una sal de cobre (II) (por ejemplo, acetato de cobre (II)). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente aprótico, polar y anhidro (por ejemplo, metanol).

A continuación, el compuesto (17) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $LG-R^9$, en donde LG es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, halógeno, más preferiblemente cloro) y R^9 es un grupo hidrocarburo C_{1-8} no aromático opcionalmente sustituido. El compuesto amínico (17) se trata primero con una base adecuada (por ejemplo, hidruro sódico) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, dimetilformamida), típicamente a temperatura ambiente, y luego se hace reaccionar con el compuesto $LG-R^9$, típicamente a temperatura elevada (por ejemplo, entre $60^\circ C$ y $100^\circ C$).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (3) en los que R^6 es una amida en la que el átomo de nitrógeno de la amida está unido al anillo Y pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (17) mediante un método análogo al método mostrado en el Esquema 4 y ácidos carboxílicos, o derivados activados (como cloruros de acilo o anhídridos de ácido).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (3) en los que R^6 es una amida de la fórmula $NHCOR^{10}$ en la que R^{10} es un grupo hidrocarburo C_{1-8} opcionalmente sustituido, pueden prepararse a partir del producto intermedio (17), en condiciones de formación de amidas, por ejemplo en presencia de un reactivo del tipo usado habitualmente en la formación de enlaces amida, de acuerdo con el Esquema 5.



Esquema 5

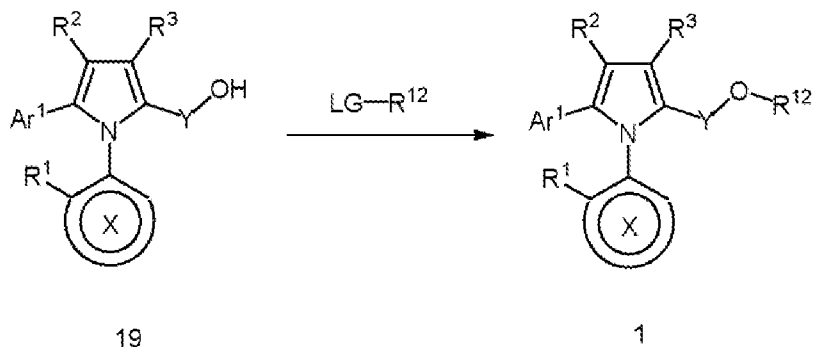
En el Esquema 5, Y representa el anillo Y como se define en la presente.

Algunos ejemplos de estos reactivos son los agentes de acoplamiento a base de carbodiimida, como la 1,3-diciclohexilcarbo-diimida (DCC) (Sheehan et al, *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067) y la 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (denominada en la presente EDC o EDCI) (Sheehan et al, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2525), que se usan típicamente en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115,

4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034). Otros ejemplos de tales reactivos son los agentes de acoplamiento a base de uronio, como el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). Un agente de acoplamiento amida preferido es el HATU.

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo típicamente en un solvente no acuoso y no prótico, como la dimetilformamida, a temperatura ambiente y en presencia de una base no interferente, por ejemplo una amina terciaria como la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmula (3) en los que Y está sustituido con un sustituyente R^6 en donde R^6 es un grupo éter que tiene la fórmula OR^{12} en donde R^{12} es un grupo hidrocarburo C_{1-8} opcionalmente sustituido, pueden prepararse siguiendo la ruta sintética que se muestra en el Esquema 6.

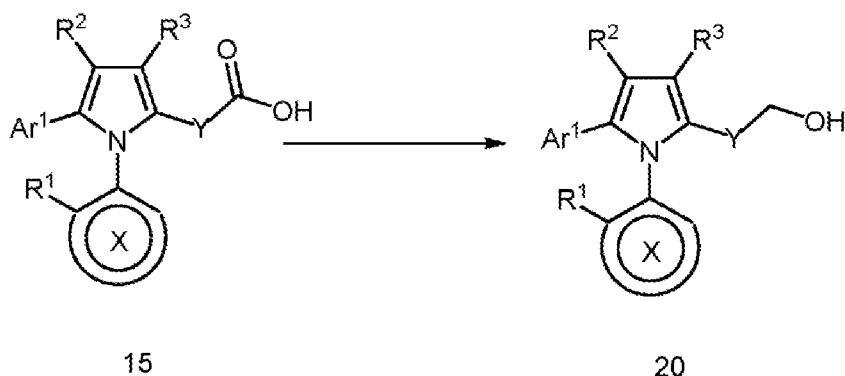


Esquema 6

En el Esquema 6, Y representa el anillo Y como se define en la presente.

Un compuesto de fórmula (19) Puede prepararse de acuerdo con la ruta sintética mostrada en el Esquema 1 anterior. A continuación, el compuesto (19) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula $LG-R^{12}$, en donde LG es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, halógeno, más preferiblemente cloro) y R^{12} es un grupo hidrocarburo C_{1-8} no aromático opcionalmente sustituido. El compuesto alcohólico (19) se desprotonará primero con una base adecuada (por ejemplo, hidruro sódico) en un solvente aprótico polar (por ejemplo, dimetilformamida). Esta reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se trata con el compuesto de fórmula $LG-R^{12}$. El segundo paso de esta reacción puede producirse a temperaturas elevadas, típicamente entre 80° C y 100° C.

Los compuestos de fórmula (3) en los que R^6 es $Q^1-R^a-R^b$ y Q^1 es un grupo metileno pueden prepararse de acuerdo con el esquema 7.



Esquema 7

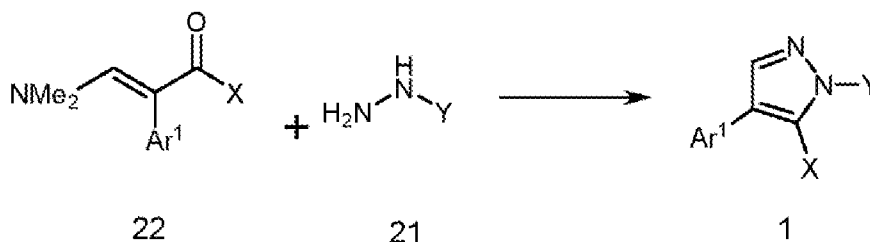
En el Esquema 7, Y representa el anillo Y tal como se define en la presente.

El compuesto (15) (que puede obtenerse como se describe en el Esquema 3 anterior) se trata con un agente reductor (por ejemplo, borohidruro sódico) en un solvente aprótico polar, como tetrahidrofurano, para obtener el alcohol primario (20). El alcohol (20) puede luego hacerse reaccionar de la manera descrita anteriormente en el Esquema 6

para proporcionar otros compuestos de fórmula (3) en los que R⁶ es un éter.

Alternativamente, el compuesto (20) puede someterse a otras interconversiones estándar de grupos funcionales para proporcionar compuestos adicionales de fórmula (3), por ejemplo mediante oxidación a un aldehído y aminación reductora para formar una amina. Las aminas producidas por este método pueden hacerse reaccionar además con ácidos carboxílicos o derivados de ácidos para proporcionar compuestos de amida de fórmula (3) usando el método descrito anteriormente en el Esquema 5.

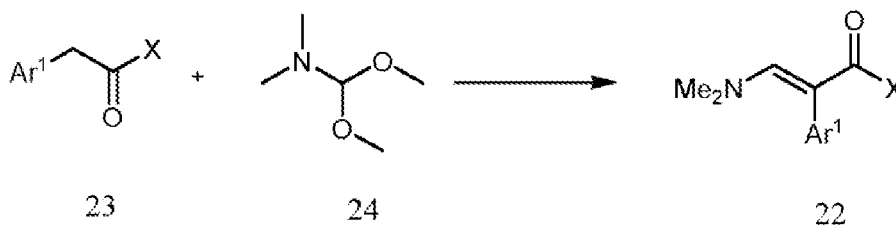
Los compuestos de la fórmula (3) en los que Z es un pirazol 1,4,5-trisustituido pueden prepararse haciendo reaccionar una arilhidrazina (21) con el compuesto carbonílico α,β-insaturado (22) como se muestra en el Esquema 8.



Esquema 8

En el Esquema 8, X e Y representan anillos X e Y, respectivamente, como se define en la presente.

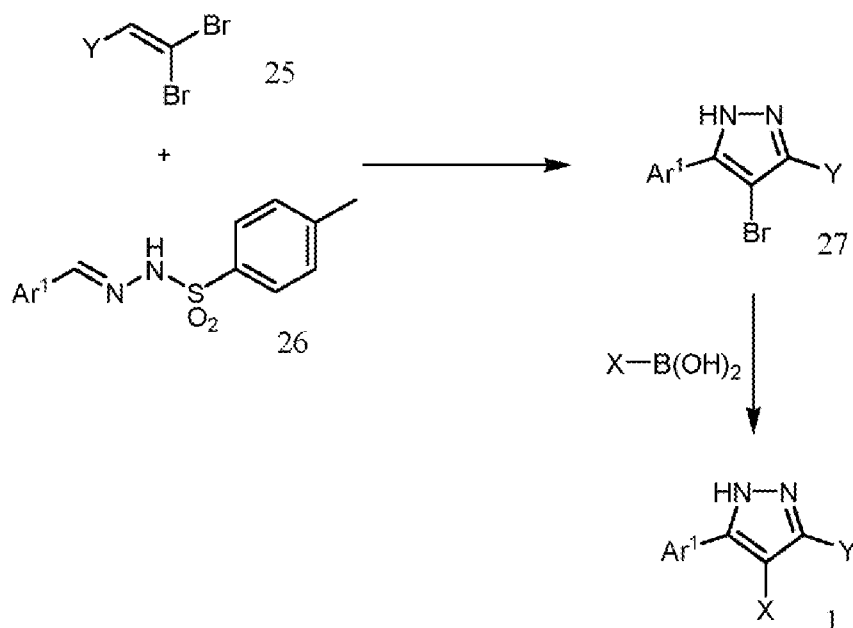
La arilhidracina (21) y el compuesto de carbonilo α,β-insaturado (22) se disuelven en un sistema de solventes polar y prótico adecuado (por ejemplo, agua:metanol 1:1) con una base adecuada (por ejemplo, carbonato sódico). La mezcla se agita típicamente a o aproximadamente a temperatura ambiente (por ejemplo, durante aproximadamente 15 minutos) antes de añadir un ácido débil, como el ácido acético. La mezcla resultante se calienta a continuación (por ejemplo, entre 100° C y 140° C., durante un periodo de tiempo prolongado, (por ejemplo, entre 6 y 12 horas), durante un periodo de tiempo (por ejemplo, 8 horas) suficiente para proporcionar un compuesto de fórmula (3) en donde Z es un pirazol 1, 4, 5-trisustituido.



Esquema 9

El compuesto carbonílico α,β-insaturado de partida (22) del Esquema 8 puede prepararse a partir de la cetona correspondiente (23) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal. Se añade una solución de N,N-dimetilformamida dimetil acetal en un solvente aprótico polar, como DMF, a una solución de cetona (23). Típicamente la mezcla se calienta, por ejemplo a una temperatura entre 70° C y 110° C (por ejemplo, aproximadamente 90° C) para proporcionar el compuesto (22). El compuesto (23) puede obtenerse mediante una reacción de Grignard entre Ar¹CH₂CHO y Br-X seguida de la oxidación del alcohol resultante con un agente oxidante adecuado (por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin) en un solvente como DCM para proporcionar la cetona (23).

Alternativamente, cuando se requieren isómeros alternativos de fórmula (3) en los que Z es un pirazol 3, 4, 5-trisustituido, éstos pueden prepararse como se describe en el Esquema 10 a continuación.



Esquema 10

En el esquema 10, X e Y representan los anillos X e Y, respectivamente, como se define en la presente.

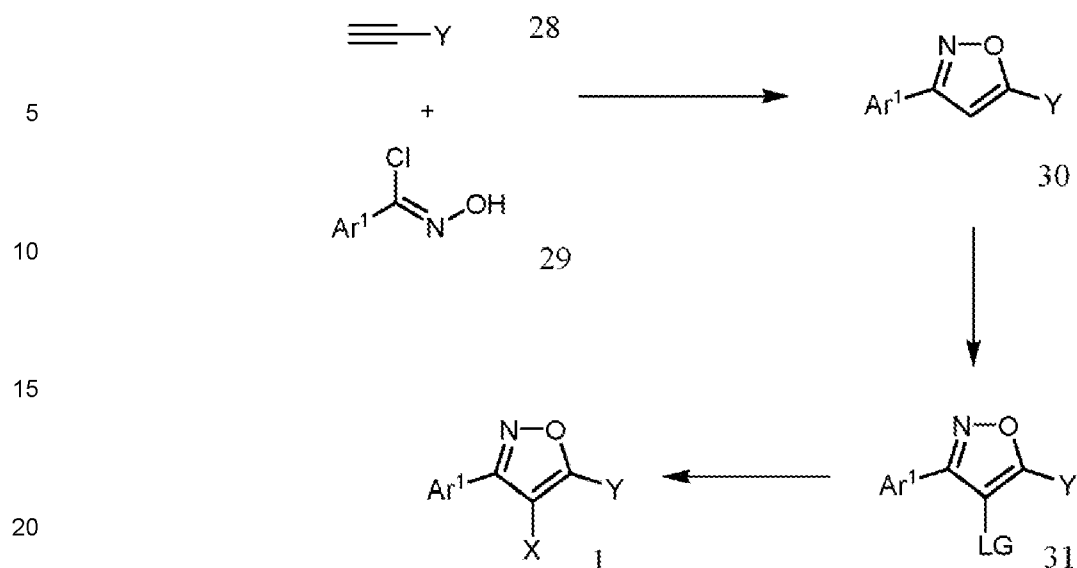
El bromuro de alqueno (25) se hace reaccionar con el compuesto diazo (26) en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar mezclando los dos compuestos con una base fuerte (por ejemplo, hidróxido de sodio) y calentando (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 70° C) para proporcionar bromo-pirazol (27).

Luego, el bromo-pirazol (27) se hace reaccionar con un ácido borónico que tiene la fórmula X-B(OH)₂ (en donde X es un anillo como se define en la presente) en un solvente polar, tal como dioxano, en presencia de un catalizador de paladio (0), como bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0), y una base adecuada (como carbonato o fosfato de cesio o potasio) en condiciones de reacción de Suzuki para dar el compuesto de fórmula (3) en donde Z es un pirazol o un derivado protegido del mismo. El bromo-pirazol (27) puede estar en una forma protegida. Por ejemplo, en el grupo NH del pirazol, un grupo protector como un grupo Boc (terc-butoxicarbonilo) puede unirse al átomo de nitrógeno, sustituyendo al átomo de hidrógeno. Después de la reacción entre el ácido borónico y el pirazol (27), puede ser necesario un paso de desprotección para obtener el compuesto de fórmula (3). En el caso de un grupo protector Boc, éste puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido como el ácido clorhídrico.

Los boronatos y los ácidos borónicos están ampliamente disponibles en el mercado o pueden prepararse, por ejemplo, como se describe en el artículo de revisión de N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457. Por tanto, los boronatos pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de bromo correspondiente con un alquil-litio, como el *tert*-butil-litio, y luego haciéndolo reaccionar con un éster de borato. El derivado de éster de boronato resultante puede, si se desea, hidrolizarse para dar el ácido borónico correspondiente.

El material de partida (25) puede prepararse tratando el aril aldehído con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un solvente como DCM a temperatura reducida (por ejemplo, aproximadamente 0° C). El material de partida (26) puede prepararse a partir del aril aldehído correspondiente tratándolo con *p*-toluenosulfonil hidrazida en un solvente prótico polar como el metanol y calentándolo (por ejemplo, hasta aproximadamente 60° C).

Los compuestos de fórmula (3) en los que Z es un isoxazol pueden prepararse de acuerdo con el esquema sintético del Esquema 11.

**Scheme 11**

En El esquema 11, X e Y representan los anillos X e Y, respectivamente, como se define en la presente.

El producto intermedio (30) puede prepararse haciendo reaccionar el alquino (28) con la oxima (29) mezclando en un solvente aprótico polar (como éter dietílico) con una base (como trietilamina), por ejemplo a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente, para proporcionar isoxazol (30). A continuación, el isoxazol (30) puede bromarse con un agente bromante adecuado, como la N-bromosuccinimida como fuente de bromo, para obtener el bromoisoxazol (31). La reacción tiene lugar típicamente en una solución ácida (por ejemplo, ácido acético) a temperaturas elevadas (por ejemplo, entre 90° C y 120° C).

El bromo-isoxazol (31) se hace reaccionar a continuación con un ácido borónico de fórmula $X\text{-B(OH)}_2$ (en donde X es un anillo como se define en la presente) en un solvente polar, como dioxano, en presencia de un catalizador de paladio (0), como bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0), y una base (por ejemplo, carbonato o fosfato de cesio o potasio) en condiciones de reacción de Suzuki para dar el compuesto de fórmula (3) en donde Z es un isoxazol o un derivado protegido del mismo. El bromo-isoxazol (31) puede estar en una forma protegida. Por ejemplo, en un grupo NH en los grupos Ar^1 o Y, un grupo protector como un grupo Boc (terc-butoxicarbonilo) puede unirse al átomo de nitrógeno, sustituyendo al átomo de hidrógeno. Después de la reacción entre el ácido borónico y el isoxazol (31), puede ser necesario un paso de desprotección para dar el compuesto de fórmula (3). En el caso de un grupo protector Boc, éste puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido como el ácido clorhídrico.

Los boronatos y los ácidos borónicos están ampliamente disponibles en el mercado o pueden prepararse, por ejemplo, como se describe en el artículo de revisión de N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457. Por tanto, los boronatos pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de bromo correspondiente con un alquil-litio, como el butil-litio, y haciéndolo reaccionar a continuación con un éster de borato. El derivado de éster de boronato resultante puede, si se desea, hidrolizarse para dar el ácido borónico correspondiente.

El material de partida (29) puede prepararse a partir del aldehído arílico correspondiente mediante un proceso de dos pasos. El primer paso consiste en tratar el aldehído con NH_2OH y una base fuerte (como hidróxido sódico) en un sistema de solventes polar y prótico (como etanol :agua 1:1) para proporcionar la oxima de arilo. A continuación, puede clorarse mezclándola con N-clorosuccinimida en dimetilformamida y agitando durante 18 horas para obtener el material de partida (29).

La síntesis de los compuestos de fórmula (3) se ha ilustrado anteriormente con esquemas de reacción para preparar pirroles, isoxazoles y pirazoles. Sin embargo, se apreciará fácilmente que para preparar compuestos de fórmula (3) que contengan otros anillos de heteroarilo de cinco miembros pueden usarse métodos análogos.

Grupos de protección

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción tenga lugar en una localización no deseada de la molécula. Ejemplos de grupos protectores y

métodos de protección y desprotección de grupos funcionales pueden encontrarse en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999).

Un grupo hidroxilo puede estar protegido, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter de t-butilo; un éter de tetrahidropirano (THP); un éter bencílico, de benhidril (difenilmetil) o de tritil (trifenilmetil); un éter trimetilsilílico o t-butildimetilsilílico; o un éster acético (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Un grupo aldehído o cetona puede protegerse, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en los que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metilamida (-NHCO-CH₃); una benciloxiamida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz o NH-Z); como una t-butoxiamida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); como amida 2-bifenil-2-propoxi (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc), o como una 2(fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec).

Por ejemplo, en el Esquema 1 anterior, cuando la fracción R³ en la amina H₂N-Y-R³ contiene un segundo grupo amino, como un grupo amino cíclico (por ejemplo, un grupo piperidina o pirrolidina), el segundo grupo amino puede protegerse mediante un grupo protector como se ha definido anteriormente en la presente, siendo un grupo preferido el grupo terc-butiloxycarbonilo (Boc). Cuando no se requiera una modificación posterior del segundo grupo amino, el grupo protector puede llevarse a través de la secuencia de reacción para dar una forma N-protégida de un compuesto de fórmula (3) que puede desprotegerse luego mediante métodos estándar (por ejemplo, tratamiento con ácido en el caso del grupo Boc) para dar el compuesto de fórmula (3).

Otros grupos protectores para las aminas, como las aminas cíclicas y los grupos N-H heterocíclicos, incluyen los grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo), los grupos bencilos, como el grupo para-metoxibencilo (PMB) y los grupos tetrahidropiranilo (THP).

Un grupo de ácido carboxílico puede protegerse como un éster, por ejemplo, como: un éster de alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butilico); un éster de haloalquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster trihaloalquílico C₁₋₇); un éster tri-alkilsilil C₁₋₇-alquilo C₁₋₇; o un éster de aril C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇ (por ejemplo, un éster bencílico; un éster nitrobencílico); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida. Un grupo tiol puede protegerse, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Aislamiento y purificación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden aislarse y purificarse de acuerdo con técnicas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica. Una técnica especialmente útil para purificar los compuestos es la cromatografía líquida preparativa que usa la espectrometría de masas para detectar los compuestos purificados que salen de la columna cromatográfica.

La LC-MS preparativa es un método estándar y eficaz usado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas como los compuestos descritos en la presente. Los métodos de cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MD) pueden variarse para conseguir una mejor separación de los materiales brutos y una mejor detección de las muestras por MS. La optimización del método de LC con gradiente preparativo implicará variar las columnas, los eluyentes volátiles y los modificadores, así como los gradientes. Los métodos para optimizar los métodos LC-MS preparativos y usarlos para purificar compuestos son bien conocidos. Tales métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Un ejemplo de dicho sistema para purificar compuestos mediante LC-MS preparativa se describe más adelante en la sección Ejemplos de la presente solicitud (bajo el encabezado "Sistema LC-MS de purificación dirigida por masa"). Sin embargo, se apreciará que podrían usarse sistemas y métodos alternativos a los descritos. En particular, podrían usarse métodos basados en LC preparativa de fase normal en lugar de los métodos de fase inversa descritos en la presente. La mayoría de los sistemas LC-MS preparativos utilizan LC de fase inversa y modificadores ácidos volátiles, ya que el enfoque es muy eficaz para la purificación de moléculas pequeñas y porque los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masas por electropulverización de iones positivos. Para purificar los compuestos pueden emplearse otras soluciones cromatográficas, por ejemplo, LC de fase normal, fase móvil con tampón alternativo, modificadores básicos, etc., como se indica en los métodos analíticos descritos a continuación.

Propiedades biológicas y usos terapéuticos

Se cree que los compuestos de la invención pueden ser eficaces para explotar las debilidades en las vías celulares como resultado de la activación constitutiva de los mutantes KRAS y, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la modulación de KRAS.

La mutación de KRAS, resultante de una sustitución de un solo nucleótido, se ha asociado a varias formas de cáncer. En particular, las mutaciones de KRAS se encuentran en tasas elevadas en leucemias, cáncer de colon, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón.

En los Ejemplos siguientes se describe un cribado primario de actividad anticancerígena, que usa una línea celular de cáncer (HCT116) que contiene KRAS mutante.

Además, se cree que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres caracterizados por deficiencia de p53 o mutación en el gen TP53. Se cree que PLK1 inhibe p53 en las células cancerígenas. Por lo tanto, tras el tratamiento con inhibidores de PLK1, p53 en las células tumorales debería activarse y, por lo tanto, inducir la apoptosis.

Se cree que la actividad de los compuestos contra los cánceres mutantes de KRAS y deficientes en p53 se debe, por lo menos en parte, a la inhibición de la quinasa PLK1 y, en particular, del dominio polo box (PBD) C-terminal de la quinasa PLK1. Se sabe que KRAS depende de la interacción con PLK1. Los compuestos de la invención que sólo inhiben el dominio PBD y no el dominio catalítico N-terminal de PLK1 son ventajosos en el sentido de que son selectivos para PLK1-PBD frente a otras quinasas estructural y funcionalmente similares, frente a las que muestran una actividad inhibidora insignificante (véase el Ejemplo E más adelante).

Los compuestos de la invención inducen la detención mitótica con cromosomas no comprimidos, una propiedad que se cree que surge de la actividad inhibidora de PLK1-PBD de los compuestos (véase el Ejemplo B a continuación).

Una ventaja adicional de inhibir el dominio PBD en lugar del dominio catalítico es que esto puede dar lugar a una menor tendencia a inducir resistencia a los fármacos en comparación con los inhibidores de PLK1 que inhiben el dominio catalítico (véase el Ejemplo I a continuación).

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores del dominio PBD de la quinasa PLK1 se ha demostrado usando el ensayo de polarización de fluorescencia (FP) descrito en Narvaez et al., Cell Chemical Biology, 24, 1017-1028, 2017, véase la página 1018 y la página 1026 (Detalles del método).

Los compuestos de la invención tienen una buena biodisponibilidad oral (véase el Ejemplo F más adelante) y tienen una buena exposición cerebral cuando se administran por vía oral (véase el Ejemplo G más adelante). Por consiguiente, los compuestos de la invención deberían ser útiles en el tratamiento de cánceres cerebrales como gliomas y glioblastomas.

Los ejemplos de cánceres (y sus equivalentes benignos) que pueden tratarse incluyen, entre otros, los tumores de origen epitelial (adenomas y carcinomas de varios tipos, incluyendo los adenocarcinomas, los carcinomas escamosos, los carcinomas de células transicionales y otros carcinomas), como los carcinomas de vejiga y vías urinarias, mama, tracto gastrointestinal (incluyendo esófago, estómago (gástrico), intestino delgado, colon, recto y ano), hígado (carcinoma hepatocelular), vesícula biliar y sistema biliar, páncreas exocrino, riñón, pulmón (por ejemplo adenocarcinomas, carcinomas pulmonares de células pequeñas, carcinomas pulmonares de células no pequeñas, carcinomas bronquioalveolares y mesoteliomas), cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de lengua, cavidad bucal, laringe, faringe, nasofaringe, amígdala, glándulas salivales, cavidad nasal y senos paranasales), ovario, trompas de Falopio, peritoneo, vagina, vulva, pene, cuello uterino, miometrio, endometrio, tiroides (por ejemplo carcinoma folicular tiroideo), suprarrenales, próstata, piel y estructuras adyacentes (por ejemplo melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, nevo displásico); enfermedades malignas hematológicas (es decir, leucemias, linfomas) y trastornos hematológicos premalignos y trastornos de enfermedad maligna limitrofe, incluyendo los trastornos de enfermedades malignas hematológicas y afecciones afines de linaje linfóide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda [ALL], leucemia linfocítica crónica [CLL], linfomas de células B como el linfoma difuso de células B grandes [DLBCL], linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfomas y leucemias de células T, linfomas de células asesinas naturales [NK], linfomas de Hodgkin, leucemia de células pilosas, gammapatía monoclonal de significado incierto, plasmocitoma, mieloma múltiple y trastornos linfoproliferativos postrasplante), y enfermedades malignas hematológicas y afecciones relacionadas del linaje mieloide (por ejemplo, leucemia mielógena aguda [AML], leucemia mielógena crónica [CML], leucemia mielomonocítica crónica [CMML], síndrome hipereosinofílico, trastornos mieloproliferativos como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimal, por ejemplo sarcomas de partes blandas, hueso o cartílago como osteosarcomas, fibrosarcomas, condrosarcomas, rabdomiosarcomas, leiomiomas, liposarcomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing,

sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides, tumores del estroma gastrointestinal, histiocitomas benignos y malignos, y dermatofibrosarcoma protuberante; tumores del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo, astrocitomas, gliomas y glioblastomas, meningiomas, ependimomas, tumores pineales y schwannomas); tumores endocrinos (por ejemplo, tumores hipofisarios, tumores suprarrenales, tumores de células de los islotes, tumores paratiroideos, tumores carcinoides y carcinoma medular de tiroides); tumores oculares y de estructuras adyacentes (por ejemplo, retinoblastoma); tumores de células germinales y trofoblásticos (por ejemplo, teratomas, seminomas, disgerminomas, lunares hidatiformes y coriocarcinomas); y tumores pediátricos y embrionarios (por ejemplo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y tumores neuroectodérmicos primitivos); o síndromes, congénitos o no, que hacen al paciente susceptible a una enfermedad maligna (por ejemplo, Xeroderma Pigmentosum).

Un subconjunto de cánceres que pueden tratarse son los gliomas y los glioblastomas.

Antes de la administración de un compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183, puede examinarse a un paciente para determinar si el cáncer que padece o puede padecer se caracteriza por la presencia de una forma mutada de KRAS. El KRAS mutante puede tener una mutación en cualquier aminoácido de la proteína, y en particular en el aminoácido glicina 12, glicina 13, glutamina 61, o una combinación de los mismos. En el mercado hay disponibles kits de PCR para detectar la presencia de KRAS mutado (por ejemplo, el Cobas® KRAS Mutation Test de Roche Molecular Systems, Inc y el theascreen KRAS RGQ PCR Kit de Qiagen Manchester, Ltd.).

El término "medicamento", como se usa en la presente, se refiere a una formulación farmacéutica que sirve para tratar, curar o mejorar una enfermedad o para tratar, mejorar o aliviar los síntomas de una enfermedad. Una formulación farmacéutica comprende un ingrediente farmacológicamente activo en una forma no perjudicial para el sujeto al que se administra y componentes adicionales diseñados para estabilizar el ingrediente activo y afectar a su absorción en la circulación o en el tejido diana.

Se apreciará que las referencias en la presente a "tratamiento" se extienden a la profilaxis, prevención de la recurrencia y supresión o mejora de los síntomas (ya sean leves, moderados o graves), así como al tratamiento de afecciones establecidas.

Por consiguiente, en Realizaciones adicionales (Realizaciones 2.1 a 2.17) de la invención, se proporciona:

2.1 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en medicina o terapia.

2.2 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de estados de enfermedad y afecciones caracterizados por la expresión anormal de la proteína KRAS.

2.3 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como agente anticancerígeno.

2.4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer, opcionalmente junto con otro agente anticancerígeno.

2.6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la potenciación de un efecto terapéutico de la radioterapia o la quimioterapia en el tratamiento de una enfermedad proliferativa como el cáncer.

2.8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad proliferativa como el cáncer, dicho método comprende la administración a un paciente, en combinación con radioterapia o quimioterapia, del compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.9 Un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad o afección mediada por KRAS, dicho método comprendiendo (i) someter a cribado a un paciente para determinar si la enfermedad o afección que padece o puede padecer el paciente es susceptible de tratamiento con un compuesto con actividad contra KRAS; y (ii) cuando se indique que la enfermedad o afección de la que es susceptible el paciente, administrar a continuación al paciente el compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.11 Un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de un estado de enfermedad o afección en un

paciente que ha sido sometido a cribado y se ha determinado que padece, o está en riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra KRAS.

2.12 Un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad o afección caracterizados por la presencia de una forma mutada de KRAS, dicho método comprendiendo (i) someter a cribado a un paciente para determinar si la enfermedad o afección que padece o puede padecer el paciente es susceptible de tratamiento con un compuesto con actividad contra KRAS; y (ii) cuando se indique que la enfermedad o afección para la que es susceptible el paciente, administrar a continuación al paciente un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.13 Un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento de un estado de enfermedad o afección caracterizados por la presencia de una forma mutada de KRAS, dicho método comprendiendo administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 a un paciente que ha sido sometido a cribado y se ha determinado que padece, o está en riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra KRAS.

2.14 Un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en una inhibición de la quinasa PLK1.

2.15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera las Realizaciones 1.1 a 1.183 para su uso en el tratamiento de un cáncer que se caracteriza por la sobreexpresión de PLK1.

2.17 Un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183 para su uso en el tratamiento de un cáncer en un paciente que ha sido sometido a cribado y se ha determinado que padece un cáncer que se caracteriza por niveles elevados de quinasa PLK1.

Formulaciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentarse en cualquier forma adecuada para la administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica. Cuando las composiciones están destinadas a administración parenteral, pueden formularse para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para administración directa en un órgano o tejido diana mediante inyección, infusión u otros medios de administración.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, pastillas para chupar, jarabes, soluciones, aerosoles, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, aerosoles, obleas o parches y parches bucales.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de acuerdo con las Realizaciones 1.1 a 1.183 de la invención pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., USA.

Por tanto, las composiciones de comprimidos pueden contener una dosificación unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o portador inerte como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado del azúcar como carbonato sódico, fosfato cálcico, talco, carbonato cálcico, o una celulosa o derivado de la misma como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y almidones como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener ingredientes estándar como agentes aglutinantes y de granulación, como polivinilpirrolidona, disgregantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables, como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes tamponadores (por ejemplo, tampones de fosfato o citrato) y agentes efervescentes, como mezclas de citrato y bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no es necesario analizarlos en detalle aquí.

Las cápsulas pueden ser de una variedad de gelatina dura o blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida o líquida. Las cápsulas de gelatina pueden estar formadas por gelatina animal o equivalentes sintéticos o vegetales de la misma.

Las formas de dosificación farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, etc.) pueden estar recubiertas o no recubiertas, pero típicamente tienen un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento de película protectora (por ejemplo, una cera o barniz) o un recubrimiento que controla la liberación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero del tipo Eudragit™) puede estar diseñado para liberar el componente activo en la localización deseada dentro del tracto gastrointestinal. Así, el recubrimiento puede seleccionarse para que se degrade en ciertas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando de este modo selectivamente el compuesto en el

estómago o en el íleon o el duodeno.

En lugar de, o además de, un recubrimiento, el fármaco puede presentarse en una matriz sólida que comprenda un agente controlador de la liberación, por ejemplo un agente retardador de la liberación que pueda adaptarse para liberar selectivamente el compuesto en condiciones de acidez o alcalinidad variables en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de la matriz o el recubrimiento retardador de la liberación puede adoptar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) que se erosiona de manera sustancialmente continua a medida que la forma de dosificación pasa por el tracto gastrointestinal.

Las composiciones para uso tópico incluyen pomadas, cremas, aerosoles, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo, insertos intraoculares). Dichas composiciones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos.

Las composiciones para administración parenteral se presentan típicamente como soluciones acuosas u oleosas estériles o suspensiones finas, o pueden proporcionarse en forma de polvo estéril finamente dividido para preparar extemporáneamente con agua estéril para inyección.

Ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden estar formados, por ejemplo, por un material moldeable o ceroso que contiene el compuesto activo.

Las composiciones para administración por inhalación pueden adoptar la forma de composiciones en polvo inhalables o aerosoles líquidos o en polvo, y pueden administrarse en forma estándar usando dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosoles. Tales dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte, como la lactosa.

Los compuestos de las invenciones se presentarán generalmente en forma de dosificación unitaria y, como tales, contendrán típicamente suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral puede contener de 2 miligramos a 200 miligramos de principio activo, más habitualmente de 10 miligramos a 100 miligramos, por ejemplo, 12,5 miligramos, 25 miligramos y 50 miligramos.

Métodos de tratamiento

El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos se administrarán generalmente a un sujeto que necesite dicha administración, por ejemplo un paciente humano o animal, preferiblemente un humano.

Los compuestos se administrarán típicamente en cantidades que sean terapéutica o profilácticamente útiles y que generalmente no sean tóxicas. Sin embargo, en ciertas situaciones, los beneficios de administrar compuestos de la invención pueden superar las desventajas de cualquier efecto tóxico o efecto secundario, en cuyo caso puede considerarse deseable administrar compuestos en cantidades que estén asociadas con un grado de toxicidad.

Una dosis diaria típica del compuesto puede encontrarse en el intervalo de 0,025 miligramos a 5 miligramos por kilogramo de peso corporal, por ejemplo hasta 3 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más típicamente de 0,15 miligramos a 5 miligramos por kilogramo de peso corporal, aunque pueden administrarse dosis mayores o menores cuando sea necesario.

A modo de ejemplo, puede administrarse una dosis de partida inicial de 12,5 mg de 2 a 3 veces al día. La dosificación puede aumentarse en 12,5 mg al día cada 3 a 5 días hasta alcanzar la dosis máxima tolerada y eficaz para el individuo, según determine el médico. En última instancia, la cantidad de compuesto administrado será proporcional a la naturaleza de la enfermedad o condición fisiológica que se esté tratando y a los beneficios terapéuticos y la presencia o ausencia de efectos secundarios producidos por un régimen de dosificación dado, y quedará a discreción del médico.

Métodos de diagnóstico y tratamiento

Antes de la administración de un compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183, puede someterse a cribado a un paciente para determinar si el cáncer que padece o puede padecer se caracteriza por niveles elevados de quinasa PLK1 y, por lo tanto, sería susceptible de tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra la quinasa PLK1.

Por ejemplo, puede analizarse una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si un cáncer

que padece o puede padecer el paciente se caracteriza por una anomalía genética o una expresión proteica anormal que lleva a la regulación por incremento de la quinasa PLK1. El término regulación por incremento incluye la expresión elevada o la sobreexpresión, incluyendo la amplificación génica (es decir, múltiples copias del gen) y la expresión aumentada por un efecto transcripcional, así como la hiperactividad y la activación, incluyendo la activación por mutaciones. Por tanto, el paciente puede someterse a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación por incremento de la quinasa PLK1. El término diagnóstico incluye el cribado. En marcador incluimos marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición del ADN para identificar mutaciones de PLK1. El término marcador también incluye marcadores característicos de la regulación por incremento de PLK1, incluyendo la actividad enzimática, los niveles enzimáticos, el estado enzimático (por ejemplo, fosforilado o no) y los niveles de ARNm de las proteínas mencionadas.

Los tumores con regulación por incremento de la quinasa PLK1 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de PLK1. Los tumores pueden cribarse preferiblemente para detectar la regulación por incremento de PLK1. Por tanto, el paciente puede someterse a una prueba diagnóstica para detectar un marcador característico de la regulación por incremento de PLK1. Las pruebas diagnósticas se realizan típicamente en una muestra biológica seleccionada entre muestras de biopsia tumoral, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales excretadas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural y líquido peritoneal.

Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y de regulación por incremento de proteínas son conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos de cribado pueden incluir, entre otros, métodos estándar como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o la hibridación in situ.

En el cribado por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguida de la amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la amplificación son conocidos por los expertos en la técnica. Las manipulaciones del ácido nucleico y la PCR se llevan a cabo mediante métodos estándar, como se describe, por ejemplo, en Ausubel, F. M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc. o Innis, M. A. et al., eds. *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook et al., 2001, 3ª Ed, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, puede usarse un kit disponible en el mercado para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o la metodología expuesta en las Patentes de Estados Unidos 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659; 5,272,057; 5,882,864, y 6,218,529 e incorporadas en la presente por referencia.

Un ejemplo de técnica de hibridación in situ para evaluar la expresión de ARNm sería la hibridación fluorescente in situ (FISH) (véase Angerer, 1987 *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

En general, la hibridación in situ comprende los siguientes pasos principales: (1) fijación del tejido que se va a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana y reducir la unión inespecífica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico de la estructura biológica o tejido; (4) lavados posteriores a la hibridación para eliminar los fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas usadas en estas aplicaciones típicamente se marcan, por ejemplo, con radioisótopos o informadores fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100 o 200 nucleótidos a aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el ácido o ácidos nucleicos diana en condiciones estrictas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH se describen en Ausubel, F. M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc y *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* por John M. S. Bartlett en *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; marzo de 2004, págs. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm pueden analizarse mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia Western, electroforesis bidimensional en gel SDS-poliacrilamida, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos de sitio. Los expertos en la técnica reconocerán que en el presente caso podrían ser aplicables todas estas técnicas bien conocidas para la detección de la regulación por incremento de la quinasa PLK1.

Antes de la administración de un compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.183, puede someterse a cribado a un paciente para determinar si el cáncer que padece o puede padecer el paciente se caracteriza por KRAS mutado y, por lo tanto, sería susceptible de tratamiento con un compuesto con actividad contra las células cancerígenas portadoras de la mutación de KRAS.

Por ejemplo, puede analizarse una muestra biológica tomada de un paciente para determinar si un cáncer que padece o puede padecer el paciente se caracteriza por la presencia de KRAS mutante. Así, por ejemplo, el paciente puede someterse a una prueba diagnóstica para detectar mutaciones en los codones 12, 13, 61 o mezclas

de los mismos en la proteína KRAS. Entre las pruebas de diagnóstico de KRAS mutante disponibles en el mercado se encuentran la prueba Cobas® KRAS Mutation Test de Roche Molecular Systems, Inc y el kit de PCR theascreen KRAS RGQ de Qiagen Manchester, Ltd.

Los tumores con KRAS mutante pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de PLK1. Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y de regulación por incremento de proteínas son conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos de cribado pueden incluir, entre otros, métodos estándar como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o la hibridación in situ, como se ha descrito anteriormente.

Terapia combinada

Se prevé que los compuestos de las Realizaciones 1.1 a 1.183 sean útiles como agentes quimioterapéuticos únicos o, más habitualmente, en terapia combinada con agentes quimioterapéuticos o radioterapia en la profilaxis o el tratamiento de una serie de estados o afecciones de enfermedad proliferativa. Con anterioridad se han proporcionado ejemplos de estas enfermedades y afecciones.

Ejemplos particulares de agentes quimioterapéuticos que pueden coadministrarse con los compuestos de las Realizaciones 1.1 a 1.183 incluyen:

- Inhibidores de la topoisomerasa I
- Antimetabolitos: (por ejemplo Citarabina)
- Agentes de direccionamiento a la tubulina
- Aglutinante de ADN e inhibidores de la topoisomerasa II
- Inhibidores del EGFR (por ejemplo, Gefitinib - véase Farmacología Bioquímica 78 2009 460-468)
- Inhibidores de mTOR (por ejemplo, Everolimus)
- Inhibidores de la vía PI3K (por ejemplo, PI3K, PDK1)
- Inhibidores de Akt
- Agentes alquilantes (por ejemplo, temozolomida)
- Anticuerpos monoclonales.
- Antihormonas
- Inhibidores de la transducción de señales
- Inhibidores del proteasoma
- Inhibidores de la metiltransferasa del ADN
- Citoquinas y retinoides
- Agentes dañinos para el ADN desencadenados por la hipoxia (por ejemplo, Tirapazamina)
- Inhibidores de la aromatasa
- Anticuerpos anti Her2, (ver por ejemplo <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2007056118>)
- Anticuerpos anti cd20
- Inhibidores de la angiogénesis
- Inhibidores de HDAC
- Inhibidores de MEK
- Inhibidores de B-Raf
- Inhibidores de ERK
- Inhibidores de HER2 de molécula pequeña, por ejemplo lapatinib
- Inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl, por ejemplo imatinib
- Inhibidor de CDK4/6, por ejemplo Ibrance
- Inhibidores de Mps1/TTK
- Inhibidores de Aurora B
- Inhibidores de la quinasa FLT3
- Inhibidores de IDH1 o IDH2
- Inhibidores de BRD4
- Inhibidores de los componentes de señalización del bloqueo de puntos de control inmunitarios, incluyendo PD1, PDL-1 y CTLA4.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico de las concentraciones plasmáticas en sangre frente al tiempo tras la dosificación oral e i.v. del compuesto del Ejemplo 33 a ratones. La línea inferior, que se extiende hasta las 40 horas, es la línea para la dosis i.v. de 2 mg/kg. La otra línea es para la dosis P.O. de 10 mg/kg.

La Figura 2 es un gráfico de las concentraciones plasmáticas y cerebrales en sangre frente al tiempo después de la dosificación oral a ratones del compuesto del Ejemplo 33. La línea superior muestra las concentraciones cerebrales, mientras que la línea inferior muestra las concentraciones plasmáticas.

La Figura 3 es un gráfico del volumen tumoral frente al tiempo después de la dosificación oral del

compuesto del Ejemplo 33 (identificado como "Poloppin II" en la Figura) a ratones portadores de tumores HCT116. La línea superior es el control con vehículo, la línea media es la dosis de 50 mg/kg y la línea inferior es la dosis de 200 mg/kg.

5 EJEMPLOS

La invención se ilustrará ahora, pero no se limitará, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos.

10 En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas.

	AcCl	cloruro de acetilo
	ac	acuoso
	Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
15	DCM	diclorometano
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DME	dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
20	DMSO	dimetilsulfóxido
	Et ₃ N	triethylamina
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
25	HATU	(hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido)
	HCl	cloruro de hidrógeno
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	LC	cromatografía líquida
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
30	LiOH	hidróxido de litio
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	MsCl	cloruro de mesilo
	NaBH(AcO) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
35	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	hidrogenocarbonato sódico
	NaOH	hidróxido sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
40	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NMR	resonancia magnética nuclear
	Pd(dba) ₂	bis(dibencilideneacetona)paladio(0)
45	PhMe	tolueno
	PTSA	ácido p-toluenosulfónico
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
50	UV	ultravioleta

Los espectros de resonancia magnética de protones (¹H NMR) se registraron en un instrumento Bruker 400 que funcionaba a 400 MHz, en DMSO-d₆ o MeOH-d₄ (como se indica) a 27° C., a menos que se indique lo contrario, y se notifican de la siguiente manera: desplazamiento químico δ/ppm (multiplicidad donde s=singlete, d=doblete, dd=doblete couplete, dt=doblete triplete, t=triplete, q=cuarteto, m=multiplete, br=amplio, número de protones). Como referencia interna se usó el solvente prótico residual.

Los análisis de cromatografía líquida y espectroscopia de masas se realizaron usando el sistema y las condiciones de funcionamiento que se indican a continuación. Cuando hay átomos con isótopos diferentes y se cita una sola masa, la masa citada para el compuesto es la masa monoisotópica (es decir, ³⁵Cl; ⁷⁹Br, etc.).

60 CONDICIONES LCMS

Los datos de LCMS que se proporcionan en los ejemplos siguientes se obtuvieron usando uno de los métodos B, C o, cuando se indique, el método A siguiente

65

LCMS Método A

Las muestras se analizaron mediante HPLC-MS de fase inversa usando un HPLC Waters 2795 Alliance HT, un espectrómetro de masas Micromass ZQ y un detector UV de matriz de fotodiodos Waters 996. En la LCMS se usó ionización por electropulverización y el sistema cromatográfico, como sigue:

Espectrómetro de masas:		
Modo de ionización:	Positivo	Negativo
Voltaje capilar:	3.20 kV	-3.00 kV
Voltaje del cono:	30 V	-30 V
Temperatura de la fuente:	110° C	110° C
Temperatura de desolvatación:	350° C	350° C
Flujo de gas del cono:	30 L/Hr	30 L/Hr
Flujo de gas de desolvatación:	400 L/Hr	400 L/Hr
Duración de la exploración:	0.50 segundos	0.50 segundos
Retardo interexploración:	0.20 segundos	0.20 segundos
Intervalo de masa:	80 a 1000 AMU	80 a 1000 AMU

La LCMS se llevó a cabo usando una columna X-BRIDGE C18 de 100x4,6 mm, 5 micras. El flujo de la columna fue de 1,0 ml/min y las fases móviles usadas fueron ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y metanol (B), con un volumen de inyección de 10 µl.

El gradiente fue como se describe a continuación.

Tiempo (min)	% A	% B
0.01	90	10
3.00	10	90
6.00	0	100
7.00	0	100
7.01	90	10
10.00	90	10

LCMS Método B

Las muestras se analizaron mediante HPLC-MS de fase inversa usando un HPLC Waters 2795 Alliance HT, un espectrómetro de masas Micromass ZQ y un detector UV de matriz de fotodiodos Waters 996. En la LCMS se usó ionización por electropulverización y el sistema cromatográfico, como sigue:

Espectrómetro de masas:		
Modo de ionización:	Positivo	Negativo
Voltaje capilar:	3.20 kV	-3.00 kV
Voltaje del cono:	30 V	-30 V
Temperatura de la fuente:	110° C	110° C
Temperatura de desolvatación:	350° C	350° C
Flujo de gas del cono:	30 L/Hr	30 L/Hr
Flujo de gas de desolvatación:	400 L/Hr	400 L/Hr
Duración de la exploración:	0.50 segundos	0.50 segundos
Retardo interexploración:	0.20 segundos	0.20 segundos
Intervalo de masa:	80 a 1000 AMU	80 a 1000 AMU

La LC-MS se realizó en BEH C18 50*2,1 mm 1,7 micras. El flujo de la columna fue de 0,55 ml/min y las fases móviles usadas fueron: (A) acetato de amonio 5 mM y ácido fórmico al 0,1% en agua; y (B) ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo. El volumen de inyección fue de 2 µl.

El gradiente fue como se describe a continuación.

Tiempo (min)	% A	% B
0.01	50	50
0.4	50	50
0.8	65	35
1.2	45	55
2.5	0	100
3.3	0	100
3.31	50	50
4.0	50	50

LCMS Método C

Las muestras se analizaron mediante HPLC-MS de fase inversa usando un HPLC Waters 2795 Alliance HT, un espectrómetro de masas Micromass ZQ y un detector UV de matriz de fotodiodos Waters 996. En la LCMS se usó ionización por electropulverización y el sistema cromatográfico, como sigue:

Espectrómetro de masas:		
Modo de ionización:	Positivo	Negativo
Voltaje capilar:	3.20 kV	-3.00 kV
Voltaje del cono:	30 V	-30 V
Temperatura de la fuente:	110° C	110° C
Temperatura de desolvatación:	350° C	350° C
Flujo de gas del cono:	30 L/Hr	30 L/Hr
Flujo de gas de desolvatación:	400 L/Hr	400 L/Hr
Duración de la exploración:	0.50 segundos	0.50 segundos
Retardo interexploración:	0.20 segundos	0.20 segundos
Intervalo de masa:	80 a 1000 AMU	80 a 1000 AMU

La LC-MS se llevó a cabo en una columna X-BRIDGE, C18, de 5 micras 4,6x100 mm. El flujo fue de 1.2 ml/min y las fases móviles usadas fueron: (A) Amoníaco al 0,1% en Agua; y (B) 100% de Metanol. El volumen de inyección fue de 10 ul.

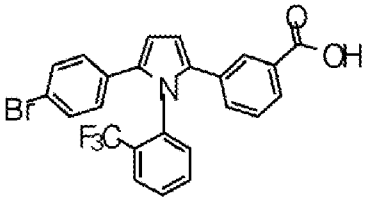
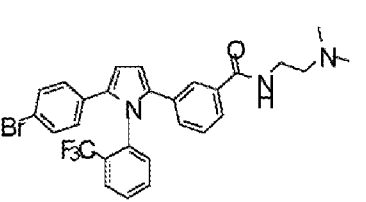
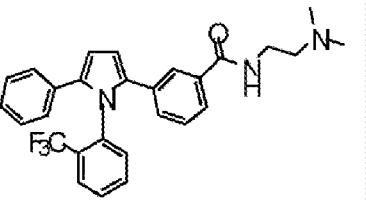
Para la elución se usó el siguiente gradiente.

Tiempo (min)	% A	% B
0.0	90	10
1.00	90	10
5.00	0	100
7.00	0	100
7.50	90	10
8.00	90	10

EJEMPLOS 1 A 107

Se han preparado los compuestos de los Ejemplos 1 a 107 que se muestran en la Tabla 2 a continuación. Sus propiedades de NMR y LCMS se indican en la Tabla 3.

Tabla 2

 Ejemplo 1	 Ejemplo 2	 Ejemplo 3
--	---	--

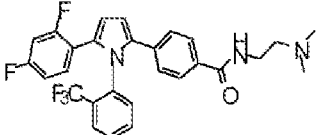
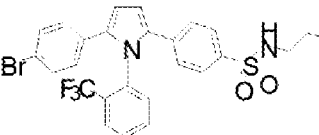
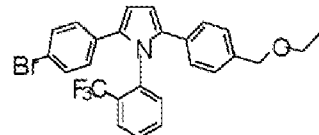
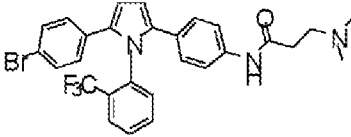
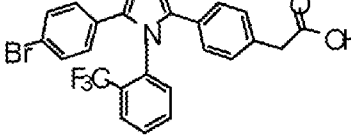
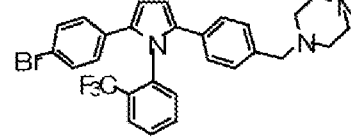
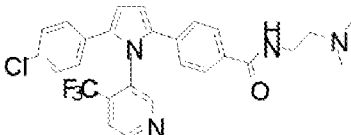
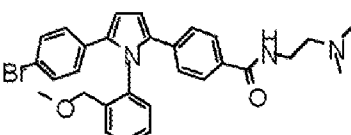
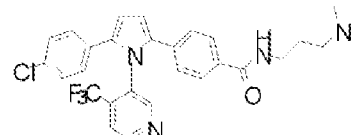
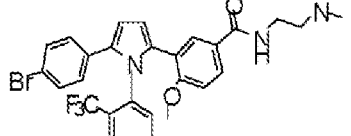
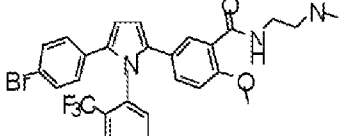
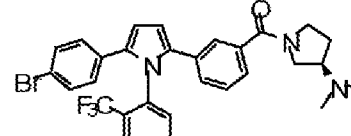
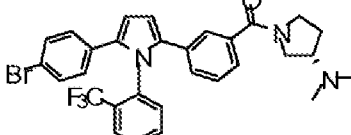
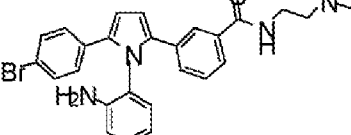
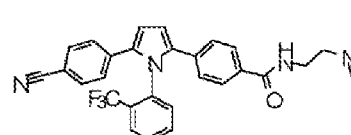
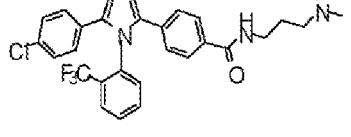
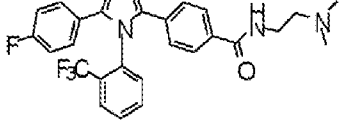
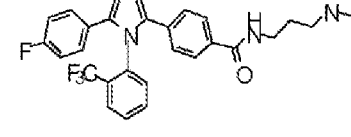
(continuación)

5			
10	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
15			
20	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
25			
30	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
35			
40	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15
45			
50	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
55			
60	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21
65			

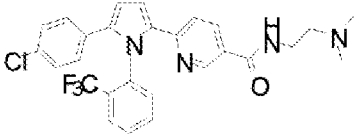
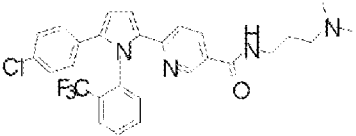
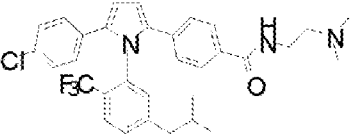
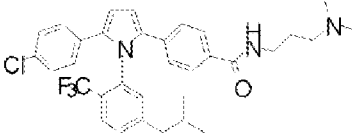
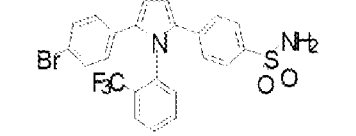
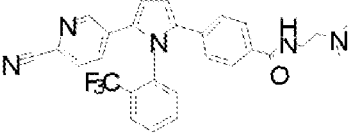
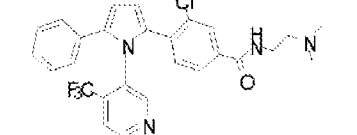
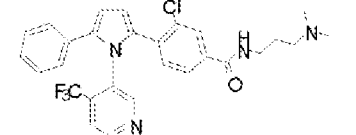
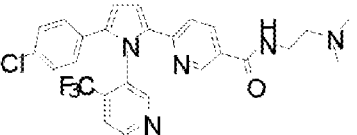
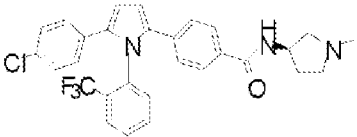
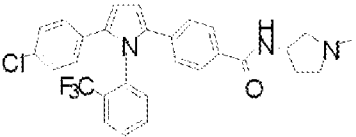
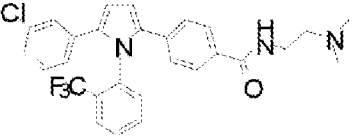
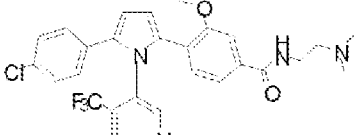
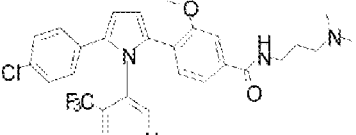
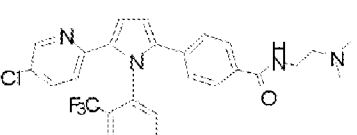
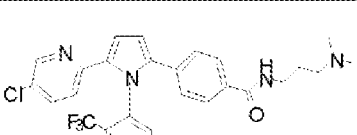
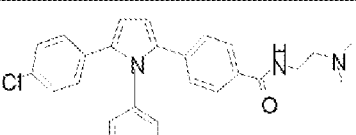
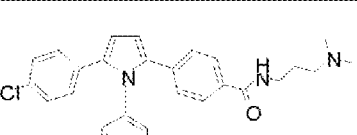
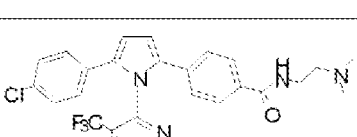
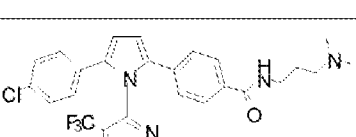
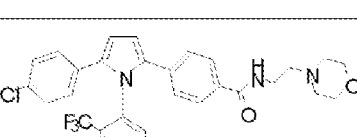
(continuación)

5			
10	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24
15			
20	Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 27
25			
30	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30
35			
40	Ejemplo 31	Ejemplo 32	Ejemplo 33
45			
50	Ejemplo 34	Ejemplo 35	Ejemplo 36
55			
60	Ejemplo 37	Ejemplo 38	Ejemplo 39
65			

(continuación)

Ejemplo 40	Ejemplo 41	Ejemplo 42
 Ejemplo 43	 Ejemplo 44	 Ejemplo 45
 Ejemplo 46	 Ejemplo 47	 Ejemplo 48
 Ejemplo 49	 Ejemplo 50	 Ejemplo 51
 Ejemplo 52	 Ejemplo 53	 Ejemplo 54
 Ejemplo 55	 Ejemplo 56	 Ejemplo 57
 Ejemplo 58	 Ejemplo 59	 Ejemplo 60

(continuación)

5			
10	Ejemplo 61	Ejemplo 62	Ejemplo 63
15			
20	Ejemplo 64	Ejemplo 65	Ejemplo 66
25			
30	Ejemplo 67	Ejemplo 68	Ejemplo 69
35			
40	Ejemplo 70	Ejemplo 71	Ejemplo 72
45			
50	Ejemplo 73	Ejemplo 74	Ejemplo 75
55			
60	Ejemplo 76	Ejemplo 77	Ejemplo 78
65			
	Ejemplo 79	Ejemplo 80	Ejemplo 81

(continuación)

5			
10	Ejemplo 82	Ejemplo 83	Ejemplo 84
15			
20	Ejemplo 85	Ejemplo 86	Ejemplo 87
25			
30	Ejemplo 88	Ejemplo 89	Ejemplo 90
35			
40	Ejemplo 91	Ejemplo 92	Ejemplo 93
45			
50	Ejemplo 94	Ejemplo 95	Ejemplo 96
55			
60	Ejemplo 97	Ejemplo 98	Ejemplo 99
65			
	Ejemplo 100		Ejemplo 102

(continuación)

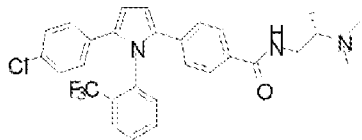
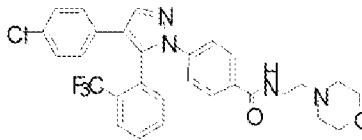
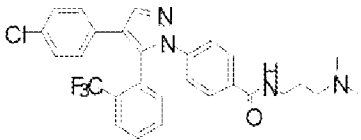
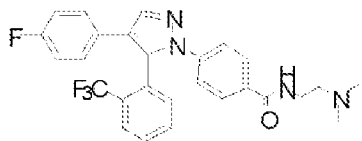
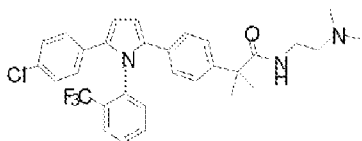
	Ejemplo 101	
		
Ejemplo 103	Ejemplo 104	Ejemplo 105
		
Ejemplo 106	Ejemplo 107	

Tabla 3

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
1	Ácido 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico	A	(DMSO-d ₆) δ 12.91 (s, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.01 (d, 2H) y 6.62 (m, 2H).	2.88	486	A
2	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 8.82 (br s, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.68 (s, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.65 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.20 (s, 2H) y 2.74 (s, 6H).	2.10	558	A
3	Clorhidrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-[5-fenil-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 8.75 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70-7.56 (m, 5H), 7.24-7.08 (m, 7H), 6.62 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.38 (t, 2H) y 2.99 (s, 6H).	4.70	478	A
4	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.40 (t, 2H) y 2.99 (s, 6H).	5.30	592	A
5	Clorhidrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.29 (br s, 1H), 8.87 (t, 1H), 7.80-7.74 (m, 4H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.11-7.02 (m, 5H), 6.67 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.61 (q, 2H), 3.24 (br s, 2H) y 2.81 (br s, 6H).	5.11	496	A
6	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.27 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.90-8.89 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.72-6.71 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.61 (br s, 2H), 3.25 (q, 2H) y 2.82 (d, 6H).	4.85	559	A

(continuación)

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
7	Clorhidrato de 1-[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-N,N-dimetilmetanamina	B	(DMSO-d ₆) δ 7.74-7.72 (m, 2H), 7.64 (t, 2H), 7.35-7.29 (m 5H), 7.14 (dt, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.22 (s, 2H) y 2.74 (d, 6H).	5.06	499	A
8	Clorhidrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-[1-(4-fluorofenil)-5-(4-fenoxifenil)pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.55 (br s, 1H), 8.73 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.40 (q, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.22-7.14 (m, 5H), 7.09-7.05 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.57 (d, 1H) 6.49 (d, 1H), 3.60 (q, 2H), 3.25 (br d, 2H) y 2.84 (d, 6H).	5.17	520	A
9	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]- N-[2-(dimetilamino)etil] benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.60 (br s, 1H), 8.68 (t, 1H), 7.82-7.77 (m 3H), 7.70-7.68 (m, 3H), 7.39 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.99 (d 2H), 6.69 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H) y 2.80 (s, 6H).	4.96	556	A
10	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]- N-[(1-metil-4-piperidil)metil] benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.72 (br s, 1H), 8.54 (t, 1H), 7.79-7.76 (m 3H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H) 7.24 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.65-6.61 (m 2H), 3.41 (d, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H) 2.73 (d, 3H), 1.83-1.74 (m, 3H) y 1.45-1.36 (m, 2H).	5.09	596	A
11	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]- N-(1-metil-4-piperidil)benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.75 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.79-7.76 (m 3H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.25 (t, 1H) 7.08 (d, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.62 (dd, 2H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.76 (s 3H), 2.00-1.97 (m, 2H) y 1.83-1.74 (m, 2H).	5.09	582	A
12	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N- metilbenzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.95 (br s, 1H), 7.83-7.77 (m, 3H), 7.69 (t 1H), 7.40 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.61 (t, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.30 (t, 2H) 2.84 (s, 6H) y 2.74 (s, 3H).	5.01	570	A
13	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]- N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.80 (br s, 1H), 8.83 (d, 1H), 7.81-7.76 (m 4H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.06 (s 1H), 6.99 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.65-4.62 (m 1H), 3.97-3.57 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.06-3.03 (m 2H), 2.85 (s, 3H), 2.24-2.33 (m, 1H) y 2.02-1.99 (m 1H).	4.98	568	A

(continuación)

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
14	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[(38)-1-metilpirrolidin-3-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 8.79 (br s, 1H), 7.81-7.58 (m, 6H), 7.33-7.31 (d, 2H), 7.16 (dt, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.57 (d 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.77 (d, 1H) 3.47-3.42 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.02 (d, 3H), 2.68-2.42 (m, 1H) y 2.29-2.24 (m, 1H).	4.99	568	A
15	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-4-cloro-N-[2-(dimetilamino)-etil]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.00 (br s, 1H), 8.81 (t, 1H), 7.80-7.77 (m 1H), 7.71-7.66 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.55 (q, 2H), 3.21 (t, 2H) y 2.79 (s, 6H).	5.10	590	A
16	Clorhidrato de N-[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]fenil]-N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina	D	(DMSO-d ₆) δ 10.26 (br s, 2H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.66 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.10-3.06 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.73 (s, 6H) y 1.84-1.79 (m 2H).	5.12	542	A
17	Clorhidrato de 3-[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]fenoxi]-N',N'-dimetil-propan-1-amina	E	(DMSO-d ₆) δ 10.37 (br s, 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 4H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.76 (s, 6H) y 2.10-2.03 (m, 2H).	5.22	543	A
18	Clorhidrato de N-[[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metil]-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina	B	(DMSO-d ₆) δ 7.73 (t, 2H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.37 (d, 1H) 7.32 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.57 (s, 4H) y 3.00 (s, 6H).	4.75	542	A
19	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-fenil-pirrol-2-il]-4-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]enzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.11 (br s, 1H), 8.89 (t, 1H), 7.92 (d, 1H) 7.83 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.05-6.98 (m, 4H), 6.60 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.60 (q 2H), 3.24 (t, 2H) y 2.81 (s, 6H).	5.15	522	A
20	Clorhidrato 3-[5-(4-bromofenil)-1-fenil- pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-metoxi-benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.64 (br s, 1H), 8.64 (t, 1H), 7.85-7.81 (m 2H), 7.39 (d, 2H), 7.23-7.21 (m, 3H), 6.98-6.87 (m, 5H), 6.52 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.59 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (t, 2H) y 2.83 (s, 6H).	4.95	518	A
21	Clorhidrato de N-[[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metil]-2-(dimetilamino)acetamida	F	(DMSO-d ₆) δ 9.76 (br s, 1H), 8.99 (t, 1H), 7.79-7.75 (m 3H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.14-7.06 (m, 3H) 6.98 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.92 (s, 2H) y 2.79 (s, 6H).	5.02	556	A

(continuación)

5	Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
10	22	Clorhidrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-3-[5-(4-isopropilfenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.25 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 7.79-7.65 (m, 6H), 7.23 (t, 1H), 7.08-6.97 (m, 5H), 6.65 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.61 (br d, 2H), 3.24 (br d, 2H), 2.82 (d, 6H), 2.79-2.77 (m, 1H) y 1.13 (d, 6H).	5.15	520	A
15	23	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(metilamino)etil]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.88 (br s, 1H), 8.83 (t, 1H), 7.80-7.77 (m 4H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.07 (s, 2H) y 2.57 (s, 3H).	5.06	542	A
20	24	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[3-(dimetilamino)propil]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.09 (br s, 1H), 8.67 (t, 1H), 7.80-7.63 (m 6H), 7.40 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.75 (s, 6H) y 1.92-1.85 (m, 2H).	5.12	570	A
25	25	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(hidroxifenil)pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.05 (s, 2H), 8.80 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.25-7.09 (m, 5H), 6.93-6.90 (m, 2H) 6.74-6.71 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.62-3.59 (m 2H), 3.25-3.24 (m, 2H) y 2.82 (d, 6H).	4.79	506	A
30	26	Clorhidrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[5-fenil-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.59 (br s, 1H), 8.67 (t, 1H), 7.82-7.76 (m 3H), 7.69 (d, 2H), 7.22-7.05 (m, 6H), 6.68 (d, 1H), 6.57 (d 1H), 3.65 (t, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H) y 2.80 (s, 6H).	4.80	478	A
40	27	Ácido 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico	C	(DMSO-d ₆) δ 7.81-7.78 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.71 (d, 1H) y 6.62 (d, 1H).	5.93	486	A
45	28	Clorhidrato de 5-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]piridina-2-carboxamida	G	(DMSO-d ₆) δ 9.87 (br s, 1H), 9.02 (t, 1H), 8.21 (s, 1H) 7.94-7.83 (m, 4H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.02 (d 2H), 6.88 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.23 (d, 2H) y 2.79 (d, 6H).	4.88	557	A
50	29	Clorhidrato de 6-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]piridina-3-carboxamida	G	(DMSO-d ₆) δ 10.10 (br s, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.52 (d, 1H) 8.14 (dd, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.41-7.40 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 3.58 (q, 2H), 3.22 (q, 2H) y 2.79 (d, 6H).	4.92	557	A
55	30	Ácido 6-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]piridina-3-carboxílico	G	(DMSO-d ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H) 7.77-7.72 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.18 (d 1H), 7.03 (d, 2H) y 6.66 (d, 1H).	5.82	487	A
60							

(continuación)

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
31	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]-N-[3-(dimetilamino)propil]-2-metoxibenzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.69 (br s, 1H), 8.25 (t, 1H), 7.89-7.81 (m 3H), 7.72 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.01 (d, 2H) 6.84 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.30 (q, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.75 (s, 6H) y 1.87- 1.83 (m, 2H).	5.09	599	A
32	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxibenzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.12 (br s, 1H), 8.85 (t, 1H), 7.70-7.55 (m 4H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 6.96 (dd, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.24 (t, 2H) y 2.80 (s, 6H).	2.31	586	B
33	Clorhidrato de 4-[5-(4-chlorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil] benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.09 (br s, 1H), 8.76 (t, 1H), 7.86-7.78 (m 3H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.22 (br s, 2H) y 2.80 (s, 6H).	2.26	512	B
34	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[3-(dimetilamino)propil] benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.85 (br s, 1H), 8.58 (t, 1H), 7.84-7.78 (m 3H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.11 (d 2H), 6.99 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.30-3.26 (m 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.73 (s, 6H) y 1.87-1.83 (m 2H).	5.02	571	A
35	Clorhidrato de 3-[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenoxi]-N,N-dimetilpropan-1-amina	E	(DMSO-d ₆) δ 10.14 (br s, 1H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.03-6.95 (m, 4H), 6.77 (d 2H), 6.56 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.15 (t, 2H) 2.76 (s, 6H) y 2.11-2.04 (m, 2H).	5.17	543	A
36	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]- 3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil] benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.89 (br s, 1H), 8.91 (t, 1H), 7.98 (s, 1H) 7.74-7.69 (m, 3H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 2H) 7.14-7.12 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.58 (d, 1H) 3.58 (t, 2H), 3.23 (t, 2H) y 2.80 (s, 6H).	5.13	590	A
37	Clorhidrato de 3-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[5-fenil-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.65 (br s, 1H), 8.85 (t, 1H), 7.96 (d, 1H) 7.74-7.67 (m, 3H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 4H). 7.05 (d, 2H), 6.58 (dd, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.23 (t, 2H) y 2.80 (s, 6H).	4.90	512	A
38	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]-2-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil] benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.96 (br s, 1H), 8.64 (t, 1H), 7.92-7.90 (m 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.40 (t, 3H), 7.11 (d 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.63 (d, 1H) 3.54 (t, 2H), 3.19 (t, 2H) y 2.80 (s, 6H).	5.03	590	A

(continuación)

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
39	Clorhidrato de 2-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[5-fenil-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.14 (br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 7.90-7.80 (m 3H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H) 7.10-7.04 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.56-3.54 (m 2H), 3.19-3.15 (m, 2H) y 2.80 (s, 6H).	4.80	512	A
40	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-[(dimetilamino)metil]fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 11.22 (br s, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.84 (t 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 3H), 7.57-7.56 (m, 2H) 7.43 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.23-3.22 (m, 2H), 2.79 (d, 6H) y 2.37 (d, 6H).	4.12	545	A
41	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.82 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.92 (d, 1H) 8.72 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H) y 2.80 (s, 6H).	4.84	557	A
42	Clorhidrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[5-(6-fluoro-3-piridil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzamida	G	(DMSO-d ₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.76 (t, 1H), 7.96-7.92 (m 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.61 (td, 1H) 7.15 (d, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.71-6.70 (d, 1H) 3.58 (q, 2H), 3.22 (t, 2H) y 2.79 (s, 6H).	4.43	497	A
43	4-[5-(2,4-difluorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]Clorhidrato de benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.48 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.68 (br s 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.11 (d, 2H) 7.03-6.97 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.49 (d 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.34 (br s, 2H) y 2.91 (br s, 6H).	4.78	514	A
44	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-bencenosulfonamida	K	(DMSO-d ₆) δ 10.49 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.09 (br s, 4H) y 2.72 (s, 6H).	4.91	592	A
45	Clorhidrato de 2-[[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metoxi]-N,N-dimetiletanamina	H	(DMSO-d ₆) δ 9.69 (br s, 1H), 7.80-7.76 (m, 3H), 7.69-7.68 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.98 (d 2H), 6.57 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.27 (s, 2H) y 2.74 (s, 6H).	5.03	545	A
46	Clorhidrato de N-[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-3-(dimetilamino)propanamida	I	(DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 7.78-7.66 (m 4H), 7.42-7.37 (m, 4H), 6.70-6.96 (m, 4H), 6.57 (d, 1H) 6.49 (d, 1H), 3.32 (q, 2H), 2.82 (t, 2H) y 2.76 (s, 6H).	4.97	556	A

(continuación)

5	Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
10	47	Ácido 2-[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]fenil]acético	J	(DMSO-d ₆) δ 12.29 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 3H), 7.67 (t, 1H) 7.38 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.01-6.97 (m, 4H), 6.58 (d, 1H) 6.52 (d, 1H) y 3.48 (s, 2H).	5.87	500	A
15	48	Clorhidrato de 1-[[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]fenil]metil]-4-metil-piperazina	B	(DMSO-d ₆) δ 12.23 (br s, 1H), 11.82 (br s, 1H), 7.82-7.78 (m, 3H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.09 (d 2H), 6.99 (d, 2H), 6.62 (dd, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.37 (br m, 5H) y 2.78 (s, 3H).	5.02	556	A
20	49	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.57 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (d, 1H) 8.67 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.57 (q, 2H), 3.22 (br s, 2H) y 2.81 (s, 6H).	4.85	513	A
25	50	Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(metoximetil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil] benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.99 (br s, 1H), 8.73 (t, 1H), 8.72 (d, 2H) 7.46-7.44 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.17 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.58 (q, 2H) 3.22 (q, 2H), 3.01 (s, 3H) y 2.80 (s, 6H).	5.03	532	A
30	51	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2-il]-N-[3-(dimetilamino)-propil]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.12 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.91 (1H, d) 8.62 (br s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.32 (d, 2H) 7.16 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 3.29 (d br, 2H) 3.05 (br s, 2H), 2.73 (d, 6H) y 1.88 (br s, 2H).	4.84	527	A
35	52	Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]- N-[2-(dimetilamino)etil]-4- metoxibenzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 8.67 (br s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (d 1H), 6.54 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 3.74 (q, 2H), 3.63 (s, 3H) 3.37 (t, 2H) y 2.99 (s, 6H).	4.92	588	A
40	53	Clorhidrato de 5-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-metoxibenzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.71 (br s, 1H), 8.43 (t, 1H), 7.78-7.75 (m 3H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H) 7.10 (dd, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 6.47 (d 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.20 (t, 2H) y 2.81 (s, 6H).	5.01	586	A
45	54	Clorhidrato de [3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]fenil]-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il] metanona	A	(DMSO-d ₆) δ 10.68 (br s, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.71-7.70 (m 1H), 7.39 (d, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.98 (d 2H), 6.60 (s, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 6H) y 2.22-2.16 (m 2H).	4.95	582	A
50							
55							
60							

(continuación)

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
55	Clorhidrato de [3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-[(38)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metanona	A	(DMSO-d ₆) δ 10.89 (br s, 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.29-7.14 (m, 4H), 6.98 (d, 2H) 6.61 (s, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 6H) y 2.33-1.99 (m, 2H).	4.91	582	A
56	Clorhidrato de 3-[1-(2-aminofenil)-5-(4-bromofenil)pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 10.19 (br s, 1H), 8.84 (t, 1H), 7.95 (s, 1H) 7.68 (dt, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.26-7.15 (m, 4H), 7.08 (td 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.62 (d 1H), 6.52 (td, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H) y 2.84 (d, 6H, -CH ₃).	4.83	505	A
57	Clorhidrato de 4-[5-(4-cianofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]- N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.15 (br s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.89-7.82 (m 3H), 7.76-7.74 (m, 3H), 7.66 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.14 (d 2H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.23 (s 2H) y 2.80 (s, 6H).	4.56	503	A
58	4-[5-(4-chlorofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]- Clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.73 (br s, 1H), 8.55 (t, 1H), 7.85-7.79 (m 3H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.74 (s, 6H) y 1.90-1.82 (m, 2H).	4.95	526	A
59	Clorhidrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[5-(4-fluorofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.52 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 7.86-7.77 (m 3H), 7.69 (d, 3H), 7.14-7.04 (m, 6H), 6.69 (d, 1H), 6.56 (d 1H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H) y 2.81 (d 6H).	4.79	496	A
60	Clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-4-[5-(4-fluorofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.65 (br s, 1H), 8.54 (t, 1H), 7.85-7.77 (m 3H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.13-7.04 (m, 6H), 6.67 (d, 1H) 6.55 (d, 1H), 3.29 (q, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.75 (d, 6H) y 1.88-1.81 (m, 2H).	4.79	510	A
61	Clorhidrato de 6-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]piridina-3-carboxamida	G	(DMSO-d ₆) δ 9.71 (br s, 1H), 8.77 (t, 1H), 8.50 (d, 1H) 8.10 (dd, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 3.57 (br d, 2H), 3.22 (br d, 2H) y 2.80 (d, 6H).	4.85	513	A

(continuación)

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
62	Clorhidrato de 6-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[3-(dimetilamino)propil]-piridina-3-carboxamida	G	(DMSO-d ₆) δ 10.09 (br s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.49 (d, 1H) 8.08 (dd, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 3.28 (q, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.72 (d, 6H) y 1.90-1.83 (m, 2H).	4.88	527	A
63	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[5-isobutil- 2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.01 (br s, 1H), 8.72 (t, 1H), 7.72-7.63 (m 4H), 7.47 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.09 (d, 2H) 6.68 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.58 (q, 2H), 3.22 (q, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.57 (d, 2H), 1.84-1.81 (m, 1H) y 0.76 (q, 6H).	5.17	568	A
64	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[5-isobutil- 2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]-N-[3-(dimetilamino)propil]- benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.47 (br s, 1H), 8.52 (t, 1H), 7.69-7.62 (m 4H), 7.47 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.15-7.07 (m, 4H), 6.68 (d 1H), 6.60 (d, 1H), 3.28 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.76 (s, 6H) 2.58 (d, 2H), 1.84-1.79 (m, 3H) y 0.76 (d, 6H).	5.28	582	A
65	4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]bencenosulfonamida	K	(DMSO-d ₆) δ 7.89-7.79 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.63 (d, 1H).	5.46	521	A
66	Clorhidrato de 4-[5-(6-ciano-3-piridil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]- N-[2-(dimetilamino)etil]-benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.94 (br s, 1H), 8.76 (t, 1H), 8.50 (s, 1H) 7.96 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.58 (br d, 2H), 3.22 (br s, 2H) y 2.80 (s, 6H).	4.37	504	A
67	Clorhidrato de 3-cloro-N-[2-(dimetilamino)-etil]-4-[5-fenil-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.90 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.91 (t, 1H) 8.81 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H) 7.27-7.18 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 2H) 3.61-3.57 (m, 2H), 3.23 (q, 2H) y 2.81 (d, 6H).	5.00	513	A
68	Clorhidrato de 3-cloro-N-[3-(dimetilamino)-propil]-4-[5-fenil-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2-il]benzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.79 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.81 (d, 1H) 8.75 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.30-7.18 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.64-6.62 (m, 2H), 3.31- 3.27 (q, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.75 (d, 6H) y 1.90-1.82 (m, 2H).	5.00	527	A
69	Clorhidrato de 6-[5-(4-clorofenil)-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2- il]-N-[2-(dimetilamino)etil]- piridina-3-carboxamida	G	(DMSO-d ₆) δ 9.94 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H) 8.88-8.82 (m 2H), 8.44 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (d, 1H) 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.22 (q, 2H) y 2.79 (d, 6H).	4.70	514	A

(continuación)

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
70	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.71 (br s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.85-7.79 (m 3H), 7.69 (q, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.06 (d, 2H) 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.62-4.50 (d br, 1H), 3.82-3.66 (d br, 1H), 3.30-3.20 (d br, 1H), 3.03 (d br, 1H), 2.83 (s br 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.19 (br d, 1H) y 2.05 (br d, 1H).	4.88	524	A
71	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.84 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.84-7.78 (m 3H), 7.75-7.69 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.06 (d 2H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.64-4.52 (d br, 1H), 3.82-3.67 (d br, 1H), 3.51 (s br, 1H), 3.31 (d br, 1H), 3.06 (s br 1H), 2.83 (br s, 3H), 2.44 (s, 1H) y 2.00 (d, 1H).	4.89	524	A
72	Clorhidrato de 4-[5-(3-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.01 (br s, 1H), 8.75 (t, 1H), 7.89-7.80 (m 3H), 7.74-7.72 (m, 3H), 7.23-7.22 (m, 2H), 7.15-7.13 (m 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.70 (d, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H) 3.22 (t, 2H) y 2.80 (s, 6H).	5.73	512	A
73	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-metoxibenzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.85 (d, 2H), 8.77 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 3H), 7.07 (d 1H), 6.61 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.56 (s 3H), 3.24 (d br, 2H) y 2.82 (d, 6H).	5.79	543	A
74	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2-il]-N-[3-(dimetilamino)propil]-3-metoxibenzamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.68 (br s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.32-7.24 (m 4H), 7.06 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.56 (s, 3H) 3.30 (d, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.75 (s, 6H) y 1.88 (t, 2H).	5.81	557	A
75	Clorhidrato de 4-[5-(5-cloro-2-piridil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-benzamida	G	(DMSO-d ₆) δ 9.85 (br s, 1H), 8.72 (t, 1H), 8.08 (d, 1H) 7.81-7.64 (m, 7H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.06 (d, 1H) 6.71 (d, 1H), 3.60 (q, 2H), 3.21 (q, 2H) y 2.80 (d, 6H).	5.13	513	A
76	Clorhidrato de 4-[5-(5-cloro-2-piridil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[3-(dimetilamino)propil]- benzamida	G	(DMSO-d ₆) δ 9.99 (br s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.08 (d, 1H) 7.81-7.73 (m, 3H), 7.66 (t, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.14 (d, 2H) 7.06 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.28 (q, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H) 2.73 (d, 6H) y 1.89-1.82 (m, 2H).	5.16	527	A

(continuación)

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
77	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]- N-[2-(dimetilamino)etil]-benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.78 (t, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H) 7.60 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.60 (q, 2H), 3.23 (t, 2H) y 2.80 (s, 6H).	4.93	512	A
78	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[3-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]- N-[3-(dimetilamino) propil]-benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.63 (t, 1H), 7.76-7.71 (m, 3H) 7.60 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32-7.30 (d, 2H) 7.13 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.30 (q, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.73 (s, 6H) y 1.92-1.87 (m, 2H).	4.93	526	A
79	4-[5-(4-chlorofenil)-1-[3-(trifluorometil)-2-piridil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-Clorhidrato de benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 11.77 (s, 1H), 10.00 (br s, 1H), 8.83 (d, 2H) 8.30 (d, 1H), 7.95 (q, 4H), 7.62 (q, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.65 (q, 2H), 3.28 (q, 2H) y 2.85 (d, 6H).	4.85	513	A
80	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[3-(trifluorometil)-2-piridil]pirrol-2- il]-N-[3-(dimetilamino)propil]-benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 11.77 (s, 1H), 10.32 (br s, 1H), 8.83 (d, 1H) 8.72 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.92 (s, 4H), 7.63 (q, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.36 (q, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.76 (d, 6H) y 1.98-1.91 (m, 2H).	4.92	527	A
81	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2- il]-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.82 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.92 (d, 1H) 8.86 (t, 1H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.17 (d 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.97 (d 2H), 3.80 (t, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.28- 3.26 (m, 2H) y 3.13-3.06 (m, 2H).	5.79	555	A
82	Clorhidrato de 4-[4-(4-clorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1- il]-N-[2-dimetilamino) etil]- benzamida	L	(DMSO-d ₆) δ 9.79 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.31 (s, 1H) 7.85-7.83 (m, 5H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.31 (d 2H), 7.15 (d, 2H), 3.58 (d br, 2H), 3.23 (s br, 2H) y 2.81 (s, 6H).	5.04	513	A
83	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]- N-metil-benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.79 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.31 (s, 1H) 7.85-7.83 (m, 5H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 3.58 (d br, 2H), 3.23 (s br, 2H) y 2.81 (s, 6H).	5.48	526	A
84	[Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-piperazin-1-il-metanona	C	(DMSO-d ₆) δ 9.36 (br s, 2H), 7.81-7.79 (m, 3H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.65 (br s, 4H) y 3.11 (br s, 4H).	5.29	510	A

(continuación)

5	Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
10	85	Clorhidrato de [4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona	C	(DMSO-d ₆) δ 7.75-7.59 (m, 4H), 7.33 (d, 2H), 7.22-7.17 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 3.37 (br s, 4H), 3.06 (br s, 4H) y 2.74 (s, 3H).	5.41	524	A
15	86	4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-(2-metoxietil)benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 8.42 (t, 1H), 7.82-7.78 (m, 3H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.11-7.05 (m, 4H), 6.68 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.41-3.34 (m, 4H) y 3.24 (s, 3H).	6.12	499	A
20	87	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-(2-piperazin-1-ilet)benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 11.34 (br s, 1H), 9.61 (br s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 3H), 7.74-7.72 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.60 (br s, 3H), 3.41-3.28 (m, 6H) y 3.16 (br s, 3H).	5.28	553	A
25	88	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.85 (br s, 2H), 8.66 (br s, 1H), 7.86-7.79 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.24 (br s, 6H) y 2.83 (s, 3H).	5.34	567	A
30	89	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[4-(trifluorometil)-3-piridil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-fluorobenamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.88 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.67 (dd, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H) y 2.80 (s, 6H).	5.04	531	A
40	90	Clorhidrato de 1-[4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-3-[2-(dimetilamino)etil]urea	N	(DMSO-d ₆) δ 10.85 (br s, 2H), 8.66 (br s, 1H), 7.86-7.79 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.14-7.12 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.24 (br s, 6H) y 2.83 (s, 3H).	5.29	527	A
50	91	Clorhidrato de 2-[4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]acetamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.80 (br s, 1H), 8.35 (t, 1H), 7.83-7.76 (m, 3H), 7.68 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.10-7.03 (m, 4H), 6.69 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.10 (t, 2H) y 2.51 (d, 6H).	5.36	526	A
55	92	Clorhidrato de 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]isoxazol-5-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida	O	(DMSO-d ₆) δ 10.06-9.94 (d, br., 2H), 8.96 (dt, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96-7.88 (m, 5H), 7.84-7.76 (m, 4H), 7.67 (t, 1H), 7.54-7.45 (m, 6H), 7.37 (d, 2H), 3.68-3.57 (br m, 4H), 3.30-3.24 (br d, 4H) y 2.83 (br d, 6H).	4.96	514	A
60							

(continuación)

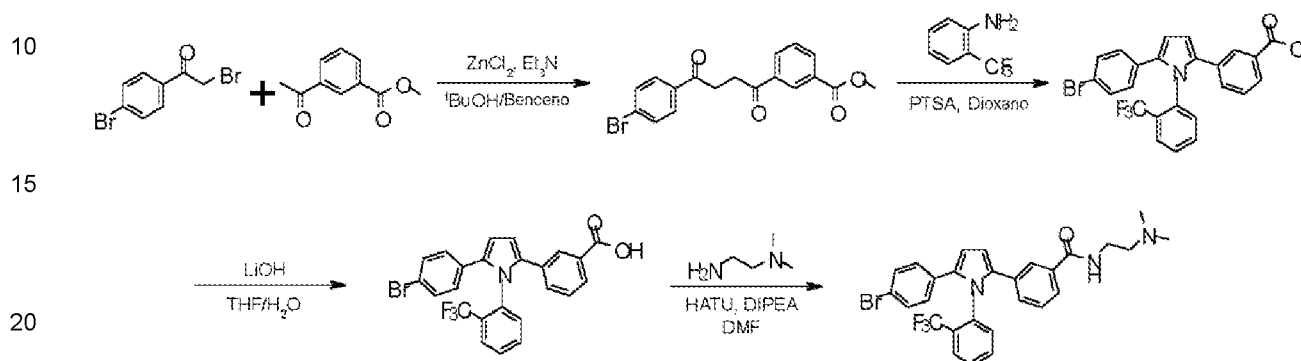
Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
93	Clorhidrato de 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-5-il]-N-[2-(dimetilamino)etil] benzamida	M	(DMSO-d ₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.79 (t, 1H), 7.87-7.86 (m 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.60-7.58 (m 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.29-7.27 (m, 2H), 3.59 (q, 2H) 3.23 (q, 2H) y 2.80 (d, 6H).	4.81	513	A
94	Clorhidrato de N-(2-aminoetil)-4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)-fenil]pirrol-2-il]benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 8.69 (br s, 1H), 8.07 (br s, 3H), 7.83-7.72 (m 6H), 7.28 (d, 2H), 7.12-7.05 (m, 4H), 6.65 (dd, 2H), 3.47 (br s, 2H) y 2.95 (br s, 2H).	5.40	484	A
95	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]- N-(2-morfolinoetil) benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.63 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.86-7.79 (m 3H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.07 (s 2H), 6.71 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.77 (t, 2H) 3.63 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.26 (br s, 2H) y 3.09 (d, 2H).	5.30	554	A
96	Clorhidrato de 4-[5-(4-chlorofenil)-1-(4-metil-3-piridil)pirrol-2-il]-N-[2-[[[(35)- tetrahidrofurano-3-il]ami no]etil]- benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.04 (br s, 2H), 8.92 (d, 1H) 8.70 (br s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.32 (d, 2H) 7.17 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.91-3.84 (br m, 3H), 3.78-3.76 (br m, 1H), 3.65-3.63 (br m, 1H), 3.55-3.54 (br m, 2H), 3.08 (br s, 2H) y 2.21-2.18 (br m, 2H).	5.11	555	A
97	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]- N-[2-(dimetilamino)etil]- benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.77 (t, 1H), 8.02-7.99 (m 1H), 7.77-7.70 (m, 4H), 7.31 (dd, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.09 (dd, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.22 (t, 2H) y 2.80 (s, 6H).	5.04	530	A
98	Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[4-cloro-2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]- N-[2-(dimetilamino)etil]- benzamida	C	(DMSO-d ₆) δ 9.97 (br s, 1H), 8.82 (t, 1H), 7.90-7.82 (m 4H), 7.64 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.82 (d, 1H) 6.76 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.20 (t, 2H) y 2.78 (s, 6H).	5.29	546	A
99	Clorhidrato de 5-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]- N-[2-(dimetilamino)etil]- tiofeno-2-carboxamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.97 (br s, 1H), 8.82 (t, 1H), 7.90-7.82 (m 4H), 7.64 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.82 (d, 1H) 6.77 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.20 (t, 2H) y 2.78 (s, 6H).	4.96	518	A
100	Clorhidrato de 2-[4-[5-(4-chlorofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]fenil]-N-(2-morfolinoetil)- acetamida	A	(DMSO-d ₆) δ 9.97 (br s, 1H), 8.82 (t, 1H), 7.90-7.82 (m 4H), 7.64 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.19 (t, 2H) y 2.78 (s, 6H).	8.18	568	A

(continuación)

Nº de Ej.	Nombre	Método sintético	¹ H NMR	LC (RT)	MS (MH ⁺)	Método LCMS
101	Clorhidrato de 2-[4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]fenil]-N-(2-piperazin-1-iletíl)acetamida	A	(DMSO-d ₆) δ 11.58 (br s, 1H), 9.59 (br s, 2H), 8.38 (s, 1H) 7.83-7.76 (m, 3H), 7.68 (t, 1H), 7.25 (dd, 2H), 7.09 (d, 2H) 7.04 (dd, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.73 (br s, 2H), 3.57 (br s, 4H), 3.41 (br s, 2H), 3.38 (br s, 2H) y 3.21 (br s, 4H).	5.78	567	A
102	[Clorhidrato de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]fenil]-[4-(3-piridilmetil)-1-piperidil]metanona	A	(DMSO-d ₆) δ 8.79-8.76 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.70-6.96 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.18 (br s, 1H), 2.75-2.73 (m, 3H) 1.89-1.82 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.44 (br s, 2H), 1.10 (br s, 1H) y 1.01 (br s, 1H).	5.75	644	A
103	4-[5-(4-clorofenil)-1-(o-tolil)pirrol-2-il]-N-[(28)-2-(dimetilamino)propil]benzamida	C	(DMSO-d ₆) 8.22 (t, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.06 (d, 2H) 6.68 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.18 (s, 6H) y 0.88 (d, 3H).	4.61	526	A
104	Clorhidrato de 4-[4-(4-clorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1-il]-N-(2-morfolinoetil)-benzamida	L	(DMSO-d ₆) 10.64 (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 5H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 3.97 (br d, 2H), 3.77 (br t, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.53 (d, br., 2H), 3.28 (d, br., 2H) y 3.13-3.08 (m., 2H).	4.14	555	A
105	Clorhidrato de 4-[4-(4-clorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1-il]-N-[3-(dimetilamino) propil]-benzamida	L	(DMSO-d ₆) 9.91 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.79-7.74 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 4H), 7.15 (dd, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.74 (d, 6H) y 1.91-1.83 (m, 2H).	4.39	527	A
106	Clorhidrato de N-[2-(dimetilamino)etil]-4-[4-(4-fluorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1-il]benzamida	L	(DMSO-d ₆) 9.80 (br s, 1H), 8.82 (t, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 5H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.19-7.08 (m, 4H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.23 (d, 2H) y 2.81 (s, 6H).	3.97	497	C
107	Clorhidrato de 2-[4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil) fenil]pirrol-2-il]fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-metilpropanamida	J	(DMSO-d ₆) 10.23 (br s, 1H), 7.81-7.79 (m, 3H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.25 (dd, 2H), 7.14 (d, 2H) 7.03 (dd, 2H), 7.00 (d, 4H), 6.57 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 3.36 (t, 2H), 3.05 (q, 2H), 2.69 (d, 6H) y 1.40 (s, 6H).	5.90	544	C

Ruta sintética A

(Ilustrado con referencia al Ejemplo 2)

5 Ejemplo 2Clorhidrato de 3-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida)2A. 3-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butanoil]benzoato de metilo

El cloruro de zinc (1,98 g, 14,5 mmol) se calentó hasta fusión en vacío y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron benceno (7 ml), t-butanol (0,83 g, 11,2 mmol) y trietilamina (1,13 g, 11,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, momento en el que el cloruro de zinc se había disuelto completamente. Se añadieron 3-acetilbenzoato de metilo (2,0 g, 11,2 mmol) y 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (1,87 g, 6,73 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando 10% de EtOAc/hexanos como eluyente para dar el compuesto del título (1,3 g, 48%) como un aceite incoloro.

2B. 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoato de metilo

Una solución agitada de 3-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butanoil]benzoato de metilo (0,1 g, 0,26 mmol), 2-(trifluorometil)anilina (0,043 g, 0,26 mmol) y PTSA (5 mg, 0,02 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó a 150° C bajo irradiación de microondas durante una hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando 8% de EtOAc/hexanos como eluyente para dar el compuesto del título (50 mg, 38%) como un sólido blanquecino.

2C. Ácido 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico

Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas una mezcla de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoato de metilo (50 mg, 0,09 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (8 mg, 0,18 mmol) en THF (1 ml) y agua (1 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 4 con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con pentano (3x2 ml) y se secó para dar el compuesto del título (27 mg, 56%) como un sólido beige.

2D. Clorhidrato de 3-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida)

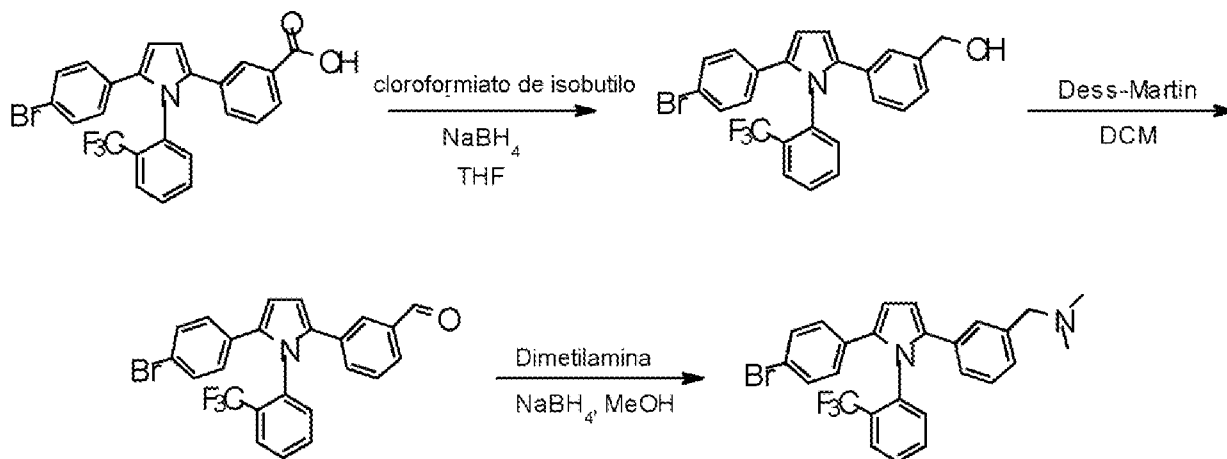
Se añadió HATU (0,175 g, 0,46 mmol) a una solución agitada de ácido 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico (0,15 g, 0,30 mmol) en DMF (1 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos se añadieron DIPEA (0,16 ml, 0,92 mmol) y N,N'-dimetiletil-1,2-diamina (29 mg, 0,33 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/DCM al 1% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,3 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con pentano (3x2 ml) y Et₂O (2x2 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (71 mg, 40%) como un sólido blanquecino.

65 Ruta sintética B

(Ilustrado con referencia al ejemplo 7)

Ejemplo 7

Clorhidrato de 1-[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-N,N-dimetilmetanamina)



7A. [3-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metanol

Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,6 ml, 4,95 mmol) gota a gota durante 20 minutos a una solución agitada de ácido 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico (Ejemplo 2C) (1,5 g, 3,09 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 4,95 mmol) en THF (40 ml) a -78° C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante una hora y después se dejó calentar lentamente a 0° C y se añadió borohidruro sódico (1,3 g, 34 mmol) en porciones durante 10 minutos. Se añadió agua (20 ml) gota a gota manteniendo la temperatura interna a 0° C y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar el compuesto del título (3,0 g, 100%) que se usó sin purificación adicional.

7B. 3-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzaldehído

A una solución de [3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metanol (3,0 g, 6,4 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (5,4 g, 12,7 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/DCM al 1% como eluyente para dar el compuesto del título (0,64 g, 21% en dos pasos).

7C. Clorhidrato de 1-[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-N,N-dimetilmetanamina

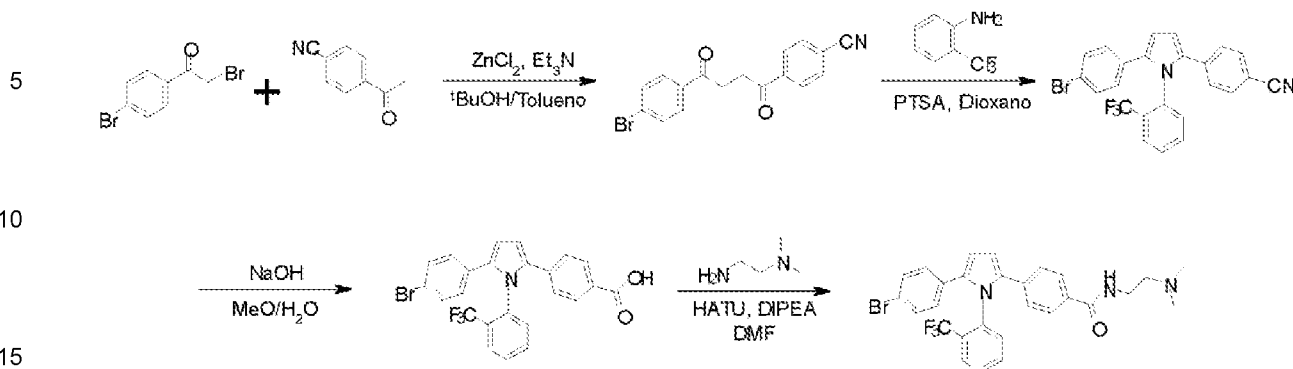
A una solución agitada de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzaldehído (0,3 g, 0,64 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió gota a gota dimetilamina (2M en THF, 1,3 ml, 1,92 mmol) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 20 minutos y después se añadió borohidruro sódico (0,05 g, 1,28 mmol) en porciones durante 10 minutos manteniendo la temperatura interna a 0° C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos adicionales, después se vertió en agua con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 3% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (2 ml) y se añadió solución de HCl 4N en dioxano (0,3 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con pentano (3x2 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (40 mg, 12%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética C

(Ilustrado con referencia al ejemplo 9)

Ejemplo 9

Clorhidrato 4-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida)



9A. 4-[4-(4-Bromofenil)-4-oxo-butanoil]benzonitrilo

Se calentó cloruro de zinc (24,4 g, 179 mmol) hasta fusión en vacío y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (80 ml), t-butanol (13,2 ml, 138 mmol) y trietilamina (19,3 ml, 138 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, momento en el que el cloruro de zinc se había disuelto por completo. Se añadieron 4-cianoacetofenona (20,0 g, 138 mmol) y 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (38,1 g, 6,73 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 8% como eluyente para dar el compuesto del título (8,0 g, 17%) como un aceite incoloro.

9B. 4-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzonitrilo

Se calentó a 150° C una solución agitada de 4-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butanoil]benzonitrilo (6,0 g, 17,6 mmol), 2-(trifluorometil)anilina (8,5 g, 52,8 mmol) y PTSA (0,33 g, 1,76 mmol) en dioxano (60 ml) bajo irradiación de microondas durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 4% como eluyente para dar el compuesto del título (4,0 g, 49%) como un sólido blanquecino.

9C. Ácido 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico

Se agitó a 90° C durante 18 horas una mezcla de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzonitrilo (3,44 g, 8,60 mmol) e hidróxido sódico (3,44 g, 86,0 mmol) en metanol (40 ml) y agua (4 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 4 con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con pentano (3x2 ml) y se secó para dar el compuesto del título (3,5 g, 84%) como un sólido blanco.

9D. Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida

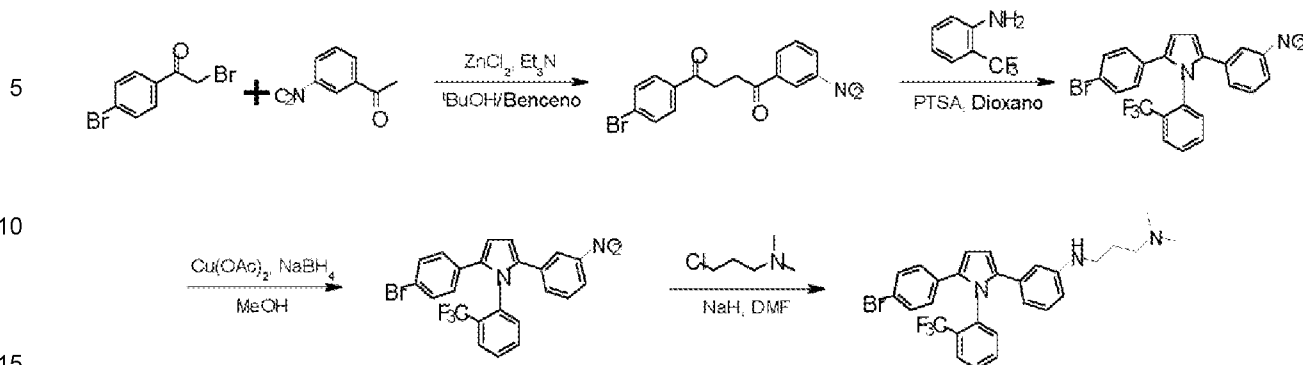
Se añadió HATU (3,53 g, 9,30 mmol) a una solución agitada de ácido 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico (3,0 g, 6,2 mmol) en DMF (30 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos se añadieron DIPEA (3,3 ml, 18,6 mmol) y N,N'-dimetiletil-1,2-diamina (0,6 g, 6,8 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/ CHCl_3 al 4% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (30 ml) y se añadió solución de HCl 4N en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con Et_2O (3x10 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (2,7 g, 84%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética D

(Ilustrado con referencia al ejemplo 16)

Ejemplo 16

Clorhidrato de N-[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-N',N'-dimetil-propan-1,3-diamina)



16A. 1-(4-bromofenil)-4-(3-nitrofenil)butano-1,4-diona

Se calentó cloruro de zinc (5,37 g, 39,4 mmol) hasta fusión al vacío y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (20 ml), t-butanol (2,9 ml, 30,3 mmol) y trietilamina (4,2 ml, 30,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, momento en el que el cloruro de zinc se había disuelto completamente. Se añadieron 3-nitroacetofenona (5,0 g, 30,3 mmol) y 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (8,35 g, 14,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (50 ml), se filtró a través de celite y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 8% como eluyente para dar el compuesto del título (2,1 g, 19%) como un sólido amarillo.

16B. 2-(4-Bromofenil)-5-(3-nitrofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol

Se calentó a 150° C una solución agitada de 1-(4-bromofenil)-4-(3-nitrofenil)butano-1,4-diona (2,0 g, 5,50 mmol), 2-(trifluorometil)anilina (2,66 g, 16,5 mmol) y PTSA (0,11 g, 5,50 mmol) en dioxano (20 ml) bajo irradiación de microondas durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 10% como eluyente para dar el compuesto del título (2,2 g, 82%) como un sólido blanquecino.

16C. 3-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]anilina

A una solución agitada de 2-(4-bromofenil)-5-(3-nitrofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol (2,2 g, 4,50 mmol) y acetato de cobre (II) (82 mg, 0,45 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió borohidruro sódico (2,04 g, 5,4 mmol) en porciones durante 30 minutos a 0° C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante una hora. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 15% como eluyente para dar el compuesto del título (2,0 g, 97%) como un sólido blanquecino.

16D. Clorhidrato de N-[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-N',N'-dimetil-propan-1,3-diamina

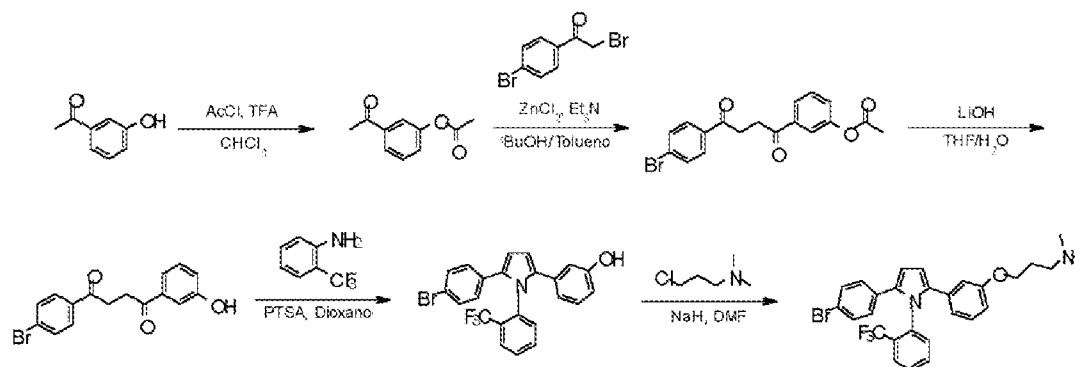
A una suspensión agitada de hidruro sódico (60% en aceite, 0,53 g, 13,2 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]anilina (2,0 g, 4,4 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina (0,75 g, 4,8 mmol) y la mezcla se calentó a 80° C durante 3 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió cuidadosamente en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/ CHCl_3 al 6% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (30 ml) y se añadió solución de HCl 4N en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con Et_2O (3x10 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (120 mg, 5%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética E

(Ilustrado con referencia al ejemplo 17)

Ejemplo 17

Clorhidrato de 3-[3-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenoxi]-N,N-dimetil-propan-1-amina)



17A. Acetato de (3-acetilfenilo)

A una solución agitada de 3-hidroxiacetofenona (5,0 g, 36,7 mmol) y TFA (1,1 ml, 14,7 mmol) en cloroformo (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (3,9 ml, 55,0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se calentó a 80° C durante 20 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar el compuesto del título (2,8 g, 43%) que se utilizó sin purificación adicional.

17B. Acetato de [3-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butanoil]fenilo]

El cloruro de zinc (2,48 g, 18,2 mmol) se calentó hasta la fusión al vacío y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (10 ml), t-butanol (1,4 ml, 14,0 mmol) y trietilamina (2,0 ml, 14,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, momento en el que el cloruro de zinc se había disuelto por completo. Se añadieron acetato de (3-acetilfenilo) (2,5 g, 14,0 mmol) y 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (3,90 g, 14,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (50 ml), se filtró a través de celite y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con pentano (3x10 ml) para dar el compuesto del título (2,1 g, 40%) como un sólido beige.

17C. 1-(4-Bromofenil)-4-(3-hidroxifenil)butano-1,4-diona

Se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos una mezcla de acetato de metilo [3-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butanoil]fenilo] (2,0 mg, 5,40 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0,90 g, 21,6 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 4 con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con pentano (3x2 ml) y se secó para dar el compuesto del título (1,50 g, 85%) como un sólido beige.

17D. 3-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenol

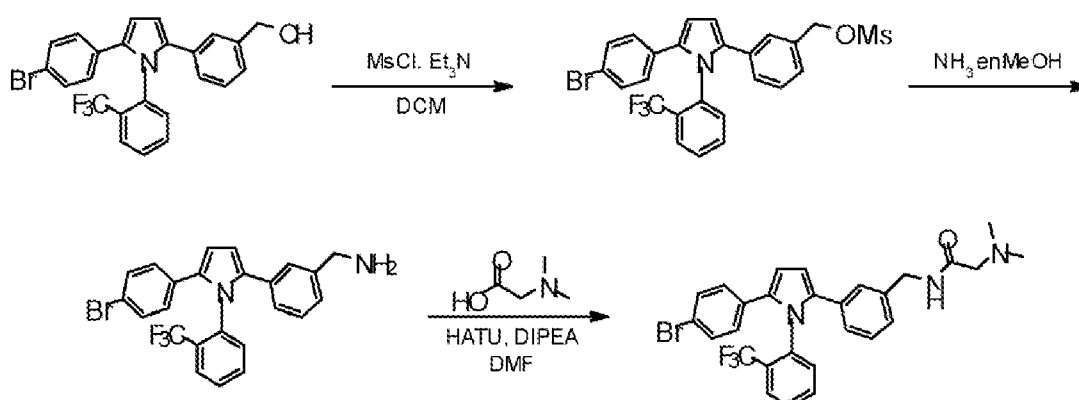
Se calentó a 150° C bajo irradiación de microondas durante 2 horas una solución agitada de 1-(4-bromofenil)-4-(3-hidroxifenil)butano-1,4-diona (1,0 g, 3,0 mmol), 2-(trifluorometil)anilina (1,45 g, 9,0 mmol) y PTSA (0,057 g, 0,30 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 10% como eluyente para dar el compuesto del título (0,25 g, 18%) como un sólido blanquecino.

17E. Clorhidrato de 3-[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenoxi]-N,N-dimetil-propan-1-amina

A una lechada agitada de hidruro sódico (60% en aceite, 0,53 g, 13,2 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió gota a gota una solución de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenol (0,20 g, 0,44 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina (0,076 g, 0,48 mmol) y la mezcla se calentó a 70° C durante una hora. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió cuidadosamente en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 8% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (5 ml) y se añadió solución de HCl 4N en dioxano (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con Et₂O (3x10 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (150 mg, 64%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética F

(Ilustrado con referencia al ejemplo 21)

Ejemplo 21Clorhidrato de N-[[3-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metil]-2-(dimetilamino)acetamida)21A. Metanosulfonato de [3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil] metilo

A una solución agitada de [3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metanol (Ejemplo 7B) (0,3 g, 0,64 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,96 mmol) en THF (3 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de metano sulfonilo (0,11 g, 0,96 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se dividió entre solución saturada de NaHCO₃ (30 ml) y EtOAc (30 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,62 g, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

21B. [3-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metanamina

A una solución agitada de [3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metanosulfonato de metilo (0,62 g, 1,1 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió una solución de amoníaco 9M en MeOH (2 ml) a -5° C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a -5° C durante 2 horas y después los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 6% como eluyente para dar el compuesto del título (0,32 g, 60%) como un sólido blanquecino.

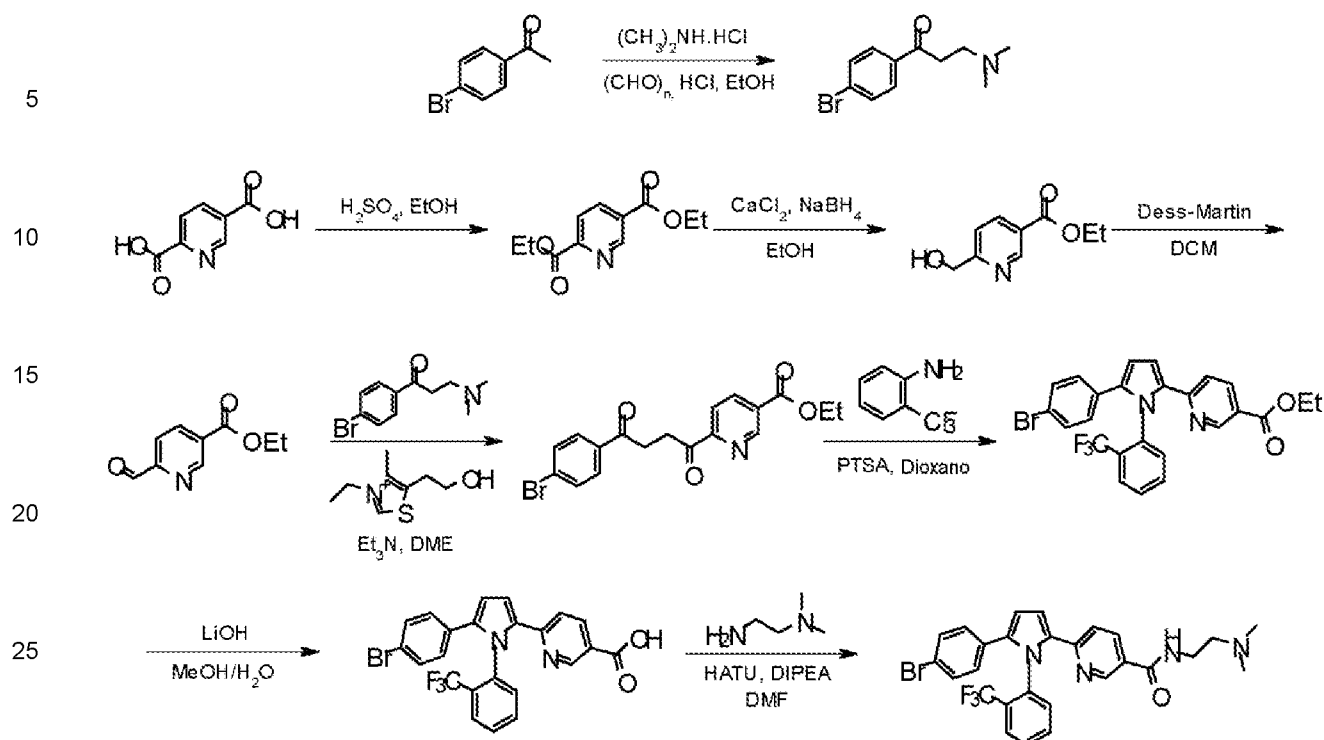
21C. Clorhidrato de N-[[3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metil]-2-(dimetilamino)acetamida

A una solución agitada de N,N-dimetilglicina (70 mg, 0,68 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (0,52 g, 1,36 mmol) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos se añadieron DIPEA (0,35 ml, 2,04 mmol) y [3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metanamina (0,32 g, 0,68 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 4% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (30 ml) y se añadió solución de HCl 4N en dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con Et₂O (3x10 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (19 mg, 5%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética G

(Ilustrado con referencia al ejemplo 29)

Ejemplo 29Clorhidrato de 6-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]piridina-3-carboxamida)



29A. Clorhidrato de 1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ona

Se calentó a 90° C durante 4 horas una solución agitada de 4-bromoacetofenona (1,0 g, 5,0 mmol), paraformaldehído (0,15 g, 5,0 mol), clorhidrato de N,N-dimetilamina (0,41 g, 5,0 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) en etanol absoluto (15 ml). La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con n-pentano (3x20 ml), Et₂O (3x10 ml) y se secó para dar el compuesto del título (1,26 g, 86%) como un sólido blanco.

29B. 2,5-dicarboxilato de dietilpiridina

A una suspensión agitada de ácido 2,5-piridínicarboxílico (3,0 g, 17,9 mol) en etanol absoluto (10 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (3,9 ml, 71,6 mmol) gota a gota durante 15 minutos y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. Al residuo se le añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a ~8 y después se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar el compuesto del título (3,0 g, 75%) que se usó sin purificación adicional.

29C. 6-(Hidroximetil)piridina-3-carboxilato de etilo

A una solución agitada de piridina-2,5-dicarboxilato de dietilo (3,0 g, 13,4 mmol) en etanol (12 ml) y THF (6 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió borohidruro sódico (1,27 g, 33,5 mmol) y cloruro cálcico anhidro (2,35 g, 21,2 mmol) en varias porciones durante 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante una hora, después se vertió en solución saturada de NH₄Cl (150 ml) y se extrajo con EtOAc (5x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 36% como eluyente para dar el compuesto del título (1,5 g, 62%) como un sólido blanquecino.

29D. 6-Formilpiridina-3-carboxilato de etilo

A una solución de 6-(hidroximetil)piridin-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 8,3 mmol) en DCM (30 ml) a 0° se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,24 g, 10,0 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 9% como eluyente para dar el compuesto del título (0,83 g, 56%).

29E. 6-[4-(4-Bromofenil)-4-oxo-butanoil]piridina-3-carboxilato de etilo

Se añadieron 6-formilpiridin-3-carboxilato de etilo (0,61 g, 3,4 mmol) y bromuro de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (0,18 g, 0,70 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de 1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ona (1,0 g, 3,4 mmol) y trietilamina (0,95 ml, 6,8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml). La solución resultante se calentó a 100° C durante 5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (150 ml). La solución se lavó con agua (3x50 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexano al 12% como eluyente para dar el compuesto del título (0,67 g, 44%) como un sólido beige.

29F. 6-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]piridina-3-carboxilato de etilo

Se calentó a 170° C bajo irradiación de microondas durante 5 horas una solución agitada de 6-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butanoil]piridin-3-carboxilato de etilo (0,67 g, 1,7 mmol), 2-(trifluorometil)anilina (0,82 g, 5,1 mmol) y PTSA (0,040 g, 0,20 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexano al 10% como eluyente para dar el compuesto del título (0,63 g, 71%) como un sólido blanquecino.

29G. Ácido 6-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]piridin-3-carboxílico

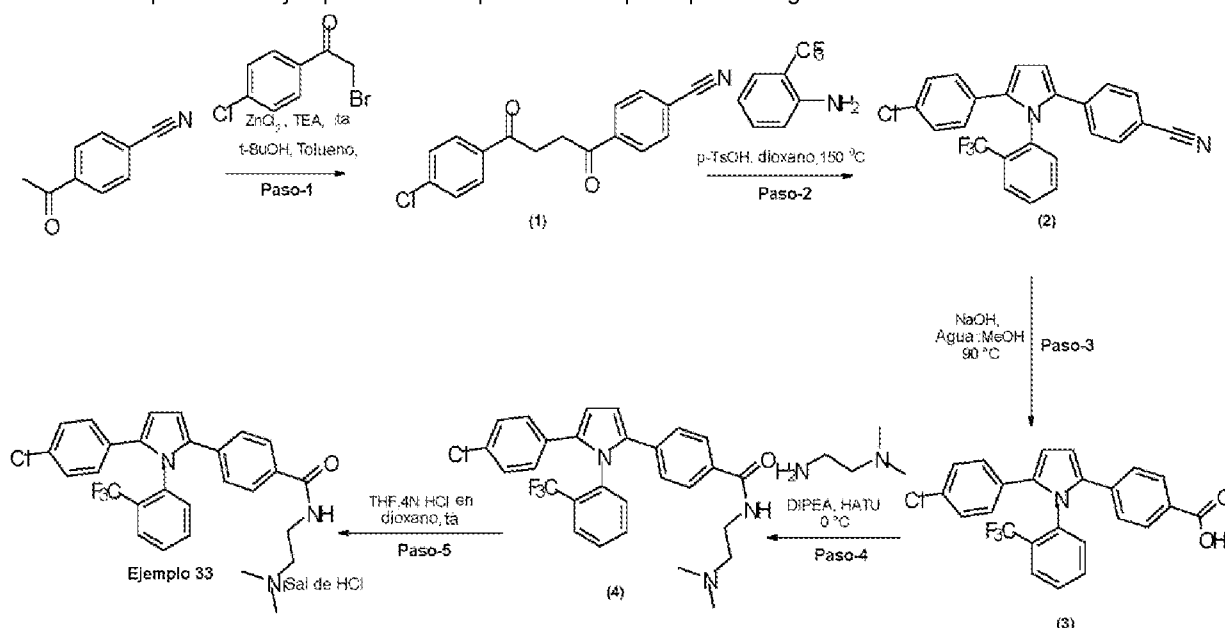
Se agitó a 90° C durante 3 horas una mezcla de 6-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]piridin-3-carboxilato de metilo (0,63 g, 1,20 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0,20 g, 4,8 mmol) en THF (6 ml) y agua (6 ml). La solución enfriada se diluyó con agua (60 ml), se neutralizó con solución de KHSO₄ al 10% y después se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexano al 45% como eluyente para dar el compuesto del título (0,48 g, 81%) como un sólido blanco.

29H. Clorhidrato de 6-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]piridina-3-carboxamida

A una solución agitada de ácido 6-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]piridin-3-carboxílico (0,41 g, 0,8 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (0,21 g, 2,40 mmol) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos se añadieron DIPEA (0,40 ml, 2,4 mmol) y N',N'-dimetiletil-1,2-diamina (0,21 g, 2,40 mmol) y se continuó agitando durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 5% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con pentano (3x2 ml) y Et₂O (2x2 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (0,30 g, 72%) como un sólido blanquecino.

Procedimiento experimental para el Ejemplo 33

El compuesto del Ejemplo 33 se hizo por la ruta C que implica la siguiente secuencia de reacciones:



Paso 14-[4-(4-clorofenil)-4-oxo-butanoil]benzonitrilo

Se calentó cloruro de zinc (30,5 g, 0,223 mol) hasta la temperatura de fusión en un matraz de reacción en vacío, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente (TA) en vacío. A esta mezcla se le añadió tolueno (100 ml), terc-butanol (16,5 ml, 0,172 mol) y trietilamina (24 ml, 0,172 mol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción (RM) se agitó a la misma temperatura durante 2 h hasta que se hubo disuelto todo el cloruro de zinc. Después de esto, se añadieron 4-cianoacetofenona (25 g, 0,172 mol) y bromuro de 4-clorofenacil (40,2 g, 0,172 mol) a TA y la mezcla de la reacción se agitó a la misma temperatura durante 48 h.

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1 l) y después se lavó con agua (4x250 ml) seguido de solución de salmuera (1x300 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto del título en bruto, que se purificó de nuevo por trituración con metil tert-butil éter para obtener el producto del título. Rendimiento: 31,0 g (61%).

Paso 24-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzonitrilo

A una solución de 4-[4-(4-clorofenil)-4-oxo-butanoil]benzonitrilo (30,0 g, 0,1 mol) y 2-trifluorometil anilina (40,64 ml, 0,323 mol) en dioxano (300 ml) se le añadió ácido p-tolueno sulfónico monohidrato (1,92 g, 0,010 mol) a TA. La mezcla de la reacción se calentó a 150° C durante 16 h.

La mezcla de la reacción se concentró al vacío para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice neutro. La elución al 5-7% de acetato de etilo en hexano proporcionó el producto del título. Rendimiento: 19,0 g (45%).

Paso 3Ácido 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico

A una solución de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzonitrilo (19 g, 0,045 mol) en metanol (190 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (18 g, 0,45 mol) en agua (95 ml) a TA. La mezcla de la reacción resultante se agitó a 90° C durante 18 h.

La mezcla de la reacción se concentró al vacío a 40° C para obtener el producto bruto, que se acidificó con una solución saturada de sulfato ácido de potasio. El acuoso se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Se separaron los orgánicos, se combinaron y se lavaron con salmuera (1x100 ml). Los orgánicos se separaron de nuevo, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación posterior mediante trituración con n-pentano proporcionó el producto del título. Rendimiento: 15,0 g (75%).

Paso 44-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida

A una solución de ácido 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico (15 g, 0,034 mol) en DMF (150 ml) se le añadió N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio (HATU, 19,38 g, 0,051 mol) a 0° C y la mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Después de 30 minutos, se añadieron N,N'-dimetil etilendiamina (4,09 ml, 0,038 mol) y DIPEA (18,26 ml, 0,105 mol) a 0° C y la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos.

La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua con hielo (5x100 ml), seguido de salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Los orgánicos se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna usando alúmina básica (~100-300 uM), eluyendo con diclorometano. Rendimiento: 11,0 g (63%).

Paso 5Clorhidrato de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida

A una solución de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida (10,5 g, 0,0205 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió HCl 4N en dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. La

mezcla de la reacción resultante se agitó durante 30 minutos a TA.

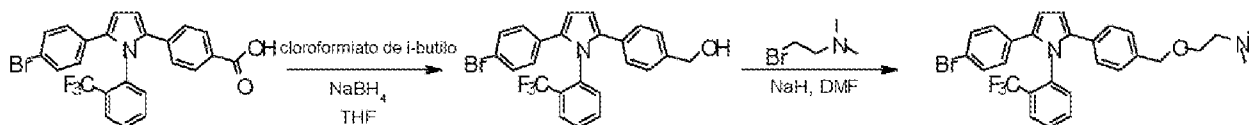
La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante trituración en n-pentano para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 10,5 g (93%).

Ruta sintética H

(Ilustrado con referencia al ejemplo 45)

Ejemplo 45

Clorhidrato de 2-[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metoxi]-N,N-dimetil-etanamina)



45A. [4-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metanol

Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,6 ml, 4,95 mmol) gota a gota durante 20 minutos a una solución agitada de ácido 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]benzoico (Ejemplo 9C) (1,5 g, 3,09 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 4,95 mmol) en THF (40 ml) a -78° C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante una hora, después se dejó calentar lentamente hasta 0° C y se añadió borohidruro sódico (1,3 g, 34 mmol) en porciones durante 10 minutos. Se añadió agua (20 ml) gota a gota manteniendo la temperatura interna a 0° C y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexano al 17% como eluyente para dar el compuesto del título (1,30 g, 89%) como un sólido.

45B. Clorhidrato de 2-[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]metoxi]-N,N-dimetil-etanamina

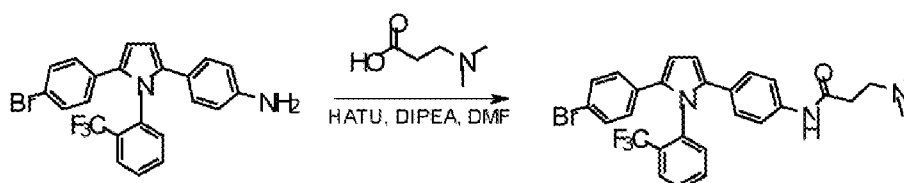
Se añadió gota a gota una solución de 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenol (0,30 g, 0,64 mmol) en DMF (0,7 ml) a una suspensión agitada de hidruro sódico (60% en aceite, 0,68 g, 0,96 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió bromhidrato de 2-bromo-N,N-dimetil-etanamina (0,15 g, 0,64 mmol) y la mezcla se calentó a 90° C durante 18 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió cuidadosamente en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 8% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (5 ml) y se añadió solución de HCl 4N en dioxano (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con Et₂O (3x10 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (58 mg, 16%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética I

(Ilustrado con referencia al ejemplo 46)

Ejemplo 46

N-[4-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-3-(dimetilamino)propanamida)



46A. Clorhidrato de N-[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-3-(dimetilamino)propanamida

A una solución agitada de ácido 3-(dimetilamino)propanoico (0,14 g, 0,87 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió

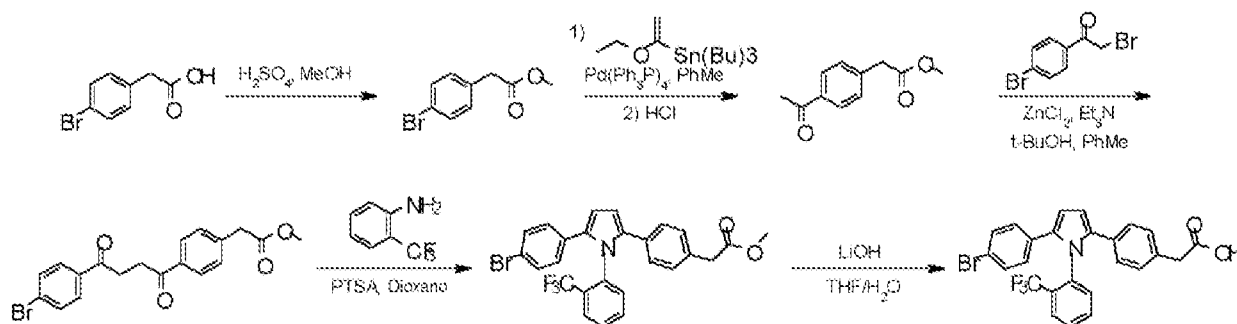
HATU (0,67 g, 1,8 mmol) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron DIPEA (0,46 ml, 2,6 mmol) y 3-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]anilina (preparada de manera análoga al Ejemplo 16C) (0,40 g, 0,87 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 5% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con pentano (3x2 ml) y Et₂O (2x2 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (0,058 g, 11%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética J

(Ilustrado con referencia al Ejemplo 47)

Ejemplo 47

Ácido 2-[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]acético



47A. 2-(4-bromofenil)acetato de metilo

A una solución agitada de ácido 2-(4-bromofenil)acético (4,0 g, 18,6 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1,0 ml, 18,4 mmol) gota a gota durante 15 minutos y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. Se añadió al residuo solución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a ~8, y después se extrajo la fase acuosa con EtOAc (4x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar el compuesto del título (3,0 g, 70%) que se usó sin purificación adicional.

47B. 2-(4-acetilfenil)acetato de metilo

Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución de 2-(4-bromofenil)acetato de metilo (3,0 g, 13,1 mmol) y tributil(1-etoxilvinil)estaño (5,67 g, 15,7 mmol) en tolueno (30 ml) durante 20 minutos, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,91 g, 7,9 mmol) y la mezcla agitada resultante se calentó a 80° C durante 20 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió HCl acuoso al 18% (5 ml) y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexano al 20% como eluyente para dar el compuesto del título (2,0 g, 79%) como un aceite incoloro.

47C. 2-[4-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butanil]fenil]acetato de metilo

Se calentó cloruro de zinc (0,53 g, 3,9 mmol) hasta fusión al vacío y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (4 ml), t-butanol (0,25 ml, 2,6 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, momento en el que el cloruro de zinc se había disuelto completamente. Se añadieron 2-(4-acetilfenil)acetato de metilo (0,5 g, 2,6 mmol) y 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (0,72 g, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por trituración con n-pentano (3x10 ml) para dar el compuesto del título (0,4 g, 40%) como un sólido blanquecino.

47D. 2-[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]acetato de metilo

Se calentó a 150° C bajo irradiación de microondas una solución agitada de 2-[4-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butanoil]fenil]acetato de metilo (0,40 g, 1,0 mmol), 2-(trifluorometil)anilina (0,48 g, 3,0 mmol) y PTSA (0,019 g, 0,10 mmol) en dioxano (4 ml) durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 7% como eluyente para dar el compuesto del título (0,08 g, 15%) como un sólido blanquecino.

47E. Ácido 2-[4-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]acético

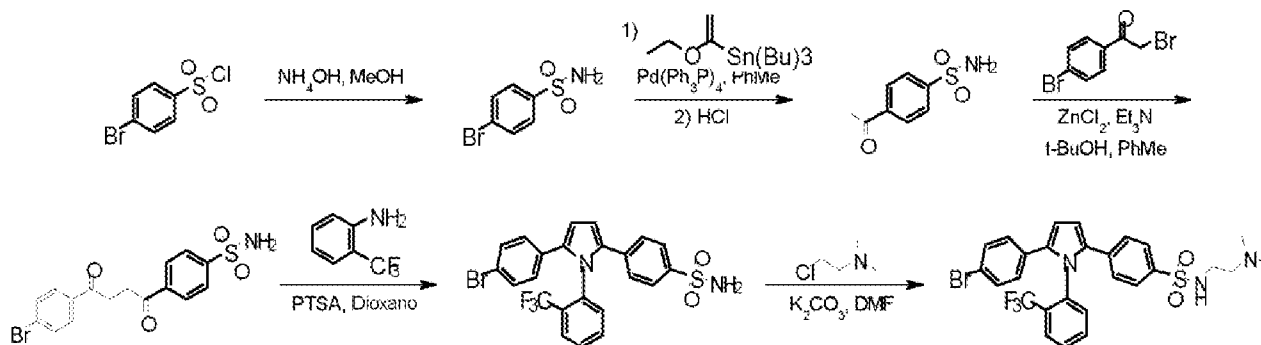
Se agitó a 70° C durante 4 horas una mezcla de 2-[4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]acetato de metilo (0,08 g, 0,16 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,026 g, 0,62 mmol) en THF (1 ml) y agua (1 ml). La solución enfriada se diluyó con agua (60 ml), se neutralizó con solución de KHSO₄ al 10% y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se purificó por trituración con Et₂O (3x2 ml), n-pentano (2x5 ml) y se secó para dar el compuesto del título (0,05 g, 64%) como un sólido blanco.

Ruta sintética K

(Ilustrado con referencia al ejemplo 44)

Ejemplo 44

Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]bencenosulfonamida



44A. 4-Bromobencenosulfonamida

A una solución agitada de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (6,0 g, 23,6 mmol) en MeOH (60 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota durante 15 minutos una solución concentrada de amoníaco (12 ml). La mezcla se agitó durante una hora y después se concentró a presión reducida para dejar un sólido que se absorbió en agua fría (50 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2x10 ml) y se secó para dar el compuesto del título (5,0 g, 85%) como un sólido blanco.

44B. 4-Acetilbencenosulfonamida

Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución agitada de 4-bromobencenosulfonamida (4,0 g, 16,0 mmol) y tributil(1-etoxilvinil)estaño (6,93 g, 19,2 mmol) en tolueno (40 ml) durante 20 minutos, después se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,1 g, 6,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100° C durante 5 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió HCl acuoso al 18% (5 ml) y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexano al 85% como eluyente para dar el compuesto del título (2,5 g, 79%) como un sólido blanco.

44C. 4-[4-(4-Bromofenil)-4-oxo-butanoil]bencenosulfonamida

Se calentó cloruro de zinc (2,21 g, 16,2 mmol) hasta fusión al vacío y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron THF (25 ml), t-butanol (1,2 ml, 12,5 mmol) y trietilamina (0,35 ml, 12,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, momento en el que el cloruro de zinc se había disuelto por completo. Se añadieron 4-acetilbencenosulfonamida (2,5 g, 12,5 mmol) y 2-bromo-1-(4-

bromofenil)etanon (3,44 g, 12,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x80 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ al 2% como eluyente para dar el compuesto del título (1,2 g, 24%) como un sólido blanco.

44D. 4-[5-(4-Bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]bencenosulfonamida

Se calentó a 150°C durante 8 horas una solución agitada de 4-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butanoil]bencenosulfonamida (1,20 g, 3,0 mmol), 2-(trifluorometil)anilina (1,45 g, 9,0 mmol) y PTSA (0,057 g, 0,30 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 50% como eluyente para dar el compuesto del título (0,80 g, 51%) como un sólido blanquecino.

44E. Clorhidrato de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]bencenosulfonamida

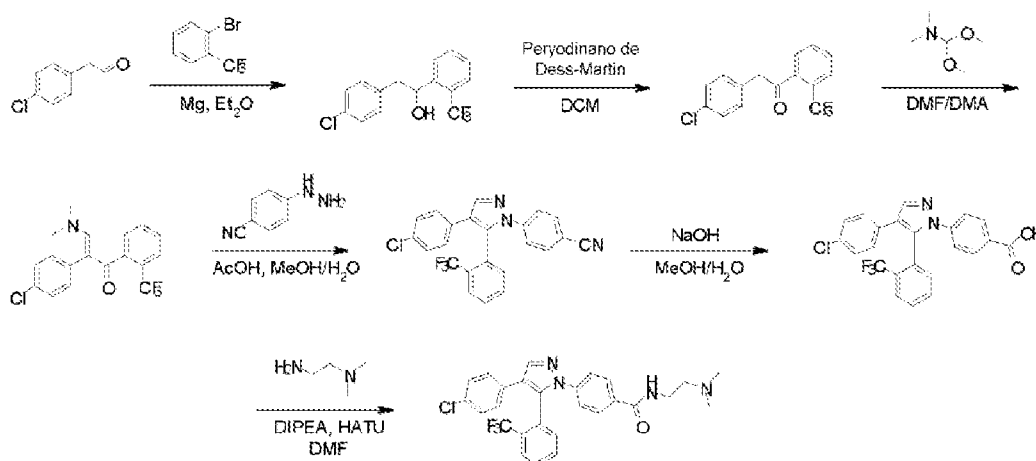
Se calentó a 70°C durante 4 horas una mezcla agitada de 4-[5-(4-bromofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]bencenosulfonamida (0,43 g, 0,82 mmol), carbonato potásico (0,34 g, 2,48 mmol) y clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,13 g, 0,90 mmol) en DMF anhidra (5 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x15 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ al 4% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (10 ml) y se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con pentano (3x2 ml) y Et_2O (2x2 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (0,13 g, 34%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética L

(Ilustrado con referencia al ejemplo 82)

Ejemplo 82

Clorhidrato de 4-[4-(4-clorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]-benzamida



82A. 2-(4-Clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanol

Se añadió una solución de 1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (2,9 g, 12,9 mmol) en THF anhidro (5 ml) a magnesio metálico activado (0,31 g, 12,9 mmol) en un tubo sellado bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó enérgicamente durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió a una solución agitada de 2-(4-clorofenil)acetaldehído (1,0 g, 6,4 mmol) en THF anhidro (25 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en solución saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 4% como eluyente para dar el compuesto del

título (0,6 g, 31%) como un aceite incoloro.

82B. 2-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanona

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,0 g, 2,3 mmol) en porciones durante 10 minutos a una solución agitada de 2-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanol (0,6 g, 1,9 mmol) en DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 1% como eluyente para dar el compuesto del título (0,4 g, 67%) como un aceite incoloro.

82C. (E)-2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-1-[2-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona

Se añadió gota a gota una solución de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,32 g, 2,68 mmol) en DMF (1 ml) a una solución agitada de 2-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanona (0,4 g, 1,34 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 90° C durante 3 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 25% como eluyente para dar el compuesto del título (0,39 g, 82%) como un sólido blanco.

82D. 4-[4-(4-clorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1-il]benzonitrilo

Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos una mezcla de (E)-2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-1-[2-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona (0,39 g, 1,1 mmol), clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (0,21 g, 1,21 mmol) y carbonato sódico (82 mg, 0,77 mmol) en MeOH (40 ml) y agua (80 ml). Se añadió ácido acético (8 ml) gota a gota durante 10 minutos y después la mezcla resultante se calentó a 140° C durante 8 horas. La solución enfriada se neutralizó con solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (3x150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se trituró con Et₂O (3x10 ml) y pentano (3x10 ml) para dar el compuesto del título (0,4 g, 79%) como un sólido blanco.

82E. Ácido 4-[4-(4-clorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1-il]benzoico

Se agitó a 80° C durante 3 horas una mezcla de 4-[4-(4-clorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1-il]benzonitrilo (0,40 g, 0,94 mmol) e hidróxido sódico (0,38 g, 9,44 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 4 con HCl 1N y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido recogido se lavó con agua (2x5 ml) y hexano (2x5 ml) y se secó para dar el compuesto del título (0,30 g, 77%) como un sólido blanco.

82F. Clorhidrato de 4-[4-(4-clorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida

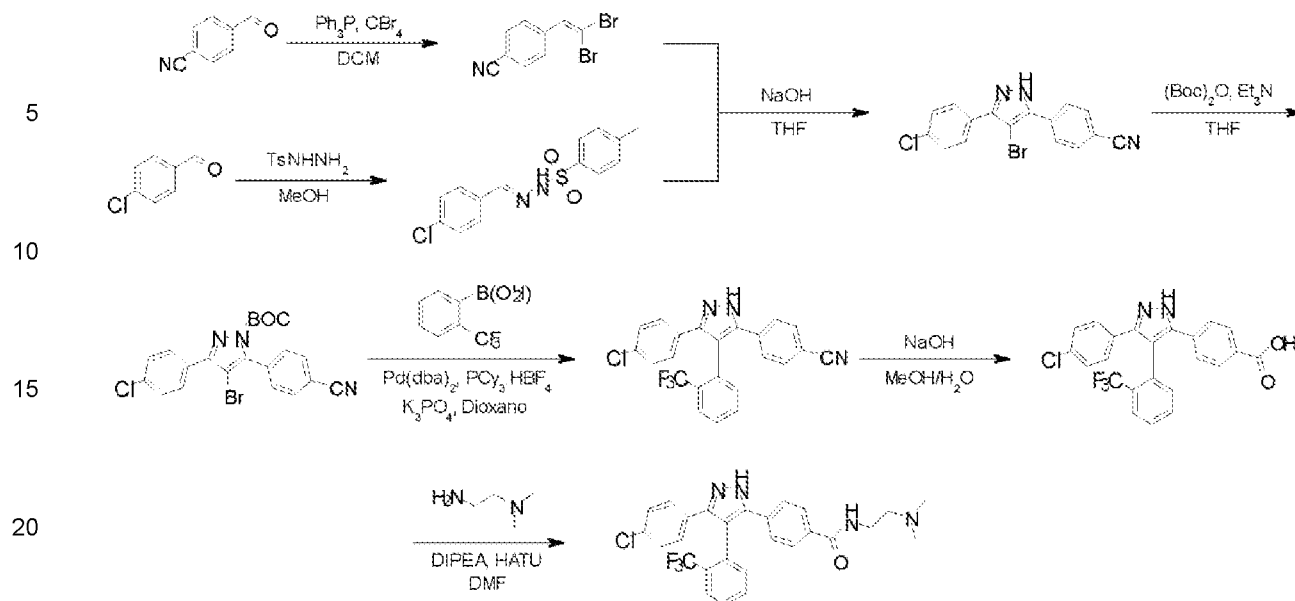
Se añadió HATU (0,20 g, 0,53 mmol) a una solución agitada de ácido 4-[4-(4-clorofenil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]pirazol-1-il]benzoico (0,15 g, 0,35 mmol) en DMF (2 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron DIPEA (0,2 ml, 1,01 mmol) y N',N'-dimetiletil-1,2-diamina (37 mg, 0,42 mmol) y se continuó agitando durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 4% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (2 ml) y se añadió solución de HCl 4N en dioxano (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con Et₂O (3x10 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (75 mg, 40%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética M

(Ilustrado con referencia al Ejemplo 93)

Ejemplo 93

Clorhidrato de 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida



93A. 4-(2,2-Dibromovinil)benzonitrilo

Se añadió trifenilfosfina (16,0 g, 60,8 mmol) en porciones durante 15 minutos a una solución agitada de 4-formilbenzonitrilo (2,0 g, 15,2 mmol) y tetrabromuro de carbono (10,1 g, 30,4 mmol) en DCM (50 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de color marrón resultante se agitó a 0° C durante 2 horas, después se diluyó con EtOAc (100 ml) y se vertió en agua (100 ml). Después de filtrar a través de una almohadilla de celite, la fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 4% como eluyente para dar el compuesto del título (3,5 g, 81%) como un sólido blanco.

93B. N-[(E)-(4-clorofenil)metilnamino]-4-metil-bencenosulfonamida

Se calentó a 60° C durante dos horas una solución agitada de 4-clorobenzaldehído (3,0 g, 16,1 mmol) y p-toluenosulfonil hidrazida (2,37 g, 16,9 mmol) en MeOH (20 ml). La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después los solventes se evaporaron a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó de MeOH/H₂O para dar el compuesto del título (3,5 g, 71%) como un sólido blanco.

93C. 4-[4-Bromo-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo

Se calentó a 70° C durante 17 horas una solución agitada de N-[(E)-(4-clorofenil)metilnamino]-4-metilbencenosulfonamida (2,0 g, 6,5 mmol), 4-(2,2-dibromovinil)benzonitrilo (1,85 g, 6,5 mmol) y NaOH (0,78 g, 19,5 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml). La mezcla de reacción enfriada se repartió entre solución saturada de bisulfato potásico (100 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 7% como eluyente para dar el compuesto del título (0,5 g, 22%) como un sólido blanquecino.

93D. 4-bromo-3-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió (Boc)₂O a una solución agitada de 4-[4-bromo-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo (0,50 g, 1,4 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,1 mmol) en THF (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se repartió entre solución saturada de bisulfato potásico (20 ml) y EtOAc (30 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 7% como eluyente para dar el compuesto del título (0,45 g, 70%) como un sólido blanquecino.

93E. 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo

Se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos una mezcla agitada de 4-bromo-3-(4-clorofenil)-5-(4-cianofenil)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,45 g, 0,97 mmol), ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico (0,28 g, 1,46

mmol), fosfato tripotásico (0,62 g, 2,9 mmol) y tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (43 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml). Se añadió bis(dibencilideneacetona)paladio(0) (55 mg, 0,097 mmol) a la solución y la mezcla resultante se calentó a 90° C durante 36 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción enfriada se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (30 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 12% como eluyente para dar el compuesto del título (0,16 g, 39%) como un sólido blanquecino.

93F. Ácido 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]benzoico

Se agitó a 90° C durante 18 horas una mezcla de 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo (0,16 g, 0,38 mmol) e hidróxido sódico (0,15 g, 3,78 mmol) en metanol (1,6 ml) y agua (0,7 ml). La mezcla de la reacción enfriada se repartió entre solución saturada de bisulfato potásico (10 ml) y EtOAc (10 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x10 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,14 g, 84%) como un sólido blanquecino.

93G. Clorhidrato de 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida

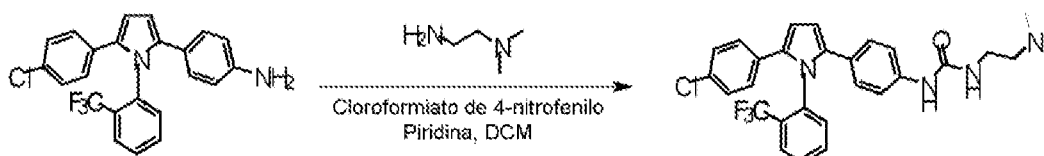
Se añadió HATU (0,17 g, 0,44 mmol) a una solución agitada de ácido 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]benzoico (0,13 g, 0,29 mmol) en DMF (1,3 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmol) y N,N'-dimetiletil-1,2-diamina (31 mg, 0,35 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 4% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (2 ml) y se añadió solución de HCl 4N en dioxano (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con n-pentano (3x10 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (33 mg, 25%) como un sólido blanquecino.

Ruta sintética N

(Ilustrado con referencia al ejemplo 90)

Ejemplo 90

Clorhidrato de 1-[4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-3-[2-(dimetilamino)-etil]urea



90A. Clorhidrato de 1-[4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]fenil]-3-[2-(dimetilamino)-etil]urea

Se añadió gota a gota una solución de 4-nitrofenilcloroformiato (0,16 g, 0,8 mmol) en DCM (5 ml) a una solución agitada de 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]anilina (0,3 g, 0,72 mmol) (preparada con el método D) y piridina (63 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0° C durante 2 horas y después se añadieron DIPEA (0,18 g, 1,44 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (63 mg, 0,72 mmol) y se dejó que la mezcla se calentase hasta temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 horas más y después los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por HPLC preparativa usando (A) HCl al 0,1% en agua y (B) acetonitrilo al 100% como fase móvil, usando columna Denali C18 (250x25 mm) de 5 µm con un caudal de 25,0 ml/min y con el siguiente gradiente:

Tiempo (min)	A	B
0.01	60	40
14.00	55	45
14.01	0	100
19.00	0	100
19.01	60	40
20.00	60	40

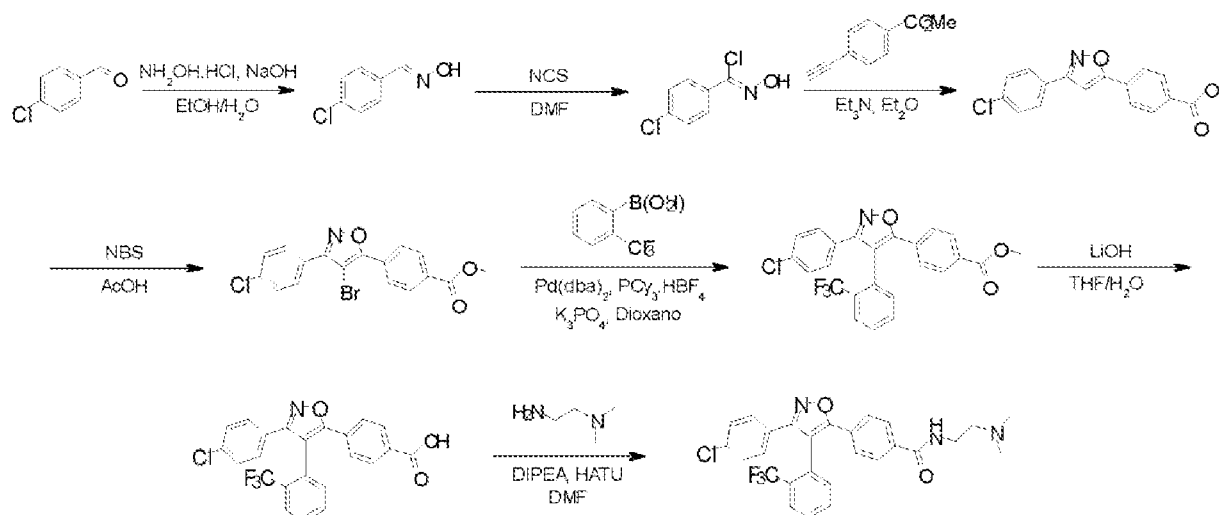
El compuesto del título (0,07 g, 17%) se obtuvo como un sólido blanco.

Ruta sintética O

(Ilustrado con referencia al ejemplo 92)

Ejemplo 92

Clorhidrato de 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida



92A. (1E)-4-Clorobenzaldehído oxima

Se añadió hidróxido sódico (4,4 g, 110 mmol) en porciones durante 10 minutos a una solución agitada de 4-clorobenzaldehído (10 g, 71,1 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (10 g, 144 mmol) en EtOH (50 ml) y agua (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se neutralizó con solución de HCl 2N y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (10,0 g, 91%) como un sólido blanco.

92B. Cloruro de (1Z)-4-cloro-N-hidroxi-benzimidolo

Se añadió N-clorosuccinimida (1,73 g, 12,9 mmol) en tres porciones durante 15 minutos a una solución agitada de (1E)-4-clorobenzaldehído oxima (2,0 g, 12,9 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas antes de repartir entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x50 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,16 g, 39%) como un sólido beige.

92C. 4-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]benzoato de metilo

Se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas una mezcla de cloruro de (1Z)-4-cloro-N-hidroxi-bencimidoilo (1,75 g, 9,2 mmol), 4-etinilbenzoato de metilo (1,47 g, 9,2 mmol) y Et₃N (1,4 ml, 10,1 mmol) en Et₂O (25 ml). La mezcla de la reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (30 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 85% como eluyente para dar el compuesto del título (1,55 g, 54%) como un sólido blanquecino.

92D. 4-[4-bromo-3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]benzoato de metilo

Se añadió N-bromosuccinimida (1,02 g, 5,7 mmol) a una solución agitada de 4-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]benzoato de metilo (1,50 g, 4,7 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 110° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción enfriada se diluyó con agua (100 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 4% como eluyente para dar el compuesto del título (0,84 g, 45%) como un sólido amarillo.

92E. 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]isoxazol-5-il]benzoato de metilo

Se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos a temperatura ambiente una mezcla agitada de 4-[4-bromo-3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]benzoato de metilo (0,80 g, 2,0 mmol), ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico (1,92 g, 10,1 mmol), fosfato tripotásico (1,29 g, 6,0 mmol) y tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (75 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml). Se añadió bis(dibencilideneacetona)paladio(0) (60 mg, 0,10 mmol) a la solución y la mezcla resultante se calentó a 110° C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción enfriada se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (4x50 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando EtOAc/hexanos al 5% como eluyente para dar el compuesto del título (0,18 g, 19%) como un sólido blanquecino.

92F. Ácido 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]isoxazol-5-il]benzoico

Se calentó a 90° C durante 16 horas una solución agitada de 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]isoxazol-5-il]benzoato de metilo (0,17 g, 0,40 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (67 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla de la reacción enfriada se repartió entre solución saturada de bisulfato potásico (20 ml) y EtOAc (30 ml). La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,16 g, 98%) como un sólido blanquecino.

92G. Clorhidrato de 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-5-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida

Se añadió HATU (0,21 g, 0,54 mmol) a una solución agitada de ácido 4-[3-(4-clorofenil)-4-[2-(trifluorometil)fenil]isoxazol-5-il]benzoico (0,16 g, 0,36 mmol) en DMF (2 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron DIPEA (0,2 ml, 1,01 mmol) y N',N'-dimetiletil-1,2-diamina (38 mg, 0,43 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dejar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) usando MeOH/CHCl₃ al 4% como eluyente. El sólido resultante se disolvió en THF (2 ml) y se añadió solución de HCl 4N en dioxano (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron a presión reducida para dejar un sólido que se trituró con n-pentano (3x10 ml) y después se secó para dar el compuesto del título (35 mg, 18%) como un sólido blanco.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

EJEMPLO A

Ensayo para medir los efectos de los compuestos de la invención sobre la viabilidad de las células de cáncer colorrectal HCT116

Para medir los efectos de los compuestos de la invención sobre la viabilidad de las células HCT116 se usó el siguiente protocolo.

1. Las células HCT116 se cultivaron en medio RPM11640 suplementado con Glutamax y FBS al 10% en una incubadora a 37° C/5% de CO₂.

2. El cultivo en crecimiento de células HCT116 se tripsinizó, se contó y se diluyó para obtener 10.000 células/ml en un volumen adecuado, permitiendo por lo menos 6 ml de células por placa.

3. Se añadieron 200 µl de PBS a todos los pocillos exteriores de una placa TC de 96 pocillos de fondo plano (8x12). Se añadieron 100 µl de medio sólo a los pocillos de la columna 11 de las placas (estos pocillos proporcionaron una muestra en blanco para el ensayo de azul de título celular). Se ensayaron dos compuestos en cada placa.

4. Se sembraron 100 µl de 10.000 células/ml de HCT116 en las filas B-G de cada placa.

5. Las células se incubaron (37° C/ 5% de CO₂) durante 24 horas antes de tratarlas con los compuestos.

6. Se preparó una reserva de compuesto 8 mM en DMSO para todos los compuestos que se iban a probar. Se añadieron 2,5 µl de la reserva de compuesto a 1000 µl de medio de crecimiento en un bloque de pocillos profundos de 96 pocillos y se prepararon diluciones en serie en toda la placa transfiriendo 500 µl a pocillos que contenían 500 µl de medio de crecimiento+0,25% de DMSO para obtener ocho concentraciones de compuesto (esto garantizó una cantidad constante de DMSO en todas las concentraciones de compuesto). Al elaborar el medio de crecimiento + DMSO, se permitió diluir una cantidad de 5 ml por compuesto.

7. Se trataron 3 filas de células con 100 µl/pocillo de cada fila en la placa de dilución, de tal manera que cada placa de células se tratase con un único compuesto. Esto dio un volumen final en todos los pocillos de 200 µl y una valoración del compuesto desde una concentración final de 10 µM hasta 78 nM.

8. Las células se incubaron (37° C 5% de CO₂) durante 72 horas.

9. Se añadieron 5 µl de reactivo azul de título celular (Promega) a todos los pocillos excepto a los del borde (que contienen sólo PBS) y se incubaron (37° C 5% de CO₂) durante 2,5-3 horas.

10. La fluorescencia se midió en un lector de placas adecuado usando un filtro de 530-570 nm para la excitación y un filtro de 580-620 nm para la emisión de fluorescencia.

11. Los datos se analizaron usando un paquete de gráficos adecuado (como GraphPad Prism). Los datos se expresaron como la concentración de compuesto que provoca una inhibición del 50% de la viabilidad celular o IG₅₀.

A partir de los resultados obtenidos siguiendo el protocolo anterior, se determinaron los valores de IG₅₀ frente a la línea celular HCT116 de cada uno de los compuestos de los Ejemplos, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4					
Ejemplo	IG ₅₀ (µM)	Ejemplo	IG ₅₀ (µM)	Ejemplo	IG ₅₀ (µM)
1	nd	2	nd	3	nd
4	nd	5	0.56	6	0.20
7	1.06	8	1.85	9	0.03
10	0.34	11	0.36	12	0.29
13	0.66	14	nd	15	2.18
16	2.72	17	nd	18	nd
19	4.21	20	3.94	21	1.06
22	2.75	23	0.39	24	0.49

(continuación)

5	25	3.89	26	0.12	27	4.74
	28	nd	29	0.06	30	8.44
	31	1.45	32	0.06	33	0.01
10	34	0.08	35	0.22	36	0.03
	37	0.02	38	0.19	39	0.35
	40	1.03	41	0.05	42	0.38
15	43	0.20	44	0.51	45	0.35
	46	0.16	47	1.38	48	0.41
	49	0.05	50	2.18	51	0.10
20	52	0.35	53	0.56	54	1.38
	55	2.25	56	2.71	57	0.06
	58	0.03	59	0.05	60	0.06
25	61	0.06	62	0.12	63	1.64
	64	1.70	65	1.96	66	0.89
	67	0.07	68	0.11	69	0.05
30	70	0.02	71	0.02	72	1.73
	73	0.09	74	0.13	75	0.15
	76	0.24	77	3.63	78	2.13
35	79	3.83	80	3.92	81	0.08
	82	0.04	83	0.06	84	0.19
	85	0.49	86	0.34	87	0.06
40	88	0.25	89	1.36	90	0.50
	91	0.01	92	0.03	93	0.26
	94	0.05	95	0.08	96	0.03
45	97	0.02	98	0.02	99	0.04
	100	0.13	101	0.06	102	0.38
	103	0.04	104	0.15	105	0.10
50	106	0.08	107	0.16		

EJEMPLO B

55

Ensayo para medir los efectos de los compuestos de la invención sobre la detención de células en mitosis

La inhibición de la capacidad de PLK1 para unirse a sus fosfopéptidos a través del PBD provoca la detención de las células en mitosis. Experimentalmente, esto se mide evaluando el número de células que están en mitosis en un momento determinado tras el tratamiento con un inhibidor de PLK1-PBD mediante la detección inmunofluorescente de Histona H3 fosforilada (pH3), un marcador que sólo está presente en las células mitóticas. Se espera que los inhibidores de PLK1-PBD provoquen un aumento dependiente de la dosis de células pH3-positivas, que se notifica como Índice Mitótico (IM) - el porcentaje de células que, en un momento dado, son positivas para esta marca mitótica. Para medir el IM se ha usado el siguiente protocolo:

65

1. Colocar células HeLa a 10.000/pocillo en 100 µl/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo plano transparentes e incubar durante la noche.
2. Inmediatamente antes del tratamiento, diluir los compuestos en medio en una placa de 96 pocillos de fondo redondo. Preparar todos los compuestos a 5 veces la concentración final deseada en las células y diluir en serie 1:2 en toda la placa, asegurándose de que haya 100 µl de cada concentración (empezar con 200 µl de la concentración superior a la izquierda de la placa). No superar una concentración final en células del 1% de DMSO (es decir, no superar el 5% en la placa de dilución), y preferiblemente permanecer por debajo del 0,5%.
3. Tratar las células añadiendo 25 µl de la placa de dilución de compuestos a pocillos por triplicado.
4. Incubar las células con el compuesto durante 24 horas.
5. Después de 24 horas, la fijación y la tinción se llevan a cabo del siguiente modo:
6. Diluir el 37% de formaldehído en PBS para obtener una solución al 12,95% añadiendo 3,5 ml de formaldehído a 6,5 ml de PBS.
7. Añadir 50 µl de solución de fijación de formaldehído directamente a cada pocillo de células (que ya contienen 125 µl de medio).
8. Incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos.
9. Retirar el fijador y añadir 100 µl/pocillo de PBS+0,1% de Triton X-100 durante 10 minutos.
10. Aspirar y añadir 100 µl/pocillo de PBS+1% de BSA.
11. Aspirar y añadir 50 µl/pocillo de anticuerpo primario (anti-PH3 [1:2000]/anti-MPM2 [1:1000]) diluido en PBS+1% BSA. Incubar durante 1 hora.
12. Lavar 2 veces con 100 µl/pocillo de PBS+1% BSA.
13. Añadir 50 µl/pocillo de anticuerpo secundario más tinción Hoechst (anti-conejo Alexafluor 488 [1:500]; anti-ratón Alexafluor 546 [1:500]+Hoechst 33342 [1:2500 concentración final=4 µg/ml]) diluido en PBS+1% BSA. Incubar durante 1 hora.
14. Lavar dos veces con 100 µl/pocillo de PBS+1% de BSA.
15. Aspirar y añadir 100 µl/pocillo de PBS. Las placas pueden almacenarse a 4° C en PBS durante varias semanas antes de escanearlas en el Cellomics Arrayscan. Asegurarse de que las placas no se sequen.
16. Explorar en Cellomics usando la bioaplicación de activación de dianas.
17. Los datos de MI que surgen de la Bioaplicación Cellomic pueden usarse para trazar el MI frente a la concentración del compuesto, y posteriormente usarse para generar un valor EC50 para cada compuesto usando un paquete adecuado de gráficos/ajuste de curvas como GraphPad Prism.

A partir de los resultados obtenidos siguiendo el protocolo anterior, se determinaron los valores de EC₅₀ y el porcentaje de células en mitosis frente a la línea celular HeLa para cada uno de los compuestos de los Ejemplos, como se muestra en la Tabla 5.

Ejemplo	EC ₅₀ (µM)	% células mitóticas	Ejemplo	EC ₅₀ (µM)	% células mitóticas
2	0.86	86	3	1.58	65
4	0.55	65	6	0.66	86
7	2.2	75	9	0.19	89
10	0.78	62	11	0.80	54
12	0.79	62	13	0.75	71
14	0.83	68	17	1.45	65
18	1.64	67	22	>10	5
23	0.74	79	24	0.62	77

En un experimento separado, el compuesto del Ejemplo 33 se probó en el ensayo de detención mitótica y se descubrió que tenía una EC₅₀ en el ensayo de 0,061±0,01 µM.

EJEMPLO C

Ensayo para medir los efectos de los compuestos de la invención sobre la viabilidad de células HeLa de tipo salvaje frente a KRAS

La identificación de interacciones sintéticas letales entre terapias con moléculas pequeñas dirigidas y mutaciones oncogénicas caracterizadas es uno de los objetivos de las actividades modernas de descubrimiento de

fármacos oncológicos. Con este fin, se probaron inhibidores de PLK1-PBD en células HeLa modificadas para que expresasen de manera inducible transgenes KrasG12V de tipo salvaje u oncogénico usando el sistema FLP-in/T-Rex (Invitrogen). Se sembraron en placas las células, se trataron con o sin Doxíciclina para inducir la expresión del transgén y, a continuación, se trataron con inhibidores de PBD diluidos en serie. Después de 72 horas de incubación, se evaluó la viabilidad celular usando el reactivo Cell Titre Blue (Promega) y un lector de placas BMG Pherastar. El efecto de la inhibición de PBD en la viabilidad celular con KRAS de tipo salvaje o G12V oncogénico se evaluó usando los paquetes de gráficos/ajuste de curvas de GraphPad Prism.

A partir de los resultados obtenidos siguiendo el protocolo anterior, se determinaron los valores de IG_{50} frente a la línea celular HeLa de tipo salvaje y KRAS G12V de cada uno de los compuestos de los Ejemplos, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6					
Ejemplo	WT GI_{50} (μ M)	G12V GI_{50} (μ M)	Ejemplo	WT GI_{50} (μ M)	G12V GI_{50} (μ M)
2	0.18	0.05	9	0.05	0.02
15	0.65	0.38	23	0.24	0.08
24	0.26	0.08	25	2.51	3.58
26	0.12	0.07	28	0.06	0.03
33	0.02	0.01	34	0.13	0.09
35	0.21	0.14	36	0.12	0.06
37	0.05	0.02	41	0.04	0.02
42	0.13	0.05	53	0.34	0.22
56	2.19	2.52	57	0.05	0.03
58	0.03	0.02	59	0.01	0.008
60	0.03	0.01	61	0.02	0.005
62	0.02	0.008	70	0.005	0.003
71	0.01	0.005	82	0.03	0.01
87	0.02	0.008	91	0.01	0.005

EJEMPLO D

Ensayo para medir los efectos de los compuestos de la invención sobre la viabilidad de las células de cáncer de glioblastoma

Se probó la actividad inhibidora del compuesto del Ejemplo 33 frente a las líneas celulares de glioblastoma de la Tabla 7 siguiente.

Tabla 7

Nº de Línea celular	IC ₅₀ (µM)
907042	0.071
908145	0.223
905984	0.241
906868	0.252
909905	0.276
906871	0.283
1240170	0.363
906746	0.430
687586	0.489
949094	0.709
909750	0.929
907313	1.109
909745	1.367
946368	1.397
946370	1.671
907271	2.059
908144	2.423
907279	27.821

EJEMPLO E**Ensayo de selectividad de quinasas**

Los compuestos de la invención se unen al dominio PBD de PLK1 pero no al dominio catalítico y deberían mostrar una buena selectividad frente a otras quinasas. Se probó el compuesto del Ejemplo 33 para determinar la actividad fuera de diana contra un panel de cincuenta y cinco quinasas con similitud funcional o estructural a PLK1 a una concentración de 5 µM usando el ensayo DiscoverX KinomeScreen. Los resultados se muestran en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Símbolo genético	% Control	Símbolo genético	% Control
AAK1	100	NEK9	92
AURKA	83	PKMYT1	100
AURKB	95	PLK1	100
AURKC	85	PLK2	85
BMP2K	85	PLK3	74
BUB1	90	PLK4	90
CAMKK1	91	EIF2AK2	90
CAMKK2	97	DSTYK	75
CDK2	89	ROCK2	100

(continuación)

CSNK2A1	96	SBK1	61
CSNK2A2	92	SgK110	100
EIF2AK1	98	STK16	92
ERN1	74	STK35	71
GAK	100	STK36	91
EIF2AK4	97	TBK1	80
GSG2	77	TLK1	99
CHUK	100	TLK2	94
IKBKB	100	TTK	83
IKBKE	75	ULK1	84
NEK1	100	ULK2	100
NEK10	94	ULK3	88
NEK11	100	WEE1	98
NEK2	94	WEE2	92
NEK3	74	WNK1	97
NEK4	100	WNK2	100
NEK5	99	WNK3	100
NEK6	99	WNK4	91
NEK7	79		

Los resultados demuestran la falta de actividad frente a las otras quinasas y, por lo tanto, la especificidad del compuesto del Ejemplo 33 para PLK1-PBD frente a otras quinasas.

EJEMPLO F

Determinación de la biodisponibilidad oral

La biodisponibilidad oral del compuesto del Ejemplo 33 se determinó en ratones y se comparó con la biodisponibilidad después de inyección intravenosa usando el siguiente protocolo. Se dosificó a ratones CD-1 macho con el compuesto del Ejemplo 33, o por administración i.v. (2 mg/kg) o por administración peroral (10 mg/kg) y se tomaron muestras para análisis a los 2, 5, 10, 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 16, 24 y 40 horas (para i.v.) y a los 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 8, 16, 24, 48 y 72 horas. El compuesto del Ejemplo 33 se formuló en 5% de DMSO/95% de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (20% p/v acuoso) para i.v. y 10% de DMSO/90% de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (20% p/v acuoso) para p.o. N=3 ratones por punto temporal con 15 ul de plasma por alícuota. Se realizó un bioanálisis cuantitativo y los resultados se muestran en la FIG. 1 y en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9				
Parámetro 2mg/kg IV			Parámetro 10mg/Kg PO	
T1/2	13 horas		T1/2	15 horas
Cl	16 ml/min/kg		Vz	23 l/kg
Vss	17 l/kg		Cmax	415 ng/ml
Cmax	873 ng/ml		AUCinf	9796 ng.hr/ml
AUCinf	2096 ng.hora/ml		F	93%

Los resultados demuestran que el compuesto del Ejemplo 33 es absorbido en gran medida después de la dosificación oral en ratones.

Las mediciones de otros parámetros farmacocinéticos del compuesto del Ejemplo 33 demostraron que tiene una solubilidad cinética de 32 μ M, presenta una unión insignificante ($>25 \mu$ M) al canal iónico de hERG y es estable en hepatocitos humanos (C_{Lint} 10 μ l/min/millón de células). También muestra una inhibición insignificante del citocromo P450 ((1A, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) todas $>10 \mu$ M).

EJEMPLO G

Determinación de la exposición cerebral tras la dosificación oral en ratones

Se llevó a cabo un experimento con el compuesto del Ejemplo 33 para determinar el grado de penetración cerebral después de su administración oral en ratones. Se usó el siguiente protocolo. Se dosificó peroralmente el compuesto del Ejemplo 33 (10 mg/kg; concentración de la dosis 1 mg/ml; volumen de la dosis 10 ml/kg) a 15 ratones CD-1 macho (n=3/punto temporal). El compuesto del Ejemplo 33 se formuló en 10% de DMSO/90% de hidroxipropil- β -ciclodextrina (20% p/v acuoso). Los animales se alojaron en jaulas preasignadas hasta la toma de muestras. Se tomaron muestras apropiadas en puntos temporales de 1, 4, 8 y 24 horas y se almacenaron inmediatamente a -20° C. Se llevó a cabo la homogeneización y precipitación de proteínas con acetonitrilo para plasma y cerebro. El análisis se llevó a cabo mediante espectrometría de masas en tándem usando ionización por electropulverización. Los resultados del experimento se muestran en la FIG. 2 y en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10	
Parámetro 10 mg/Kg PO	
Tmax (Plasma)	8.0 horas
Tmax (Cerebro)	24 horas
AUClast (Plasma)	5031 ng - hr/ml
AUClast (Cerebro)	31920 ng - hr/ml

EJEMPLO H

Actividad anticancerígena in vivo en ratones portadores de tumores HCT116

Se administraron dosificaciones orales de 50 mg/kg o 200 mg/kg a ratones portadores de tumores xenoinjertados HCT116 los días 1, 3, 7, 10 y 13, y se midieron los volúmenes tumorales los días 1, 3, 5, 8, 10, 12 y 15. También se midieron los volúmenes tumorales en el grupo de control, que sólo había recibido vehículo en los mismos puntos temporales. Los resultados, mostrados en la FIG. 3, demuestran un efecto pronunciado sobre el crecimiento tumoral (48% T/C).

En un experimento separado, se trató a ocho ratones con tumores establecidos con el compuesto del Ejemplo 33 y se sacrificaron 24 horas después de la administración de una única dosis. Se extirparon los tumores y se

analizaron mediante transferencia Western para revelar una inducción clara de la fosfo-histona H3, lo que indica un bloqueo de la mitosis.

EJEMPLO I

Estudios de resistencia a los fármacos

El compuesto 4-[[[(7R)-8-ciclopentilo-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)benzamida, conocido por el nombre en código B12536, es un inhibidor de PLK1 que inhibe la actividad catalítica de PLK1 y muestra una potente actividad anticancerígena. El B12536 ha pasado a estudios clínicos en seres humanos con cánceres localmente avanzados o metastásicos (Steegmaier et al., Current Biology, 17, 316-322, 2007).

Las células HCT116 (una línea celular mutante KRAS que expresa G-13D) se trataron con una cantidad cinco veces superior a la mitad de la cantidad máxima de inhibición del crecimiento de B12536 o del compuesto del ejemplo 33. Después de veintidós días, se observó que se formaban colonias resistentes al fármaco con B12536, pero no con el compuesto del ejemplo 33. Al cabo de veintidós días, se observó que se formaban colonias resistentes al fármaco con B12536 pero no con el compuesto del Ejemplo 33. Este resultado sugiere que es menos probable que la inhibición del dominio polo box C-terminal de PLK1, en lugar del dominio catalítico N-terminal, dé como resultado el desarrollo de cepas del cáncer resistentes a los fármacos.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

(i) Formulación en comprimidos

Una composición de comprimidos que contiene un compuesto de la fórmula (3) se prepara mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y comprimiendo para formar un comprimido de manera conocida.

(ii) Formulación en cápsula

Una formulación en cápsula se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de la fórmula (3) con 100 mg de lactosa y llenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opaca estándar.

(iii) Formulación inyectable I

Una composición parenteral para administración por inyección puede prepararse disolviendo un compuesto de la fórmula (3) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contenga un 10% de propilenglicol para obtener una concentración de compuesto activo del 1,5% en peso. A continuación, la solución se esteriliza por filtración, se introduce en una ampolla y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

Una composición parenteral inyectable se prepara disolviendo en agua un compuesto de la fórmula (3) (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), filtrando estérilmente la solución y envasándola en viales o ampollas de 1 ml con cierre hermético.

v) Formulación inyectable III

Una formulación para administración i.v. por inyección o infusión puede prepararse disolviendo el compuesto de fórmula (3) (por ejemplo, en forma de sal) en agua a 20 mg/ml. A continuación, se sella el vial y se esteriliza en autoclave.

vi) Formulación inyectable IV

Una formulación para administración i.v. por inyección o infusión puede prepararse disolviendo el compuesto de fórmula (3) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contenga un tampón (por ejemplo, acetato 0,2 M pH 4,6) a 20 mg/ml. A continuación, se cierra el vial y se esteriliza en autoclave.

(vii) Formulación para inyección subcutánea

Una composición para administración subcutánea se prepara mezclando un compuesto de la fórmula (3) con aceite de maíz de calidad farmacéutica para obtener una concentración de 5 mg/ml. La composición se esteriliza y se introduce en un recipiente adecuado.

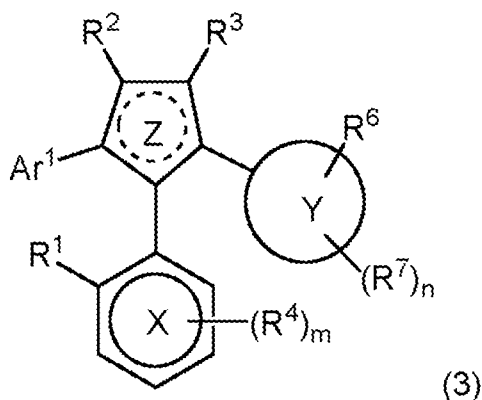
viii) Formulación liofilizada

Las alícuotas del compuesto formulado de fórmula (3) se introducen en viales de 50 ml y se liofilizan. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congelación de un solo paso a (-45° C). La temperatura se eleva a -10° C para el apareamiento, luego se baja a congelación a -45° C., seguido de un secado primario a +25° C durante aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con pasos incrementados si la temperatura a 50° C. La presión durante el secado primario y secundario se fija en 80 militor.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

REIVINDICACIONES

1. un compuesto de fórmula (3):



o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo, en donde

Z es un anillo de pirrol, pirazol o isoxazol;

el anillo X es un anillo de benceno o piridina;

el anillo Y es un anillo de benceno, piridina, tiofeno o furano;

Ar¹ es un anillo de benceno, piridina, tiofeno o furano opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R⁵;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

R¹ es un grupo trifluorometilo;

R² se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarburo C₁₋₄;

R³ se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarburo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona entre:

- flúor;
- cloro;
- bromo;
- hidroxilo;
- ciano;
- carboxilo;
- C(O)O(Hyd¹);
- amino;
- (Hyd²)NH;
- (Hyd²)₂N;
- un grupo hidrocarburo C₁₋₅ en el que 0, 1 o 2 de los carbonos en el grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, el grupo hidrocarburo estando opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor;

Hyd¹ y Hyd² son iguales o diferentes y son grupos hidrocarburo C₁₋₄;

R⁵ se selecciona entre bromo, flúor, cloro, ciano, fenoxi, metilsulfonilo e isopropilo;

Ar² es un grupo fenilo, piridilo o piridona opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno; ciano y un grupo hidrocarburo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

R⁶ es un grupo Q¹-R^a-R^b;

Q¹ está ausente o es un conector de hidrocarburo saturado C₁₋₃;

R^a se selecciona entre O; C(O); C(O)O; CONR^c; N(R^c)CO; N(R^c)CONR^c; NR^c; y SO₂NR^c;

R^b se selecciona entre:

- hidrógeno;
- un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ en donde 0, 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor y un grupo Cyc¹; y
- un grupo Cyc¹

Cyc¹ es un grupo de anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 4-7 miembros que contiene 0, 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados entre N, O y S y que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo; amino; (Hyd²)NH; (Hyd²)₂N; y un grupo hidrocarburo C₁₋₅ en el que 0, 1

o 2 de los carbonos del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, el grupo hidrocarburo estando opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor o por un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomo seleccionados entre N y O;

R^c se selecciona entre hidrógeno y un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₄;

R⁷ se selecciona entre R⁴;

con la salvedad de que cuando n es 2 y ambas apariciones de R⁷ son -OCH₃, R⁶ no es -NH₂ ni -NHCH₃; y siempre que el compuesto sea distinto de:

(i) un compuesto en el que R⁶ sea hidroxilo, metoximetilo o alcoxi C₁₋₈ no sustituido o sustituido con fluoro (por ejemplo, trifluorometoxi);

(ii) un compuesto en el que el anillo Z es un anillo de isoxazol y Ar¹ es un grupo 4-piridilo no sustituido unido a la posición 3 del isoxazol; y R² y R³ están ambos ausentes;

(iii) un compuesto en el que Z es un anillo de isoxazol y R⁴ es un grupo azetidin-4-iloxi.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el anillo Z es un anillo de pirrol.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el anillo X está unido al átomo de nitrógeno del anillo de pirrol.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde:

Q¹ está ausente o es un conector CH₂, CH₂(CH₃) o C(CH₃)₂;

R^a se selecciona entre O; C(O); C(O)O; CONR^c; N(R^c)CO; N(R^c)CONR^c; NR^c; y SO₂NR^c;

R^b se selecciona entre:

- hidrógeno;

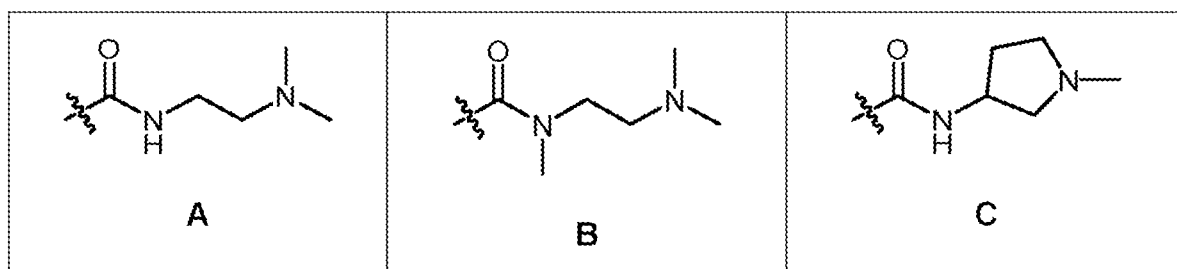
- un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ en donde 0, 1 o 2 de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre N y O, el grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₈ estando opcionalmente sustituido por un sustituyente Cyc¹; y

- un grupo Cyc¹;

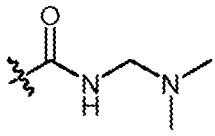
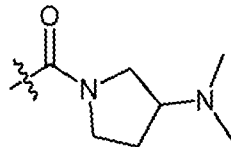
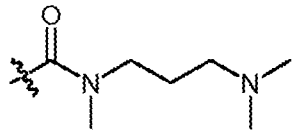
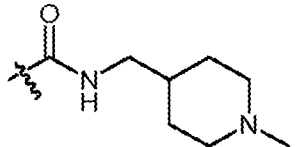
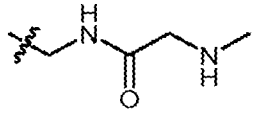
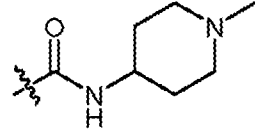
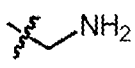
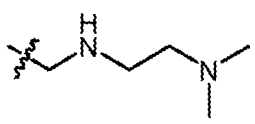
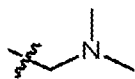
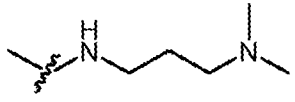
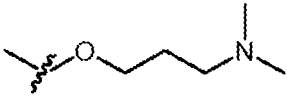
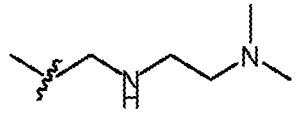
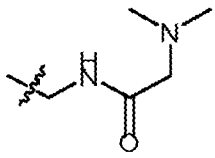
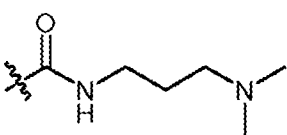
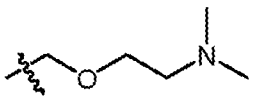
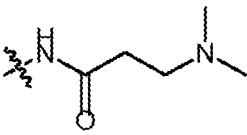
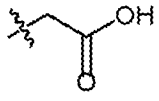
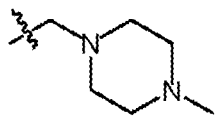
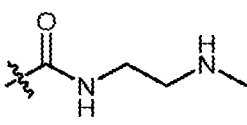
Cyc¹ es un grupo de anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de 5-6 miembros que contiene 0, 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados entre N y O y que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre metilo y (dimetil)amino; y

R^c se selecciona entre hidrógeno y metilo.

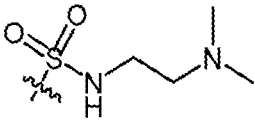
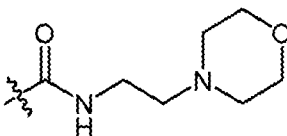
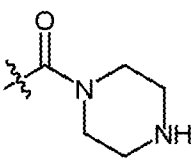
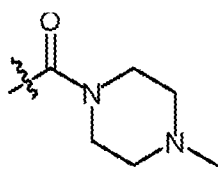
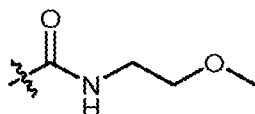
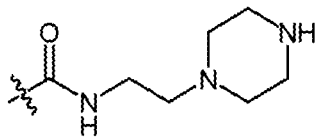
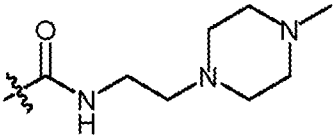
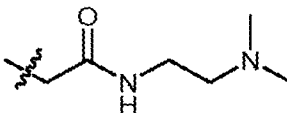
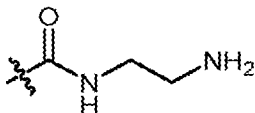
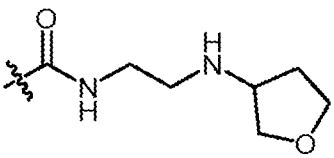
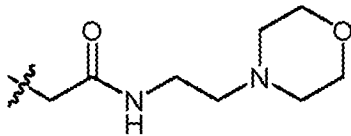
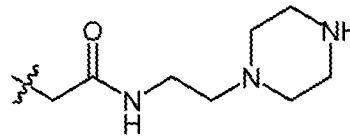
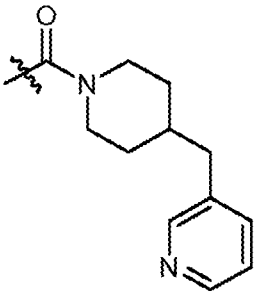
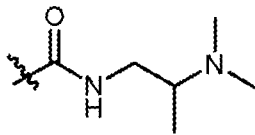
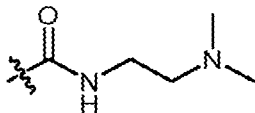
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R⁶ se selecciona entre los grupos A a AM de la tabla siguiente:



(continuación)

5			
10	D	E	F
15			
20	G	H	I
25			
30	J	K	L
35			
40	M	N	O
45			
50	P	Q	R
55			
60	S	T	U
65	CO₂H	-SO₂NH₂	
	V	W	X

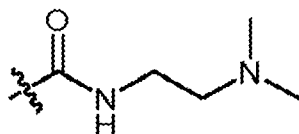
(continuación)

5			
10	Y	Z	AA
15			
20	AB	AC	AD
25			
30	AE	AF	AG
35			
40	AH	AI	AJ
45			
50	AK	AL	AM
55			
60			

65

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R^a es $CONR^c$.

7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R^6 es un grupo:



8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el anillo X es un anillo de benceno.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el anillo Y es un anillo de benceno.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde Ar^1 es un anillo de benceno opcionalmente sustituido, por ejemplo un anillo de benceno monosustituido con un átomo de bromo o cloro.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R^2 y R^3 son ambos hidrógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-[5-(4-clorofenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-il]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en medicina.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de un cáncer, opcionalmente en combinación con otro agente terapéutico (por ejemplo, un agente anticancerígeno) o radioterapia, donde el cáncer se selecciona opcionalmente entre:

- a) un cáncer caracterizado por la expresión anormal de la proteína KRAS;
- b) un cáncer caracterizado por la sobreexpresión de PLK1;
- c) enfermedades malignas hematológicas, como linfomas, leucemias y síndromes mielodisplásicos, incluyendo la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfoblástica aguda (ALL) y los linfomas de células B y T;
- d) gliomas y glioblastomas (que pueden ser, por ejemplo, ependimomas);
- e) tumores embrionarios (por ejemplo, meduloblastoma); y
- f) sarcomas, incluyendo el rhabdomioma y el osteosarcoma.

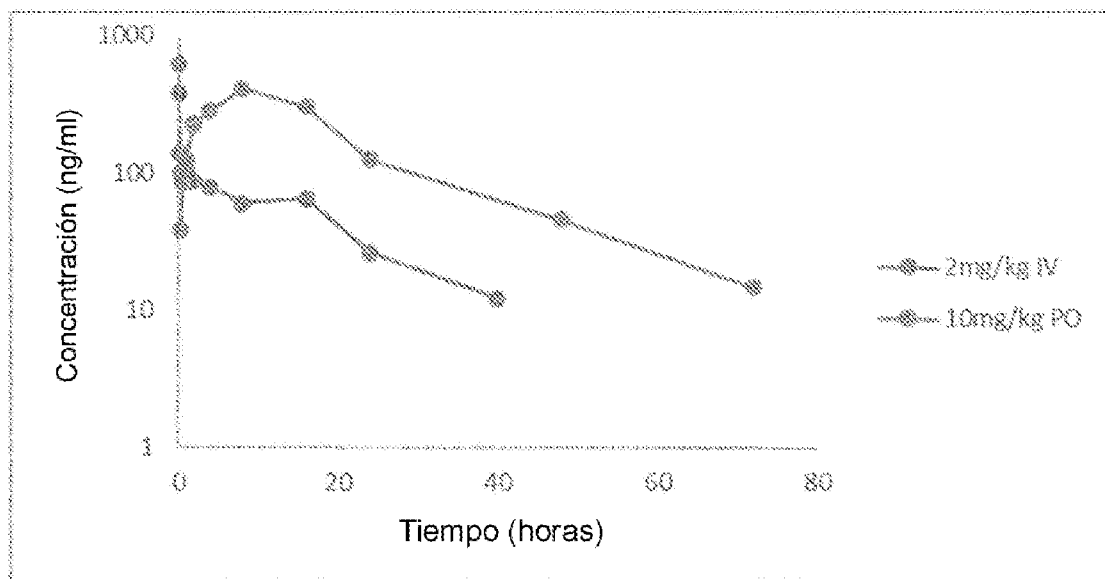


Figura 1

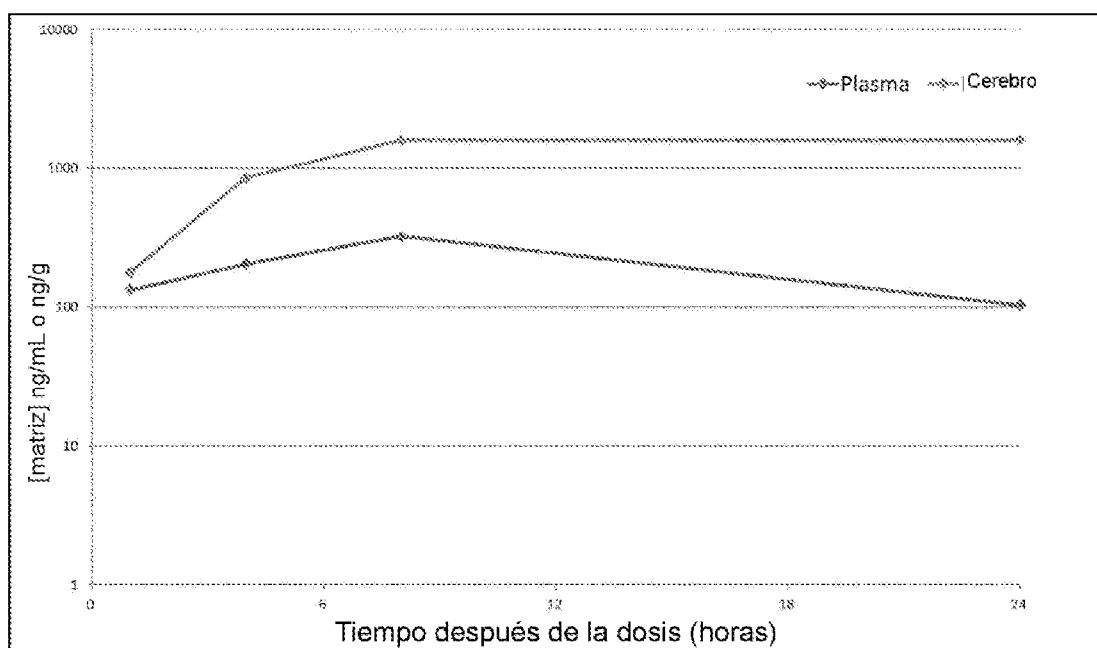


Figura 2

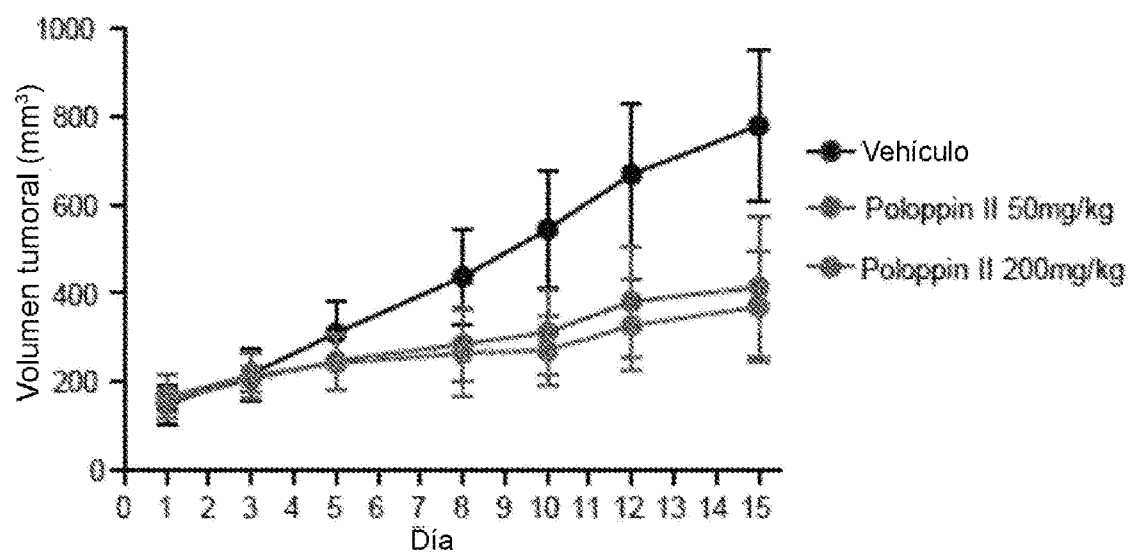


Figura 3