

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 996 878**

51 Int. Cl.:

C07D 403/02 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2018** **PCT/CN2018/092830**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019** **WO19001419**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2018** **E 18824291 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** **EP 3645526**

54 Título: **Nuevos compuestos de quinolinona**

30 Prioridad:

27.06.2017 WO PCT/CN2017/090267

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2025

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.00%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

GUO, HAIBING;
WAN, ZHAO-KUI;
QIN, LUOHENG;
LIU, QIAN y
CHEUNG, WING SHUN

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 996 878 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de quinolinona

5 Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos de quinolinona, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procesos para la preparación de dichos compuestos y al uso de dichos compuestos como inhibidores de FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) y a su uso en el tratamiento de enfermedades, p. ej., cáncer.

10 Antecedentes de la invención

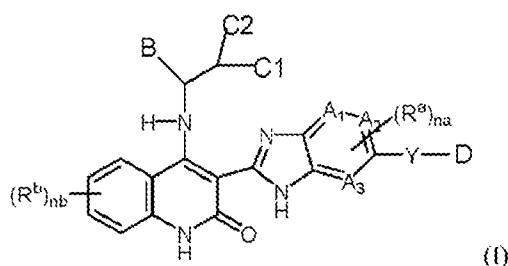
Se ha demostrado que las vías de señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) desempeñan papeles críticos en los procesos que van desde la embriogénesis y la cicatrización de heridas y también han mostrado enlaces fuertes a varias características distintivas del cáncer. Las alteraciones genéticas en los miembros de la familia de FGFR están asociadas con el crecimiento tumoral, la metástasis, la angiogénesis y la supervivencia. Una variedad de inhibidores de FGFR están en ensayos clínicos y han mostrado respuesta clínica en pacientes con aberraciones de FGFR. Sin embargo, se ha informado que las mutaciones que afectan a los aminoácidos en FGFR, por ejemplo, FGFR1, 2 o 3, pueden causar resistencia a inhibidores de FGFR o disminuir la sensibilidad a los inhibidores de FGFR. El desarrollo de mutaciones secundarias del dominio de la quinasa de FGFR tras el tratamiento con inhibidores de FGFR son un mecanismo importante de resistencia adquirida a la inhibición de FGFR. Las mutaciones puntuales de FGFR equivalentes existen también *de novo* en cánceres. Se han informado mutaciones guardián como uno de los mecanismos principales que conducen a la resistencia a los inhibidores de tirosina quinasa. Las mutaciones guardián incluyen FGFR3 V555L/V555M, FGFR1 V561M, FGFR2 V564F/V564I/V564M y FGFR4 V550L. Se han informado mutaciones resistentes a FGFR en ensayos clínicos y sistemas celulares *in vitro*. Por lo tanto, se necesitan nuevos inhibidores de FGFR (segunda generación) para una actividad más duradera en cánceres que albergan alteraciones en la vía de señalización de FGFR para superar la resistencia clínica adquirida a la terapia de inhibidor de FGFR de primera generación. Los inhibidores de FGFR de segunda generación se necesitan para superar la actividad reducida observada para inhibidores de FGFR de primera generación contra FGFR que albergan las mutaciones guardián anteriores y, por lo tanto, mantienen la actividad inhibidora de FGFR.

Se encontró que los compuestos de la invención muestran actividad contra FGFR mutados, en particular contra FGFR que albergan mutaciones guardián o contra FGFR1 mutado o FGFR2 mutado o FGFR3 mutado, en particular contra FGFR3 V555L, FGFR3 V555M, FGFR1 V561M y FGFR2 V564I, particularmente contra FGFR3 V555L y FGFR3 V555M.

Las patentes WO2002/022598, WO2003/087095, WO2004/018419, WO2004/043389, WO2005/046589 describen una serie de derivados de quinolinona.

Descripción de la invención

La invención proporciona compuestos de fórmula (I):



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

A₁, A₂ y A₃ representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

C₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

C₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo o alcoxi C₁₋₄;

o C₁ y C₂ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos;

Y es un enlace directo, -O-, C(=O), NR^y, S(=O)₂, o alquilo C₁₋₄

R^y es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, alcoxi C_{1-6} , carboxilo,

alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-C(=O)-N(alquilo\ C_{1-4})_2$, o un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

na es un número entero igual a 1 o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, alcoxi C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,

$-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-C(=O)-N(alquilo\ C_{1-4})_2$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C_{1-6} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

nb es un número entero igual a 1 o 2;

D es un heterociclilo de 3 o 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c ;

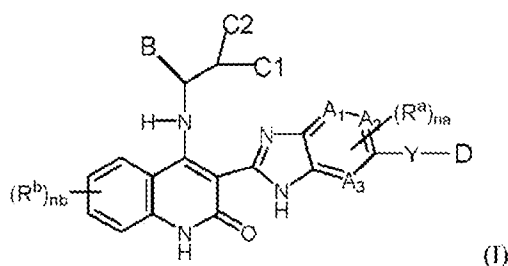
cada R^c es independientemente oxo, halo, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquiloxi C_{1-6} , carboxilo, $HOOC-alquilo\ C_{1-6}$, alquilo C_{1-6} sustituido con $C(=O)-O-alquilo\ C_{1-6}$, alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, ciano, cianoalquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-C(=O)-$, $-SO_2-alquilo\ C_{1-6}$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

B es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R;

cada R es independientemente alquilo C_{1-6} , ciano, halo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , oxo, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(alquilo\ C_{1-4})$, $-SO_2-N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-NH-C(=O)-alquilo\ C_{1-6}$, $-C(=O)-alquilo\ C_{1-6}$, $-C(=O)-alquilo\ C_{1-6}-O-C(=O)-$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

La invención proporciona también compuestos de fórmula (I):



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

A_1 , A_2 y A_3 representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

C_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

C_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} o hidroxilo;

o C_1 y C_2 se toman juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} junto con el átomo de carbono al que están unidos;

Y es un enlace directo, $-O-$, $C(=O)$, NR^y , $S(=O)_2$, o alquilo C_{1-4}

R^y es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

na es un número entero igual a 1 o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

nb es un número entero igual a 1 o 2;

D es un heterociclilo de 3 o 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c; cada R^c es independientemente oxo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-, -SO₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

B es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R;

cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, ciano, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-alqueno C₂₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alqueno C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) según se define en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado o afección de enfermedad mediada por una quinasa de FGFR.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) según se define en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer. En particular, el cáncer es un cáncer mediado por una quinasa de FGFR.

Descripción detallada de la invención

Salvo que el contexto indique lo contrario, las referencias a la fórmula (I) en todas las secciones de esta patente (que incluyen los usos, métodos y otros aspectos de la invención) incluyen referencias a todas las demás subfórmulas (p. ej., (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D), (I-D-a)), subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos según se define en la presente memoria.

El sufijo “C_{x-y}” (donde x e y son números enteros), según se usa en la presente memoria, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo dado. Por lo tanto, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo C₃₋₆ contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi C₁₋₄ contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y así sucesivamente.

El término ‘halo’ o ‘halógeno’, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término ‘alquilo C₁₋₄’ o ‘alquilo C₁₋₆’ según se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 o de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

El término ‘alqueno C₂₋₄’ o ‘alqueno C₂₋₆’ según se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono.

El término ‘alquino C₂₋₄’ o ‘alquino C₂₋₆’ según se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 o de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un triple enlace carbono-carbono.

El término ‘alcoxi C₁₋₄’ o ‘alcoxi C₁₋₆’ según se usa en la presente memoria como grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ en donde alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆ son según se define en la presente memoria. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares.

El término ‘cicloalquilo C₃₋₆’, según se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término ‘hidroxialquilo C₁₋₄’ o ‘hidroxialquilo C₁₋₆’ según se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un alquilo C₁₋₄ o a un grupo alquilo C₁₋₆ según se define en la presente memoria en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo. Los términos ‘hidroxialquilo C₁₋₄’ o ‘hidroxialquilo C₁₋₆’ por lo tanto incluye monohidroxialquilo C₁₋₄, monohidroxialquilo C₁₋₆ y también polihidroxialquilo C₁₋₄ y polihidroxialquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un grupo hidroxilo, por lo que el hidroxialquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más grupos hidroxilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

El término ‘haloalquilo C₁₋₄’ o ‘haloalquilo C₁₋₆’ según se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un alquilo C₁₋₄ o grupo alquilo C₁₋₆ según se define en la presente memoria en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. El término ‘haloalquilo C₁₋₄’ o ‘haloalquilo C₁₋₆’, por lo tanto, incluye monohaloalquilo C₁₋₄, monohaloalquilo C₁₋₆ y también polihaloalquilo C₁₋₄ y polihaloalquilo C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un halógeno, por lo que el haloalquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, fluorometilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

El término ‘haloalcoxi C₁₋₄’ o ‘haloalcoxi C₁₋₆’ según se usa en la presente memoria como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo -O-alquilo C₁₋₄ o un grupo -O-alquilo C₁₋₆ según se define en la presente memoria en donde uno o más de un átomo de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Los términos ‘haloalcoxi C₁₋₄’ o ‘haloalcoxi C₁₋₆’ por lo tanto incluye monohaloalcoxi C₁₋₄, monohaloalcoxi C₁₋₆ y también polihaloalcoxi C₁₋₄ y polihaloalcoxi C₁₋₆. Puede haber uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno reemplazados con un halógeno, por lo que el haloalcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₆ puede tener uno, dos, tres o más halógenos. Los ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetiloxi, difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

El término cianoalquilo C₁₋₄ o cianoalquilo C₁₋₆ según se usa en la presente memoria se refiere a un alquilo C₁₋₄ o grupo alquilo C₁₋₆ según se define en la presente memoria que está sustituido con uno o dos grupos ciano, en particular con un grupo ciano.

El término “heterociclilo” según se usa en la presente memoria, salvo que el contexto indique lo contrario, incluye sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos. Por lo tanto, por ejemplo, el término “heterociclilo” incluye dentro de su alcance sistemas de anillos heterociclilo aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y completamente saturados. En general, salvo que el contexto indique lo contrario, tales sistemas de anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos o en puente y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 miembros del anillo, o 4 a 10 miembros del anillo, o más generalmente de 5 a 10 miembros del anillo. Referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluyen 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, referencia a 3 a 6 miembros del anillo incluyen 3, 4, 5 o 6 átomos en el anillo y referencia a 4 a 6 miembros del anillo incluyen 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de sistemas de anillos heterociclilo monocíclicos son sistemas de anillos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros del anillo, más usualmente 3 a 7, y preferiblemente 4, 5, 6 o 7 miembros del anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros del anillo. Los ejemplos de sistemas de anillos heterociclilo bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 o 12 miembros del anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros del anillo. Los sistemas de anillo de heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado típicamente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en particular contienen hasta 5, hasta 4, hasta 3, hasta 2, o un único heteroátomo. Cuando se hace referencia en la presente memoria a un sistema de anillo heterociclilo, el anillo heterociclilo puede, salvo que el contexto indique lo contrario, estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se describe en la presente memoria.

Los sistemas de anillo de heterociclilo pueden ser sistemas de anillo heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros de anillo, más habitualmente de 5 a 10 miembros de anillo. El término “heteroarilo” se usa en la presente memoria para indicar un sistema de anillo de heterociclilo que tiene carácter aromático. El término “heteroarilo” abarca sistemas de anillos policíclicos (p. ej., bicíclicos) en donde uno o más anillos son no aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el sistema de anillos puede unirse al resto del compuesto por un anillo aromático o por un anillo no aromático.

Los ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros del anillo, y más habitualmente de cinco a diez miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros, o dos anillos fusionados de cinco miembros. El sistema de anillo heteroarilo puede contener hasta aproximadamente cinco heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un único heteroátomo. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina,

o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluidos cualquier grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

5 Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazol, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo. En particular, los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, aunque no de forma limitativa, grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo y triazolilo

10 Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, aunque no de forma limitativa, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

- 15 a) un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- b) un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 20 d) un anillo de pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- e) un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 25 f) un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- g) un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 30 i) un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
- 35 k) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- l) un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- m) un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
- 40 n) un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

45 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluyen, aunque no de forma limitativa, imidazotiazolilo (p. ej., imidazo[2,1-b]tiazol) e imidazoimidazolilo (p. ej., imidazo[1,2-a]imidazol).

50 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, aunque no de forma limitativa a grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, isobenzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo, indazolilo, pirazolopirimidinilo (p. ej., pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidinilo (p. ej., [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), benzodioxolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, imidazopiridinilo y pirazolopiridinilo (p. ej., grupos pirazolo[1,5-a]piridina).

55 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, aunque no de forma limitativa a grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, indazolilo, pirazolopirimidinilo (p. ej., pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidinilo (p. ej., [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina), imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, imidazopiridinilo y pirazolopiridinilo (p. ej., grupos pirazolo[1,5-a]piridina).

60 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, aunque no de forma limitativa a grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo.

65 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, aunque no de forma limitativa grupos quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, cromanilo, isocromanilo, tiocromanilo, benzopirano, benzodioxano, benzoxazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, aunque no de forma limitativa a grupos quinolizínico, quinolinilo, isoquinolinilo, benzopiránilo, benzodioxanilo, benzoxazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

5 Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, aunque no de forma limitativa a grupos quinolizínico, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

10 Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidrotriazolpirazinilo (p. ej., 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo), e indolinilo.

15 Un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Cada anillo puede, además, contener hasta aproximadamente cuatro otros heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, por ejemplo, 1, 2 o 3, más habitualmente hasta 2 nitrógenos, por ejemplo, un solo nitrógeno. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluidos cualquier grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

25 Los ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, aunque no de forma limitativa a piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (p. ej., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo y bencisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizínico, isoindolinilo, purinilo, indazolilo, quinolizínico, benzoxazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

30 Los ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen nitrógeno que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo e indolinilo.

35 El término “grupo no aromático” abarca, salvo que el contexto indique lo contrario, sistemas de anillo insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillo heterocíclico parcialmente saturados y completamente saturados. Los términos “insaturado” y “parcialmente saturado” se refieren a anillos en los que la(s) estructura(s) de anillo contiene átomos que comparten más de un enlace de valencia, es decir, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, p. ej., un enlace C=C, C≡C o N=C. La expresión “completamente saturado” se refiere a los anillos donde no hay enlaces múltiples entre los átomos del anillo. Los grupos heterocíclico saturados incluyen piperidina, morfina, tiomorfina, piperazina. Los grupos heterocíclico parcialmente saturados incluyen pirazolin, por ejemplo, 2-pirazolina y 3-pirazolina.

40 Los ejemplos de grupos heterocíclico no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros del anillo, más normalmente de 5 a 10 miembros del anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y típicamente tienen de 1 a 5 miembros del anillo de heteroátomos (más normalmente 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos), generalmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclico pueden contener, por ejemplo, restos de éter cíclico (p. ej., como en tetrahidrofurano y dioxano), restos tioéter cíclicos (p. ej., como en tetrahidrotiofeno y ditiono), restos de amina cíclica (p. ej., como en pirrolidina) y combinaciones de los mismos (p. ej., tiomorfina).

45 Los ejemplos particulares incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidínico, piranilo (2H-piranilo o 4H-piranilo), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofuranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofeno, dioxanilo, dioxolanilo, tetrahidropirano, imidazolinilo, oxazolinilo, oxazolidínico, oxetanilo, tiazolinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidínico y piperazinilo. En general, los grupos heterocíclico no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínico, morfolinilo y piperazinilo.

50 Los ejemplos particulares incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), piranilo (2H-piranilo o 4H-piranilo), dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofuranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofeno, dioxanilo, tetrahidropirano, imidazolinilo, oxazolinilo, oxazolidínico, 2-pirazolinilo, pirazolidínico y piperazinilo. En general, los grupos heterocíclico no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidinilo, pirrolidinilo, azetidínico, morfolinilo y piperazinilo.

55 En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno, el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno del anillo.

60 Los ejemplos particulares de grupos heterocíclico no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidinilo

(p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), dihidrotiazolilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, pirazolidinilo y piperazinilo.

Los ejemplos particulares de heterociclos saturados monocíclicos de 3 a 6 miembros incluyen sistemas de anillos morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperazinilo, pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirano (p. ej., 4-tetrahidro pirano), ditiario, trioxanilo, tritiano, azinidinilo, oxiranilo, tiiranilo, diazanilo, dioxininilo, oxetanilo, azetidino, tietanilo, dioxetanilo.

Los ejemplos particulares de heterociclos saturados monocíclicos de 3 a 6 miembros incluyen sistemas de anillos morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperidinilo (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperazinilo, pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirano (por ejemplo, 4-tetrahidro pirano), oxiranilo, azetidino.

Los ejemplos particulares de heterociclos saturados monocíclicos de 3 a 6 miembros incluyen sistemas de anillos morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperazinilo, pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), imidazolidinilo, pirazolidinilo, dioxolanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirano (p. ej., 4-tetrahidro pirano).

Los ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos de 3 a 6 miembros incluyen sistemas de anillos morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, dioxanilo, tetrahidropirano (p. ej., 4-tetrahidropirano), ditiario, trioxanilo, tritiano, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, diaziridinilo, dioxarinilo, oxetanilo, azetidino, tietanilo, dioxetanilo, azirino, azetilo, 1,2-ditietilo, pirrolo, furano, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, piridinilo, pirano, tiopirano, pirimidinilo, tiazinilo, oxazinilo y triazinilo.

Los ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos de 3 a 6 miembros incluyen sistemas de anillos morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, dioxanilo, tetrahidropirano (p. ej., 4-tetrahidropirano), oxiranilo, oxetanilo, azetidino, pirrolo, furano, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, piridinilo, pirano, tiopirano, pirimidinilo, tiazinilo, oxazinilo, triazinilo.

Los ejemplos particulares de heterociclos de 3 a 12 miembros incluyen sistemas de anillos morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, dioxanilo, tetrahidropirano (p. ej., 4-tetrahidropirano), ditiario, trioxanilo, tritiano, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, diaziridinilo, dioxarinilo, oxetanilo, azetidino, tietanilo, dioxetanilo, azirino, azetilo, 1,2-ditietilo, pirrolo, furano, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, piridinilo, pirano, tiopirano, pirimidinilo, tiazinilo, oxazinilo, triazinilo, azepano, oxepano, tiepanilo, 1,2-diazepanilo, 1,4-diazepanilo, diazepino, tiazepino, azocanilo, azocinilo, imidazotiazolilo (p. ej., imidazo[2,1-b]tiazolilo), imidazoimidazolilo (p. ej., imidazo[1,2-a]imidazolilo), benzofurano, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, isobenzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiotiazolilo, isobenzofurano, indolilo, isoindolilo, indolizino, indolino, isoindolino, purino, indazolilo, pirazolopirimidinilo (p. ej., pirazolo[1,5-a]pirimidinilo), triazolopirimidinilo (p. ej., [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo), benzodioxolilo, imidazopiridinilo y pirazolopiridinilo (p. ej., pirazolo[1,5-a]piridinilo), quinolino, isoquinolino, cromanilo, tiocromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizino, benzoxazinilo, piridopiridinilo, quinoxalino, quinazolinilo, cinnolino, ftalazino, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahidroisoquinolino, tetrahidroquinolino, dihidrobenzotieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, tetrahidrotriazolopirazinilo (p. ej., 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo), 8-oxa -3-azabicyclo[3.2.1]octano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]-octano, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano.

Los ejemplos particulares de heterociclos de 3 a 12 miembros incluyen sistemas de anillos morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo (p. ej., 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, dioxanilo, tetrahidropirano (p. ej., 4-tetrahidropirano), oxiranilo, oxetanilo, azetidino, pirrolo, furano, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, piridinilo, pirano, tiopirano, pirimidinilo, tiazinilo, oxazinilo, triazinilo, imidazotiazolilo (p. ej., imidazo[2,1-b]tiazolilo), imidazoimidazolilo (p. ej., imidazo[1,2-a]imidazolilo), benzofurano, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, isobenzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiotiazolilo, isobenzofurano, indolilo, isoindolilo, indolizino, indolino, isoindolino, indazolilo, pirazolopirimidinilo (p. ej., pirazolo[1,5-a]pirimidinilo), triazolopirimidinilo (p. ej., [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo), benzodioxolilo, imidazopiridinilo y pirazolopiridinilo (p. ej., pirazolo[1,5-a]piridinilo), quinolino, isoquinolino, benzodioxano, quinolizino, benzoxazinilo, piridopiridinilo,

quinoxalínico, quinazolinico, cinnolínico, ftalazínico, naftiridinico, pteridinico, tetrahidroisoquinolinico, tetrahidroquinolinico, dihidrobenzotienico, dihidrobenzofuranico, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxínico, benzo[1,3]dioxolico, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranico, tetrahidrotriazolopirazinico (p. ej., 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinico).

- 5 Los ejemplos particulares de heterociclos aromáticos de 5 a 6 miembros incluyen, aunque no de forma limitativa, sistemas de anillo pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

- 10 Los anillos heterocíclico y carbocíclico que representan el sustituyente B o D o D₃ incluyen sistemas de anillos puenteados, tal como por ejemplo cicloalcanos puenteados, tal como por ejemplo norbomano (1,4-endo-metileno-ciclohexano), adamantano, oxa-adamantano; anillos de morfolina puenteados tales como, por ejemplo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano; anillos de piperazina puenteados tales como, por ejemplo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano; anillos de piperidina puenteados tales como, por ejemplo, 1,4-etilenpiperidina. Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y puenteados, véase Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4.^a edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.

- 20 El término “carbocíclico” según se usa en la presente memoria, salvo que el contexto indique lo contrario, incluye sistemas anillos de carbono aromáticos y no aromáticos. Por lo tanto, por ejemplo, el término “carbocíclico” incluye dentro de su alcance sistemas de anillos carbocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y completamente saturados. En general, salvo que el contexto indique lo contrario, tales sistemas de anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos o en puente y pueden contener, por ejemplo, 3 a 12 miembros del anillo, o 4 a 10 miembros del anillo, o más generalmente de 5 a 10 miembros del anillo. La referencia a 4 a 7 miembros del anillo incluye 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo y referencia a 4 a 6 miembros del anillo incluyen 4, 5 o 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de sistemas de anillos de carbocíclico monocíclicos son sistemas de anillos que contienen 3, 4, 5, 6, 7 y 8 miembros del anillo, más normalmente 3 a 7, y preferiblemente 4, 5, 6 o 7 miembros del anillo, más preferiblemente 5 o 6 miembros del anillo. Los ejemplos de sistemas de anillos de carbocíclico bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más normalmente 9 o 10 miembros de anillo. Cuando se hace referencia en la presente memoria a un sistema de anillo de carbocíclico, el anillo de carbocíclico puede, salvo que el contexto indique lo contrario, estar opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido) por uno o más sustituyentes como se analiza en la presente memoria.

- 30 Los sistemas de anillos de carbocíclico pueden ser sistemas de anillo de arilo. El término “arilo”, según se usa en la presente memoria, se refiere a grupos aromáticos de carbocíclico y abarca sistemas de anillos policíclicos (p. ej., bicíclicos) en donde uno o más anillos son no aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático. En tales sistemas policíclicos, el sistema de anillos puede unirse al resto del compuesto por un anillo aromático o por un anillo no aromático. El término “arilo” incluye grupos fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo.

- 40 Los ejemplos particulares de carbociclos de 3 a 12 miembros incluyen sistemas de anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, fenilo naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, azuleno, norbornano (1,4-endo-metileno-ciclohexano), adamantano.

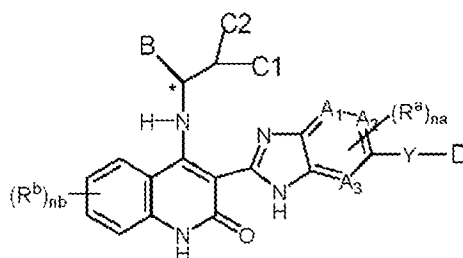
- Líneas (tales como ‘-’ en -(R^a)_{na}) dibujadas en sistemas de anillos indican que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos de anillo adecuados y disponibles.

- 45 En una realización en la que están implicados dos o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden ser iguales o parciales o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes.

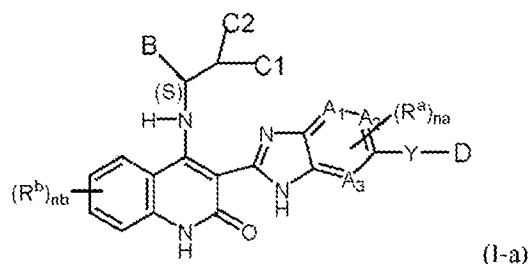
El término “opcional” u “opcionalmente” significa que el evento descrito posterior al mismo puede o no ocurrir. Este término abarca los casos en que el evento puede o no ocurrir.

- 50 Según se usa en la presente memoria, la expresión “uno o más” se refiere a al menos uno, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco o más, siempre que sea posible y dependiendo del contexto.

- 55 En los compuestos de fórmula (I) el átomo de carbono indicado con un “*” en la siguiente fórmula es un centro quiral. La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde dicho centro quiral representa una estereoquímica específica (S o R), en particular compuestos de fórmula (I) en la que dicho centro quiral tiene estereoquímica S.



Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-a)



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

A₁, A₂ y A₃ representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

C₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

C₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o hidroxilo;

o C₁ y C₂ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos;

Y es un enlace directo, -O-, C(=O), NR^y, S(=O)₂, o alquilo C₁₋₄

R^y es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

na es un número entero igual a 1 o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

nb es un número entero igual a 1 o 2;

D es un heterociclilo de 3 o 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c;

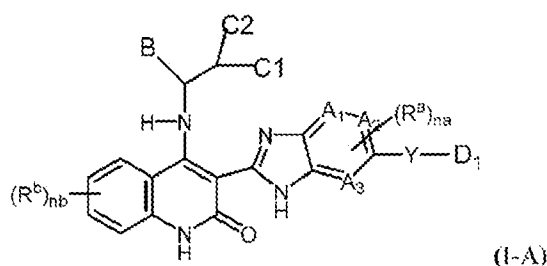
cada R^c es independientemente oxo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-, -SO₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

B es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R;

cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, ciano, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-alquenilo C₂₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A)



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

A₁, A₂ y A₃ representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

C₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

C₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o hidroxilo;

o C₁ y C₂ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos;

Y es un enlace directo, -O-, C(=O), NR^Y, S(=O)₂, o alquilo C₁₋₄

R^Y es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

na es un número entero igual a 1 o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

nb es un número entero igual a 1 o 2;

D₁ es piperazin-1-il, en donde dicho piperazin-1-il se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c;

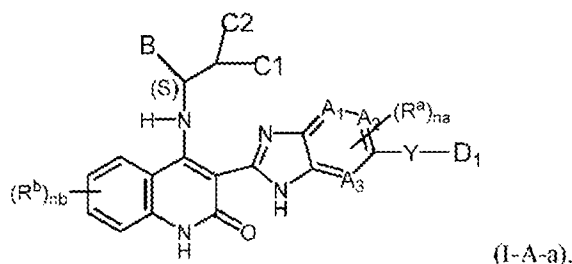
cada R^c es independientemente oxo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-, -SO₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

B es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R;

cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, ciano, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-alqueno C₂₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alqueno C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-A) según se ha definido anteriormente en la presente memoria que tiene un estereocentro S como en la siguiente fórmula (I-A-a):

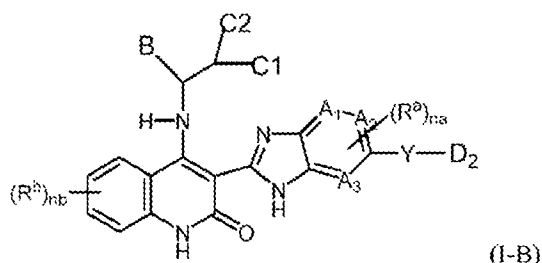


incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

los sustituyentes son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I-A);

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-B)



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

A₁, A₂ y A₃ representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

C₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

C₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o hidroxilo;

o C₁ y C₂ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos;

Y es un enlace directo, -O-, C(=O), NR^y, S(=O)₂, o alquilo C₁₋₄

R^y es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

na es un número entero igual a 1 o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

nb es un número entero igual a 1 o 2;

D₂ es morfolin-1-il, en donde dicho morfolin-1-il se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c;

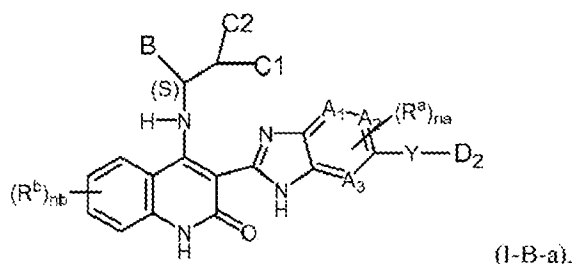
cada R^c es independientemente oxo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo -C(=O)-O-C₁₋₆, alquilo-O-C(=O) C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo-C(=O)- C₁₋₆, alquilo -SO₂-C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

B es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R;

cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, ciano, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂-N (alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-alquenilo C₂₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

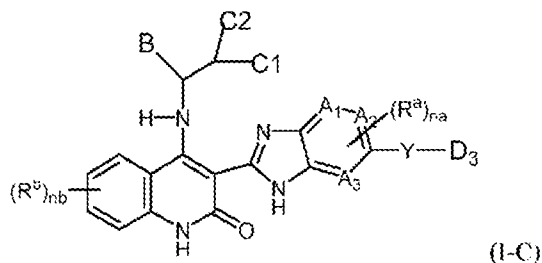
La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-B) según se ha definido anteriormente en la presente memoria que tiene un estereocentro S como en la siguiente fórmula (I-B-a):



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde los sustituyentes son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I-B);

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-C)



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

A₁, A₂ y A₃ representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

C₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

C₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o hidroxilo;

o C₁ y C₂ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos;

Y es un enlace directo, -O-, C(=O), NR^y, S(=O)₂, o alquilo C₁₋₄

R^y es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquilo oxycarbonilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

na es un número entero igual a 1 o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquilo oxycarbonilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -

$C(=O)-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C_{1-6} sustituido con cicloalquilo C_{3-6} o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

5 nb es un número entero igual a 1 o 2;

D_3 es un heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c ;

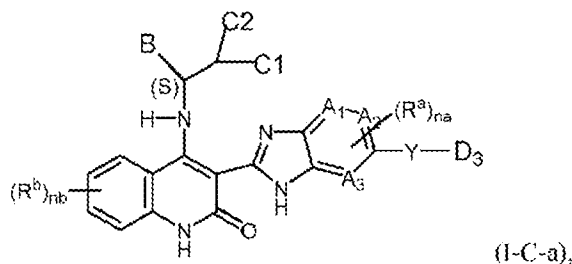
10 cada R^c es independientemente oxo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquiloxi C_{1-6} , carboxilo, $HOOC$ -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con $-C(=O)-O$ -alquilo C_{1-6} , $O-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-C(=O)-$, $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

15 B es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R;

20 cada R es independientemente alquilo C_{1-6} , ciano, halo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , oxo, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-SO_2-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-NH-C(=O)$ -alqueno C_{2-6} , $-C(=O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ -alqueno C_{2-6} , alquilo $C_{1-6}-O-C(=O)-$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

25 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-C) según se ha definido anteriormente en la presente memoria que tiene un estereocentro S como en la siguiente fórmula (I-C-a):

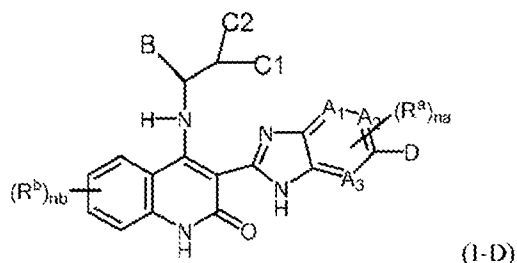


40 incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

los sustituyentes son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I-C);

45 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

La invención proporciona compuestos de fórmula (I-D):



60 incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

A_1 , A_2 y A_3 representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

C_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

65 C_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} o hidroxilo;

o C1 y C2 se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

na es un número entero igual a 1 o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

nb es un número entero igual a 1 o 2;

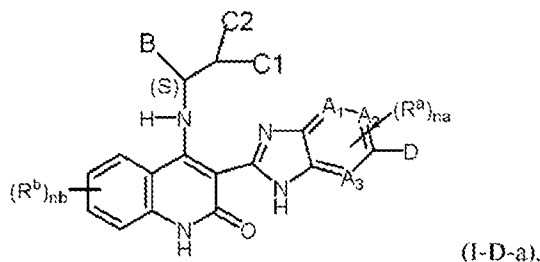
D es un heterociclilo de 3 o 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c; cada R^c es independientemente oxo, alquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-, -SO₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

B es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R;

cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, ciano, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-alqueno C₂₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alqueno C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-D) según se ha definido anteriormente en la presente memoria que tiene un estereocentro S como en la siguiente fórmula (I-D-a):



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

los sustituyentes son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I-D);

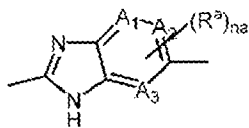
o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

La invención proporciona compuestos de fórmula (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a) como se han definido anteriormente, pero en donde cada R^c es independientemente oxo, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo -C(=O)-O-C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo-C(=O)-C₁₋₆, alquilo -SO₂-C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), A₁, A₂ y A₃ representan un átomo de carbono.

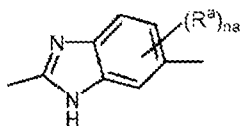
Por lo tanto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a) en donde

5



10 representa

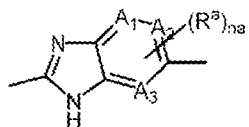
15



En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), uno de A₁, A₂ y A₃ es un átomo de nitrógeno y los sustituyentes A restantes son átomos de carbono.

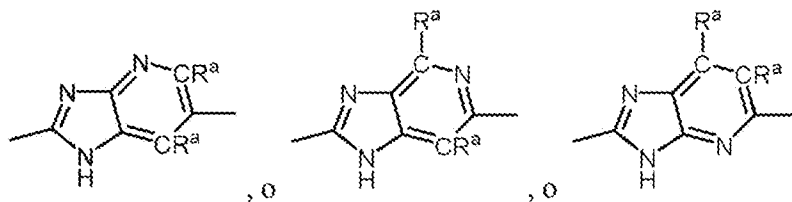
Por lo tanto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a) en donde

25



representa

30



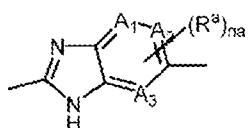
35

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), dos de los sustituyentes A₁, A₂ y A₃ son átomos de nitrógeno y el A restante es un átomo de carbono.

40

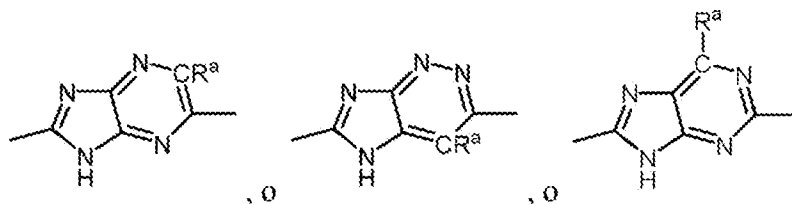
Por lo tanto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a) en donde

45



50 representa

55



60

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C) o (I-C-a), Y es un enlace directo.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C) o (I-C-a), Y es -O-, C(=O), NR^y, S(=O)₂, o alquilo C₁₋₄.

65

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C) o (I-C-a), Y es un enlace directo, C(=O), o NR^y, p. ej., NCH₃.

5 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), C₁ es hidrógeno.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), C₂ es hidrógeno.

10 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), C₁ es hidrógeno y C₂ es alquilo C₁₋₄.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), C₁ es hidrógeno y C₂ es hidroxilo.

15 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), C₁ y C₂ se toman juntos para formar cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos.

20 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a),



25 representa -CH₃.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a),



representa -CH₂C (alquilo C₁₋₄), en particular -CH₂CH₃ o -CH₂CH₂CH₃.

35 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a),



representa -CH(alquilo C₁₋₄)₂, en particular -CH(CH₃)₂.

45 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a),



representa -ciclopropilo.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C) o (I-C-a), R^y es hidrógeno.

55 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C) o (I-C-a), R^y es alquilo C₁₋₄, en particular metilo.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), R^a es hidrógeno.

60 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), un R^a es hidrógeno y el otro R^a es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S.

65

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), na es un número entero igual a 1.

5 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), na es un número entero igual a 1 y el R^a es hidrógeno; alquilo C₁₋₆, en particular alquilo C₁₋₄, p. ej., metilo; haloalquilo C₁₋₆, p. ej., trifluorometilo; o halo, p. ej., flúor.

10 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), R^b es hidrógeno.

15 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), nb es un número entero igual a 1 y R^b es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S.

20 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), nb es un número entero igual a 1 y R^b es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), o -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), nb es un número entero igual a 1 y R^b es hidrógeno o halo, p. ej., cloro o fluoro.

25 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), nb es un número entero igual a 2.

30 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, C₃₋₆, cicloalquilo fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S.

35 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S.

40 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), D, D₁, D₂ o D₃ no se sustituye.

45 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), D, D₁, D₂ o D₃ se sustituye con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes de R_c.

50 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), D, D₁, D₂ o D₃ se sustituye con 2 sustituyentes de R_c.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), D, D₁, D₂ o D₃ se sustituye con 1 o 2 sustituyentes de R_c.

55 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), D, D₁, D₂ o D₃ se sustituye con 1 o 2 sustituyentes de R_c y cada R_c se selecciona independientemente entre oxo; alquilo C₁₋₆, en particular alquilo C₁₋₄, p. ej., metilo; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆, p. ej., trifluorometoxi; HOOC-alquilo C₁₋₆, p. ej., -CH₂-COOH; carboxilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo -C(=O)-O- C₁₋₆, p. ej., -CH₂-C(=O)-O-CH₂-CH₃; alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, p. ej., -C(=O)-O-CH₃.

60 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), D, D₁, D₂ o D₃ se sustituye con 4 sustituyentes de R_c y cada sustituyente R_c representa independientemente alquilo C₁₋₆, en particular alquilo C₁₋₄, p. ej., metilo.

65 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-C), (I-c-a), (I-D) o (I-D-a), D o D₃ es un heterociclilo puenteado, p. ej., 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), D o D3 es un heterociclo puenteado en donde el puente es CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-, en particular -CH₂-CH₂-, como por ejemplo en 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano.

5 En una realización, en los compuestos de fórmula (I-C) o (I-C-a), D₃ es un heterociclilo monocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente 1 a 5 sustituyentes de R^c, con 1 a 4 sustituyentes de R^c, con 1 a 3 sustituyentes de R^c, con 1 o 2 sustituyentes de R^c o con 1 sustituyente de R^c.

10 En una realización, en los compuestos de fórmula (I-C) o (I-C-a), D₃ es un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c, en particular, un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c, con 1 a 4 sustituyentes de R^c, con 1 a 3 sustituyentes de R^c, con 1 o 2 sustituyentes de R^c o con 1 sustituyente de R^c.

15 En una realización, en los compuestos de fórmula (I-C) o (I-C-a), D₃ es un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c, en particular un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c, con 1 a 4 sustituyentes de R^c, con 1 a 3 sustituyentes de R^c, con 1 o 2 sustituyentes de R^c o con 1 sustituyente de R^c, p. ej., pirazol opcionalmente sustituido.

25 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), cada R^c es independientemente oxo, alquilo ₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆i, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-, alquilo -SO₂-C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S.

30 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B es un carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 5, en particular 1 a 4, o 1 a 3, o 1 o 2, o 1 sustituyente de R. En una realización, B no se sustituye.

35 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B es fenilo o un heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho fenilo y heterociclilo se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 5, en particular 1 a 4, o 1 a 3, o 1 o 2, o 1 sustituyente de R. En una realización, B no se sustituye.

40 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B es carbociclilo monocíclico o heterociclilo de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 5, en particular 1 a 4, o 1 a 3, o 1 o 2, 1 sustituyente de R. En una realización, B no se sustituye.

45 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B es carbociclilo o heterociclilo monocíclico no aromático de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 5, en particular 1 a 4, o 1 a 3, o 1 o 2, o 1 sustituyente de R. En una realización, B no se sustituye.

50 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B es un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 4, en particular 1 a 3, o 1 o 2, o 1 sustituyente de R. Por ejemplo, B es piridilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituidos. En una realización, B no se sustituye. En una realización, B se sustituye con 1 sustituyente de R. En una realización, el sustituyente de R se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆.

55 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B es un heterociclilo monocíclico aromático de 5 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3, en particular 1 o 2, o 1 sustituyente de R. Por ejemplo, B es pirazolilo, oxazolilo o tiazolilo opcionalmente sustituido. En una realización, B no se sustituye.

60 En una realización, B se sustituye con 1 sustituyente de R. En una realización, el sustituyente de R se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆.

65 En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B es carbociclilo bicíclico o heterociclilo de 9 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 5, en particular 1 a 4, o 1 a 3, o 1 o 2, o 1 sustituyente de R. En una realización, B no se sustituye.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B es pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3, en particular 1 o 2, o 1 sustituyente de R; en particular, B es pirimidinilo no sustituido.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, ciano, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH (alquilo C₁₋₄), -SO₂-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-alquenilo C₂₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquenilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, ciano, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂-N (alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-alquenilo C₂₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B no se sustituye.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), B se sustituye con 1 a 5 sustituyentes de R, en particular 1 a 4 sustituyentes de R, o 1 a 3 sustituyentes de R, o 1 o 2 sustituyentes de R, o 1 sustituyente de R.

En una realización, en los compuestos de fórmula (I), (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a), uno o más, en particular cuando sea posible todas las condiciones siguientes se aplican:

cada uno de A₁, A₂ y A₃ es un carbono;

C1 es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en particular hidrógeno, metilo o etilo;

C2 es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en particular hidrógeno o metilo;

o C1 y C2 se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos, en particular ciclopropilo;

Y es un enlace directo, C(=O) o NR^y;

R^y es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en particular hidrógeno o metilo;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, p. ej., metilo, haloalquilo C₁₋₆, p. ej., trifluorometilo, o halo, p. ej., fluoro;

n_a es un número entero igual a 1;

cada R^b es independientemente hidrógeno o halo, p. ej., flúor o cloro;

n_b es un número entero igual a 1;

D es un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes de R^c; en particular D es piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano o pirazolilo, en donde dichos sistemas de anillos se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes de R^c;

D es un heterociclilo puenteado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes de R^c, en particular en donde el heterociclilo puenteado no se sustituye;

cada R^c es independientemente oxo, alquilo C₁₋₆, p. ej., metilo o isopropilo, haloalquiloxi C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo- C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₆-C(=O)-O-, o alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-;

B es un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 sustituyente de R; en particular B es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo; cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, p. ej., metilo o isopropilo, alcoxi C₁₋₆, p. ej., metoxi, o cicloalquilo C₃₋₆, p. ej., ciclopropilo.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (I-D) o (I-D-a), en donde una o más, en particular cuando sean posible todas las condiciones siguientes:

cada uno de A₁, A₂ y A₃ es un carbono;

C1 y C2 son hidrógeno; o C1 y C2 son alquilo C₁₋₄, en particular metilo;

R^a es hidrógeno;

n_a es un número entero igual a 1;

R^b es hidrógeno;

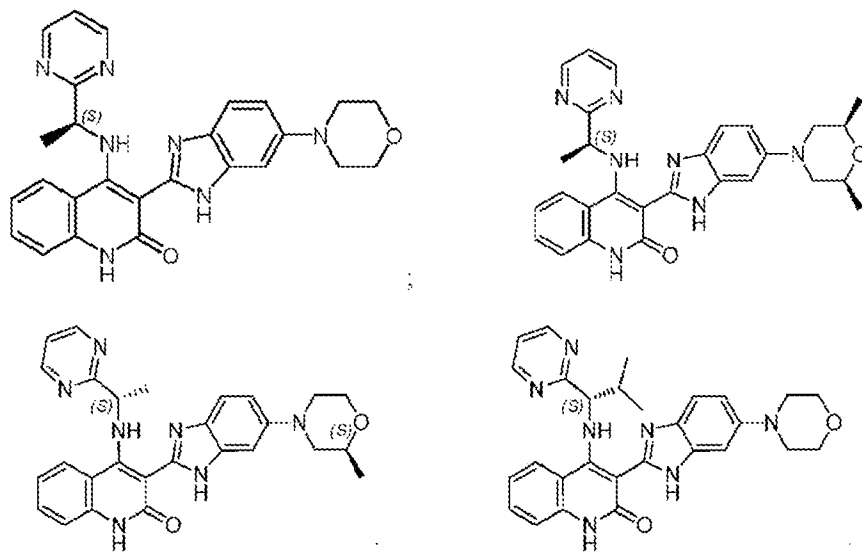
n_b es un número entero igual a 1;

D es un heterociclilo monocíclico saturado de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes de R^c; en particular, D es piperazinilo, morfolinilo o piperidinilo, en donde dichos sistemas de anillos se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes de R^c; más en particular, en donde D es morfolinilo no sustituido; morfolinilo sustituido con alquilo 1 C₁₋₆, p. ej., metilo;

o morfolinilo sustituido con 2 alquilos C₁₋₆, p. ej., sustituido dos veces con metilo;

B es un heterociclilo monocíclico aromático de 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 sustituyente de R; en particular B es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo opcionalmente sustituido con 1 R seleccionado entre alquilo C₁₋₆, p. ej., metilo o isopropilo, alcoxi C₁₋₆, p. ej., metoxi, o cicloalquilo C₃₋₆, p. ej., ciclopropilo; más en particular, B es pirimidinilo no sustituido.

En una realización, el compuesto de la invención se selecciona de



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos de los mismos.

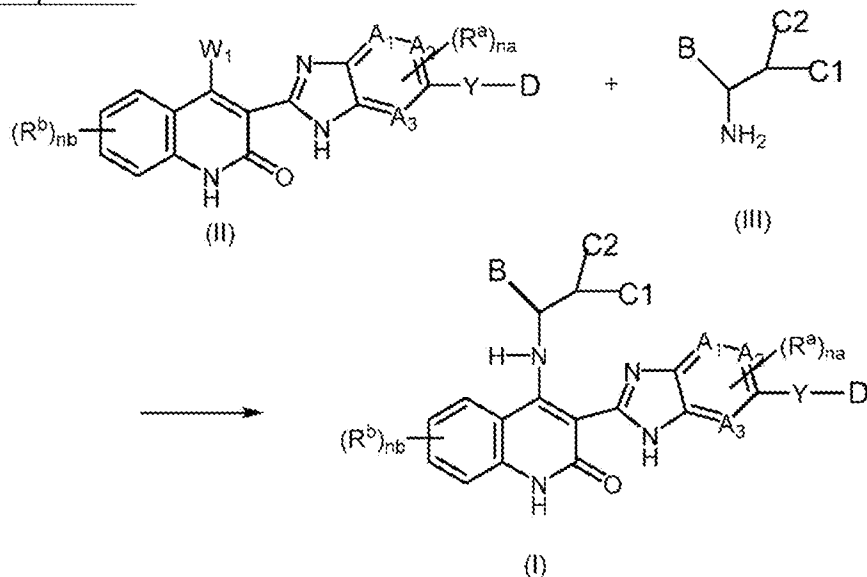
Para evitar dudas, debe entenderse que cada preferencia, realización y ejemplo general y específicos de un sustituyente puede combinarse si es químicamente posible con cada preferencia general y específica, realización y ejemplo para uno o más, preferiblemente, todos los demás sustituyentes según se define en la presente memoria y que todas estas realizaciones están abarcadas por esta solicitud.

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

En esta sección, como en todas las demás secciones de esta solicitud, salvo que el contexto indique lo contrario, las referencias a la Fórmula (I) también incluyen todos los demás subgrupos y ejemplos de los mismos (p. ej., (I-a), (I-A), (I-A-a), (I-B), (I-B-a), (I-C), (I-C-a), (I-D) o (I-D-a)) según se define en la presente memoria.

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el siguiente Esquema 1 de reacción. En el Esquema 1, W₁ representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, p. ej., cloro. Todas las demás variables del Esquema 1 se definen según la presente invención.

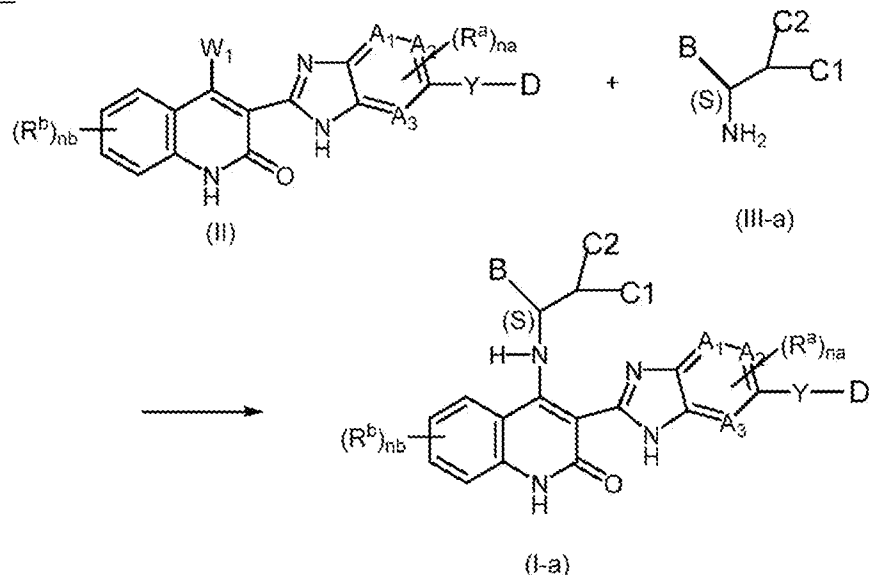
Esquema 1



La reacción del Esquema 1 se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado, como por ejemplo dimetilformamida.

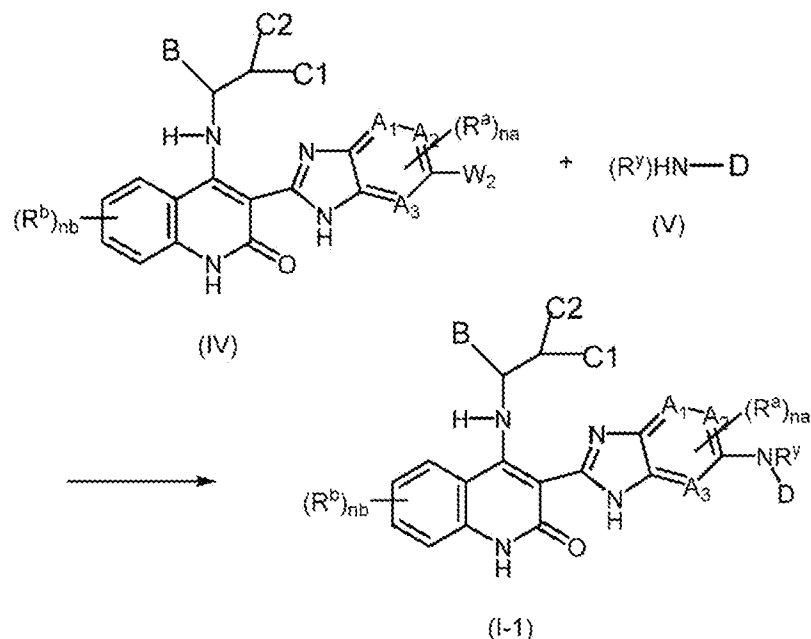
En el Esquema 1, el producto intermedio de fórmula (III) puede ser un estereoisómero específico, p. ej., el enantiómero S, lo que da como resultado un estereoisómero específico, p. ej., el enantiómero S, de fórmula (I), tal como se muestra a continuación en el Esquema 1a para la preparación de compuestos de fórmula (I-a).

Esquema 1a



Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse según el siguiente Esquema 2 de reacción. En el Esquema 2, W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, p. ej., bromo. Todas las demás variables del Esquema 2 se definen según la presente invención.

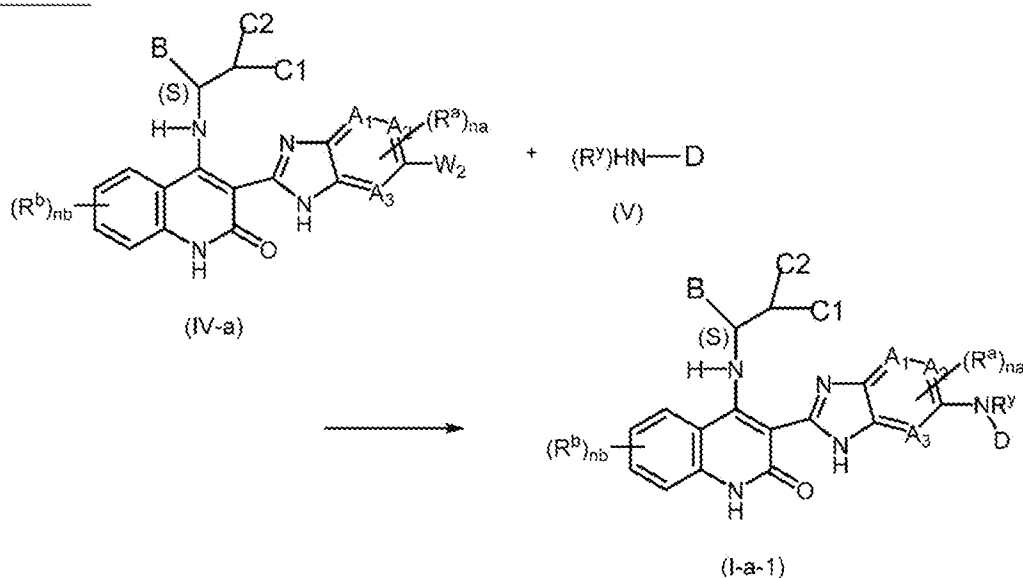
Esquema 2



La reacción del Esquema 2 se lleva a cabo en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, un catalizador de paladio, p. ej., $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, davefos (2-diciclohexilfosfino-2'-(N, N-dimetilamino)bifenilo), una base adecuada, tal como, por ejemplo, LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio), y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

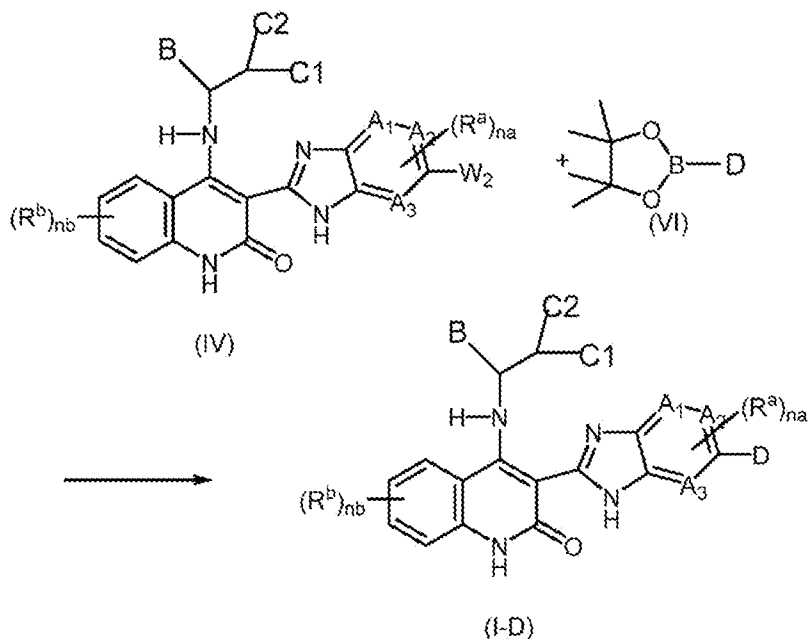
En el Esquema 2, el producto intermedio de fórmula (IV) puede ser un estereoisómero específico, p. ej., el enantiómero S, lo que da como resultado un estereoisómero específico, p. ej., el enantiómero S, de fórmula (I), tal como se muestra a continuación en el Esquema 2a para la preparación de compuestos de fórmula (I-a).

Esquema 2a



Los compuestos de fórmula (I) en donde Y representa un enlace directo, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-D), también se pueden preparar según el siguiente Esquema 3 de reacción. En el Esquema 3, W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, p. ej., bromo. Todas las demás variables del Esquema 3 se definen según la presente invención.

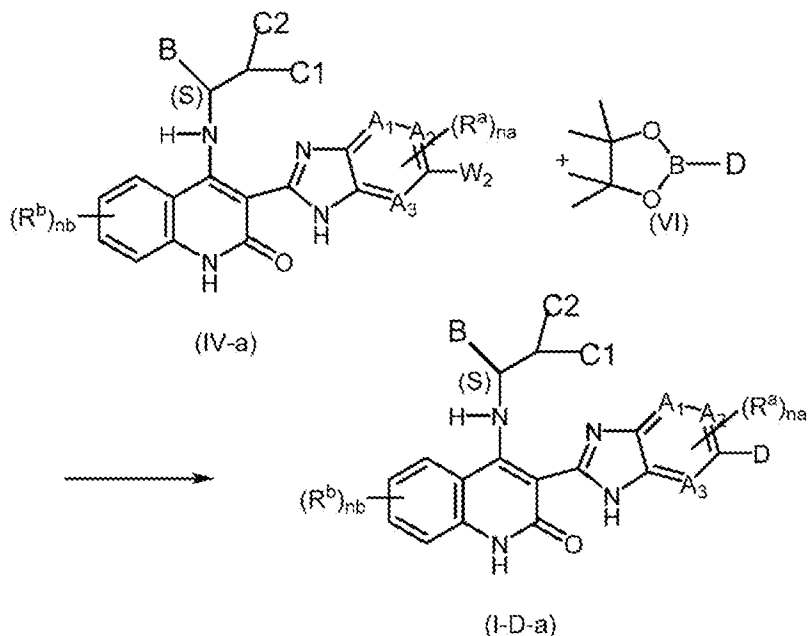
Esquema 3



La reacción del Esquema 3 se realiza en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, un catalizador de paladio, p. ej., $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, PCy_3 (triciclohexilfosfina), una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_3PO_4 (fosfato tripotásico), y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano y agua.

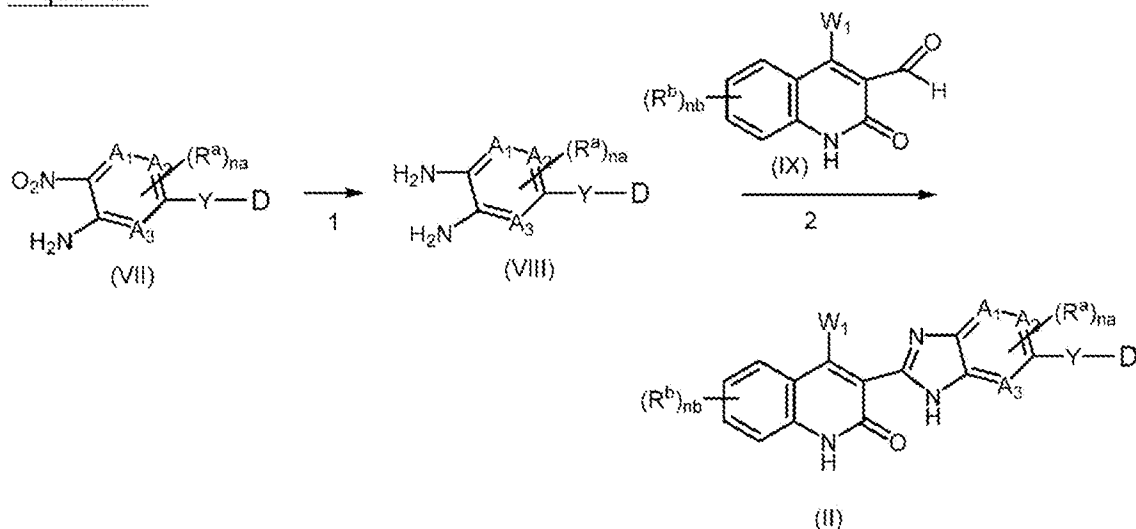
En el Esquema 3, el producto intermedio de fórmula (IV) puede ser un estereoisómero específico, p. ej., el enantiómero S, lo que da como resultado un estereoisómero específico, p. ej., el enantiómero S, de fórmula (I), tal como se muestra a continuación en el Esquema 3a para la preparación de compuestos de fórmula (I-a).

Esquema 3a



Los productos intermedios de fórmula (II-b) se pueden preparar según el siguiente Esquema 4 de reacción. En el Esquema 1, W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, p. ej., cloro. Todas las demás variables del esquema 4 se definen según la presente invención.

Esquema 4



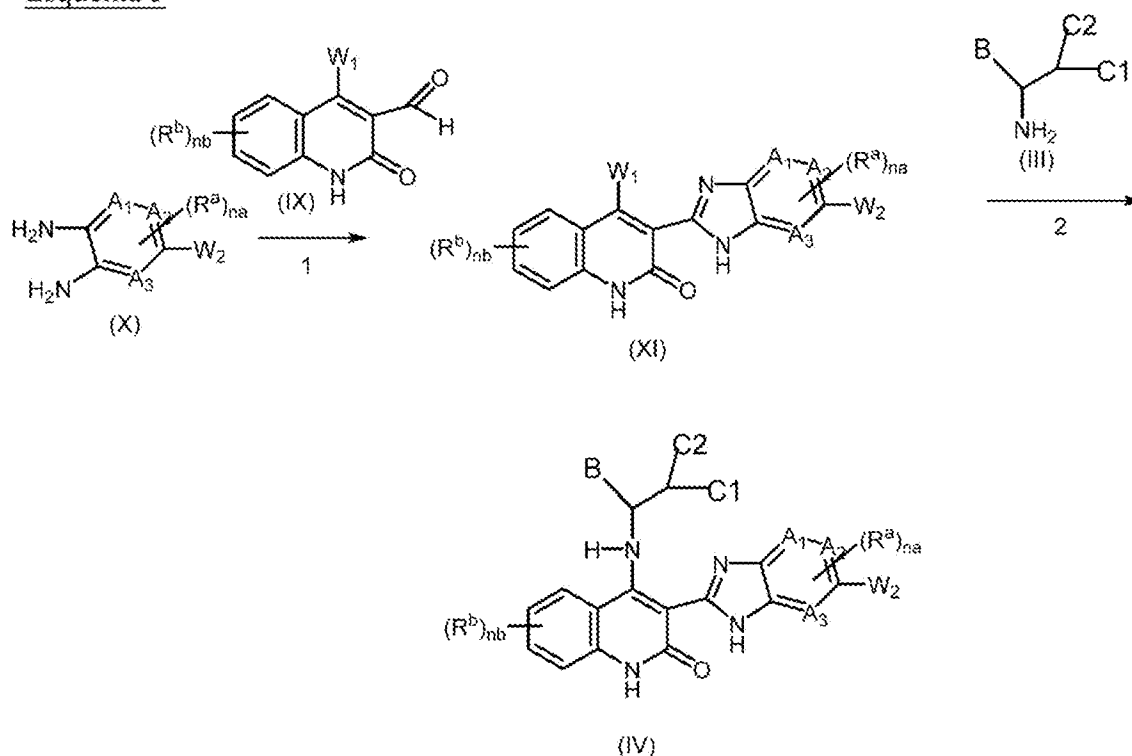
En el Esquema 4, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, H_2 , un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., metanol o etanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, temperatura ambiente.

2: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, ej. etanol, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, $80^\circ C$.

Los productos intermedios de fórmula (IV-b) se pueden preparar según el siguiente Esquema 5 de reacción. En el Esquema 5, W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, p. ej., cloro, y W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, p. ej., bromo. Todas las demás variables del Esquema 5 se definen según la presente invención.

Esquema 5



En el Esquema 5, se aplican las siguientes condiciones de reacción:

1: en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, metóxido de sodio, a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 70 °C;

- 5 2: en presencia de una base adecuada, como por ejemplo NaHCO₃, un disolvente adecuado, como por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura adecuada, como por ejemplo 80 °C.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse entre sí a través de reacciones conocidas por la técnica o transformaciones de grupo funcional.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en donde R_c representa alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo -C(=O)-O-C₁₋₆, o alquilo C₁₋₆-O-C(=O), pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en donde R_c representa HOOC-C₁₋₆ alquilo o carboxilo en presencia de hidróxido de litio, y en presencia de un disolvente adecuado, como por ejemplo tetrahidrofurano o un alcohol, p. ej., metanol.

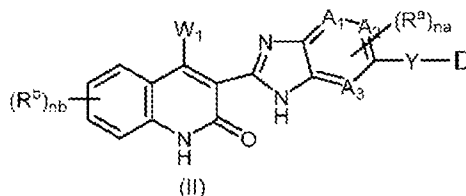
Los compuestos de la invención según se prepararon en los procesos descritos en la presente memoria se pueden sintetizar en forma de mezclas de enantiómeros, en particular mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) que contienen un átomo de nitrógeno básico pueden convertirse en las formas salinas diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de esta mediante el uso de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I), y las sales de adición farmacéuticamente aceptables y solvatos de las mismas, implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral, por ejemplo, mediante cromatografía de fluidos supercríticos. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los productos intermedios. La necesidad de dicha protección varía dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-PG) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). El experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de una protección de este tipo. Para consultar una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4.^a ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

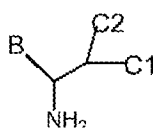
En todas estas preparaciones, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías generalmente conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía.

Un aspecto adicional de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según se define en la presente memoria, proceso que comprende:

- (i) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (II)

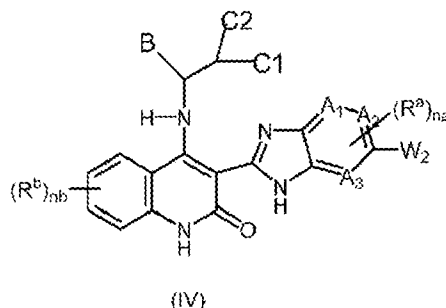


en donde W₁ representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro, con un producto intermedio de fórmula (III)



en presencia de una base adecuada, como por ejemplo N,N-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado, como por ejemplo dimetilformamida; o

(ii) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV)

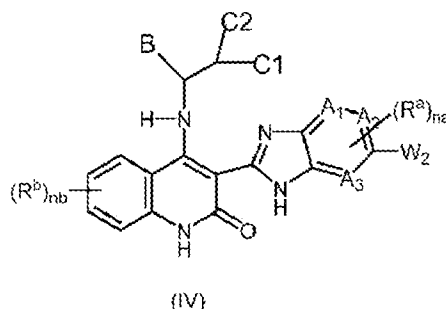


en donde W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, p. ej., bromo, con un producto intermedio de fórmula (V)

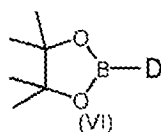


en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, un catalizador de paladio, p. ej., $Pd_2(dba)_3$, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, davefos (2-diciclohexilfosfino-2'-(N, N-dimetilamino) bifenilo), una base adecuada, tal como, por ejemplo, LiHMDS (bis(trimetilsilil) amida de litio), y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano; o

(iii) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV)



en donde W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halo, p. ej., cloro, con un producto intermedio de fórmula (VI)



en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, un catalizador de paladio, p. ej., $Pd_2(dba)_3$, un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, PCy_3 (triciclohexilfosfina), una base adecuada, tal como, por ejemplo, K_3PO_4 (fosfato tripotásico), y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano y agua;

en donde las variables son según se define en la presente memoria; y opcionalmente después de eso convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I).

Sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos

En esta sección, al igual que en todas las demás secciones de esta solicitud, salvo que el contexto indique lo contrario, las referencias a la Fórmula (I) incluyen referencias a todos los demás subgrupos, preferencias, realizaciones y ejemplos de la misma según se define en la presente memoria.

Salvo que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros e isótopos, por ejemplo, preferiblemente, las sales o isómeros o solvatos de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácido o, en ciertos casos, sales

de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen las formas de sal de los compuestos.

+Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge y col. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que a continuación 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.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto de carácter ácido o básico mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Encuadernación cartoné, 388 páginas, Agosto de 2002. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los compuestos de la invención pueden existir como mono o disales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

Las sales de adición de ácido pueden formarse con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, alginico, ascórbico (p. ej., L-ascórbico), L-aspártico, benzenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanforado, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (p. ej., D-glucurónico), glutámico (p. ej., L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (p. ej., (+)-L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (p. ej., naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidrox-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, pirúvico, salicílico, 4-aminosalicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, toluenosulfónico (p. ej., *p*-toluenosulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Un grupo particular de sales consiste en sales formadas a partir de ácido acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, benzenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico. Otro grupo de sales de adición de ácido incluye sales formadas a partir de los ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metanosulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartárico.

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p. ej., -COOH puede ser -COO⁻), entonces una sal puede formarse con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa a iones de metal alcalino tales como Na⁺ y K⁺, cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺ y otros cationes tales como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa a ion amonio (es decir, NH₄⁺) y iones amonio sustituidos (p. ej., NH₃R⁺NH₂R₂⁺, NHR₃⁺NR₄⁺).

Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N (CH₃)₄⁺.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante según métodos bien conocidos por el experto. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de fórmula (I).

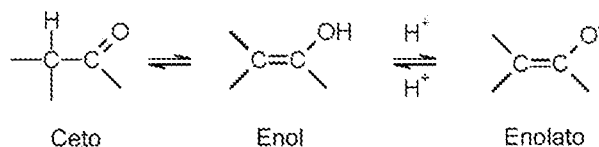
Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Según se usa en la presente memoria, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, así como sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen compuestos de la invención en combinación con agua (hidrato), isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina y similares. Los compuestos de la invención pueden ejercer sus efectos biológicos mientras están en solución.

Los solvatos pueden ser importantes para los procesos para la preparación de una sustancia (p. ej., en relación con su purificación, el almacenamiento de la sustancia (p. ej., su estabilidad) y la facilidad de manipulación de la sustancia y, con

frecuencia, se forman como parte de las fases de aislamiento o purificación de una síntesis química. Un experto en la materia puede determinar por medio de técnicas convencionales y de uso prolongado si se ha formado un hidrato u otro solvato mediante las condiciones de aislamiento o las condiciones de purificación utilizadas para preparar un compuesto dado. Los ejemplos de dichas técnicas incluyen análisis termogravimétrico (ATG), calorimetría diferencial de barrido (CDB), cristalografía de rayos X (por ejemplo, cristalografía de rayos X monocristalina o difracción de rayos X de polvo) y RMN en estado sólido (RMN-ES, también conocida como RMN de giro de ángulo mágico RMN o RMN-GAM). Dichas técnicas son una parte tan importante del conjunto de herramientas analíticas convencionales del químico experto como la RMN, IR, HPLC y EM. Como alternativa, el experto en la materia puede formar deliberadamente un solvato usando condiciones de cristalización que incluyen una cantidad del disolvente necesaria para el solvato particular. Posteriormente, los métodos convencionales descritos anteriormente pueden usarse para establecer si se han formado solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas (cristalinas) o amorfas y estas formas como tales están destinadas a incluirse en el alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en varias formas isoméricas geométricas diferentes y formas tautoméricas y las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, donde un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y solo una se describe o muestra específicamente, no obstante, todas las demás están incluidas por fórmula (I). Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, formas de ceto-, enol- y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imin/enamina, amida/imino alcohol, amidina/endiaminas, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol y nitro/acii-nitro.

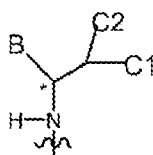


Tales formas en la medida en que pueden existir, se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Se deduce que un solo compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen todas las formas isoméricas ópticas de las mismas (p. ej., enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales o mezclas (p. ej., mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, salvo que el contexto requiera lo contrario. Cuando un compuesto de fórmula (I) tiene más de un centro quiral, y un centro quiral se indica como que tiene una configuración absoluta, tal como en compuestos de fórmula (I-a), (I-A-a), (I-B-a), (I-C-a) o (I-D-a), el otro centro o centros quirales incluyen todas las formas isoméricas ópticas, ya sea como isómeros ópticos individuales, o mezclas (p. ej., mezclas racémicas) de dos o más isómeros ópticos, salvo que el contexto requiera lo contrario. Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y - dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada plana, 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* por Jerry March, 4.ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog (1966) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 385-415. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta no se conoce pueden designarse por (+) o (-), dependiendo de la dirección en la que giran la luz polarizada plana.

Los isómeros ópticos pueden separarse mediante una serie de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía en un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por el experto en la técnica. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como (+)-ácido tartárico, (-)-ácido piroglutámico, (-)-ácido di-toluoil-L-tartárico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico y (-)-camforsulfónico, que separan los diastereoisómeros por cristalización preferencial, y a continuación disocian las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

Cuando los compuestos de fórmula (I) existen como dos o más formas isoméricas, una forma isomérica, por ejemplo, un enantiómero en un par de enantiómeros, puede exhibir ventajas sobre la otra forma isomérica, por ejemplo, sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable usar como un agente terapéutico solo uno de un par de enantiómeros, o solo uno de una pluralidad de diastereoisómeros. Se encontró que los compuestos en los que el centro quiral indicado con * en la estructura siguiente



tiene la configuración S, presenta una mayor actividad biológica que la configuración R correspondiente. Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero está sustancialmente libre, es decir, asociado con menos del 50 %, preferiblemente menos del 20 %, más preferiblemente menos del 10 %, aún más preferiblemente menos del 5 %, en particular menos del 2 %, y lo más preferiblemente menos del 1 % que los otros estereoisómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, (S), significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (R); cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de la Fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

Según se usa en la presente memoria, cualquier fórmula química con enlaces mostrados únicamente como líneas sólidas y no como enlaces sólidos en cuña o en cuña biselada, o que no se indica lo contrario que tenga una configuración particular (p. ej., R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada posible estereoisómero, o mezcla de dos o más estereoisómeros.

Los términos “estereoisómeros” o la expresión “formas estereoquímicamente isoméricas” indicados anteriormente o en lo sucesivo en la presente memoria se utilizan indistintamente.

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

Los atropisómeros (o atropoisómeros) son estereoisómeros que tienen una configuración espacial particular, lo que resulta de una rotación restringida alrededor de un enlace único, debido al gran impedimento estérico. Todas las formas atropisoméricas de los compuestos de fórmula (I) están incluidas en el alcance de la presente invención.

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

El significado de todos esos términos, es decir, enantiómeros, atropisómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos son conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos con una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento, ya sea producidos de forma natural o producidos sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). Asimismo, 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 . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, los compuestos no contienen isótopos radiactivos. Tales compuestos se prefieren para uso terapéutico. Sin embargo, en otra realización el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^2H , ^3H , ^{11}C y ^{18}F . Más preferiblemente, el isótopo radiactivo es ^2H .

En particular, se pretende que los compuestos deuterados se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Farmacología

Proteína tirosina quinasas (PTK)

Los compuestos de la invención descritos en la presente memoria inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina quinasas y, por lo tanto, los compuestos serán útiles en el tratamiento o profilaxis, en particular el tratamiento, de estados patológicos o afecciones mediadas por esas tirosina quinasas, en particular FGFR.

FGFR

La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de los receptores de proteína tirosina quinasa (PTK) regula una amplia gama de funciones fisiológicas que incluyen mitogénesis, cicatrización de heridas, diferenciación celular y angiogénesis y desarrollo. Tanto el crecimiento celular normal como maligno, así como la proliferación, se ven afectados por cambios en la concentración local de FGF, moléculas de señalización extracelular que actúan como factores autocrinos así como paracrin. La señalización autocrina de FGF puede ser particularmente importante en la progresión de cánceres dependientes de hormonas esteroides a un estado independiente de hormonas. Los FGF y sus receptores se expresan a niveles aumentados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, un número de oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores de factor de crecimiento, y existe un

potencial para la activación aberrante de la señalización dependiente de FGF en cáncer pancreático humano (Knights y col., *Pharmacology and Therapeutics* 2010 125:1 (105-117); Korc M. y col. *Current Cancer Drug Targets* 2009 9:5 (639-651)).

Los dos miembros prototípicos son el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF o FGF1) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, se han identificado al menos veinte miembros de la familia de FGF distintos. La respuesta celular a los FGF se transmite a través de cuatro tipos de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) de la proteína transmembrana de alta afinidad numerados del 1 al 4 (FGFR1 a FGFR4).

La interrupción de la vía de FGFR1 debe afectar la proliferación de células tumorales ya que esta quinasa se activa en muchos tipos de tumores además de las células endoteliales proliferantes. La sobreexpresión y activación de FGFR1 en la vasculatura asociada a tumores ha sugerido un papel de estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

Un estudio reciente ha mostrado un vínculo entre la expresión de FGFR1 y la tumorigenicidad en carcinomas lobulares clásicos (CLC, por sus siglas en inglés). CLC representan el 10-15 % de todos los cánceres de mama y, en general, carecen de la expresión de p53 y Her2 al tiempo que conservan la expresión del receptor de estrógenos. Se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en ~50 % de casos de CLC y esto se demostró que estaba unido con una expresión aumentada de FGFR1. Estudios preliminares con ARNip dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización. El rhabdomyosarcoma (RMS, por sus siglas en inglés) es el sarcoma de tejido blando pediátrico más común probablemente debido a la proliferación y diferenciación anormales durante la miogénesis esquelética. FGFR1 se sobreexpresa en tumores de rhabdomyosarcoma primario y se asocia con hipometilación de una isla de CpG de 5' y expresión anormal de los genes AKT1, NOG y BMP4.

El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos tiene una alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como los ligandos del factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos también propaga los potentes efectos osteogénicos de los FGF durante el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos. Se demostró que las mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, lo que conduce a alteraciones funcionales complejas, induce una osificación anormal de las suturas craneales (cranosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización de FGFR en la formación de hueso intramembrano. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por osificación prematura de la sutura craneal, la mayoría de los casos están asociados con mutaciones puntuales que generan ganancia de función en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. Además, la selección de mutaciones en pacientes con cranosinostosis sindrómica indica que un número de mutaciones de *FGFR2* representan formas graves del síndrome de Pfeiffer. Las mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R en FGFR2.

Varias anomalías graves en el desarrollo esquelético humano, incluyendo los síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beis-Stevenson cutis gyrata, y Pfeiffer están asociados con la aparición de mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. La mayoría de, si no todos, los casos del Síndrome de Pfeiffer (PS) también son causados por la mutación *de novo* del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, y recientemente se demostró que las mutaciones en el gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos rompen una de las reglas cardinales que rigen la especificidad del ligando. Es decir, dos formas de corte y empalme mutantes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de unirse y activarse por ligandos atípicos de FGF. Esta pérdida de especificidad del ligando conduce a una señalización aberrante y sugiere que los fenotipos graves de estos síndromes de enfermedad resultan de la activación ectópica dependiente del ligando del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos.

Las aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales, dan como resultado receptores FGFR3 expresados ectópicamente o desregulados, constitutivamente activos. Tales anomalías están vinculadas a un subconjunto de mielomas múltiples y en vejiga, hepatocelular, carcinoma oral de células escamosas y carcinomas cervicales. Por consiguiente, los inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, carcinomas de vejiga y cervicales. FGFR3 también se sobreexpresa en cáncer de vejiga, en particular cáncer de vejiga invasivo. FGFR3 se activa frecuentemente por mutación en carcinoma urotelial (UC). El aumento de la expresión se asoció con la mutación (85 % de los tumores mutantes mostró una expresión de alto nivel) pero también el 42 % de los tumores sin mutación detectable mostraron sobreexpresión, incluidos muchos tumores musculares invasivos.

La sobreexpresión de FGFR4 se ha relacionado con un mal pronóstico tanto en los carcinomas de próstata como de tiroides. Además, un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) se asocia con una mayor incidencia de cánceres de pulmón, mama, colon, hígado (HCC) y próstata. Además, también se ha encontrado que una forma truncada de FGFR4 (incluido el dominio quinasa) está presente en el 40 % de los tumores hipofisarios pero no está presente en el tejido normal. Se ha observado sobreexpresión de FGFR4 en tumores de hígado, colon y pulmón. FGFR4 se ha implicado en el cáncer colorrectal y hepático donde la expresión de su ligando FGF19 es frecuentemente elevada.

Las afecciones fibróticas son un problema médico importante que resulta de la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, incluyendo cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de cicatrización de heridas. Los mecanismos de

fibrosis patológica no se comprenden completamente, pero se cree que resultan de las acciones de diversas citocinas (incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta. (TGF β) involucrado en la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de la matriz extracelular (incluyendo colágeno y fibronectina). Esto da como resultado una alteración de la estructura y función del tejido y la patología posterior.

Varios estudios preclínicos han demostrado la regulación positiva de factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de fibrosis pulmonar. Se ha informado que TGF β 1 y PDGF están implicados en el proceso fibrogénico y el trabajo publicado adicional sugiere la elevación de FGF y el consiguiente aumento en la proliferación de fibroblastos, puede ser en respuesta a TGF β 1 elevado. El beneficio terapéutico potencial de fijar como objetivo el mecanismo fibrótico en condiciones tales como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es sugerido por el efecto clínico informado del agente antifibrótico pirfenidona. La fibrosis pulmonar idiopática (también denominada alveolitis fibrogénica crigénica) es una afección progresiva que implica cicatrices del pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones se reemplazan por tejido fibrótico, que se vuelve más grueso, provocando una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno al torrente sanguíneo. Los síntomas de la afección incluyen dificultad para respirar, tos seca crónica, fatiga, dolor torácico y pérdida de apetito, lo que resulta en una rápida pérdida de peso. La condición es extremadamente grave con aproximadamente un 50 % de mortalidad después de 5 años.

Como tal, los compuestos que inhiben FGFR serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir apoptosis en tumores, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular, los tumores con mutantes activadores de tirosina quinasas receptoras o la regulación positiva de tirosina quinasas receptoras pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes activadores de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas discutidas en la presente memoria también pueden encontrar tratamiento con inhibidores de RTK particularmente beneficiosos.

Como se indicó anteriormente, una variedad de inhibidores de FGFR están en ensayos clínicos y han mostrado respuesta clínica en pacientes con aberraciones de FGFR. Sin embargo, se ha informado que las mutaciones que afectan a los aminoácidos en FGFR, por ejemplo, FGFR1, 2 o 3, pueden causar resistencia a inhibidores de FGFR o disminuir la sensibilidad a los inhibidores de FGFR. El desarrollo de mutaciones secundarias del dominio de la quinasa de FGFR tras el tratamiento con inhibidores de FGFR son un mecanismo importante de resistencia adquirida a la inhibición de FGFR. Las mutaciones puntuales de FGFR equivalentes existen también *de novo* en cánceres. Se han informado mutaciones guardián como uno de los mecanismos principales que conducen a la resistencia a los inhibidores de tirosina quinasa. Las mutaciones guardián incluyen FGFR3 V555L/V555M, FGFR1 V561M, FGFR2 V564F/V564I/V564M y FGFR4 V550L. Se han informado mutaciones resistentes a FGFR en ensayos clínicos y sistemas celulares *in vitro*. Por lo tanto, se necesitan nuevos inhibidores de FGFR (segunda generación) para superar la resistencia clínica adquirida a la terapia de inhibidor de FGFR de primera generación y para mantener la actividad inhibidora de FGFR contra las mutaciones de FGFR activadoras primarias al mismo tiempo.

Se encontró que los compuestos de la invención muestran actividad contra FGFR de tipo silvestre, en particular FGFR1, 2, 3 o 4, más en particular FGFR3, pero también contra FGFR mutados, en particular contra FGFR que albergan mutaciones guardián o contra FGFR1 mutado o FGFR2 mutado o FGFR3 mutado, en particular contra FGFR3 V555L, FGFR3 V555M, FGFR1 V561M y FGFR2 V564I, particularmente contra FGFR3 V555L y FGFR3 V555M.

Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, tienen actividad inhibidora o moduladora del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y serán útiles para prevenir o tratar, en particular tratar estados patológicos o afecciones descritas en la presente memoria. Además, los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, serán útiles para prevenir o tratar, en particular tratar enfermedades o afecciones mediadas por las quinasas. Las referencias a la prevención o profilaxis o tratamiento de un estado o afección de enfermedad tal como cáncer incluyen dentro de su alcance aliviar o reducir la incidencia del cáncer.

Según se usa en la presente memoria, el término “modulación”, como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios fisiológicos que afectan un aumento o disminución en la actividad de la proteína quinasa relevante. En el último caso, la modulación puede describirse como “inhibición”. La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede estar mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, que incluye, por ejemplo, al nivel de expresión génica (que incluye, por ejemplo, la transcripción, traducción y/o modificación postraduccional), al nivel de expresión de genes que codifican elementos reguladores que actúan directa o indirectamente sobre los niveles de actividad de quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar expresión o subexpresión excesiva o insuficiente de una quinasa, que incluye la amplificación génica (es decir, múltiples copias de genes) y/o aumento o disminución de la expresión por un efecto transcripcional, así como también la hiper (o hipo)actividad y (des)activación de la(s) proteína(s) quinasa(s) (incluida la (des)activación) por mutación(es). Los términos “modulado”, “modulador” y “modular” deben interpretarse en consecuencia.

Según se usa en la presente memoria, el término “mediado”, como se usa, p. ej., junto con una quinasa como se describe en la presente memoria (y se aplica, por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, afecciones, terapias, tratamientos o intervenciones) se pretende que funcione de manera limitante para que los diversos procesos, enfermedades, estados, afecciones, tratamientos e intervenciones a las que se aplica el término son aquellos en los que la quinasa juega un papel biológico. En los casos en que el término se aplica a un estado o afección de enfermedad, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas del estado o afección de enfermedad (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad de la quinasa (y en particular los niveles aberrantes de la actividad de la quinasa, por ejemplo, la sobreexpresión de quinasas) no necesita necesariamente ser la causa proximal del estado de la enfermedad: más bien, se contempla que las enfermedades, estados o afecciones mediadas por la quinasa incluyen aquellas que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión solo está parcialmente involucrada. En los casos en que el término se aplica al tratamiento, profilaxis o intervención, el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, profilaxis o resultado de la intervención. Por lo tanto, una patología o afección mediada por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier fármaco o tratamiento específico del cáncer.

Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia del cáncer.

Más particularmente, los compuestos de las fórmulas (I) y subgrupos de los mismos son inhibidores de FGFR. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, y en particular contra FGFR1, 2 y 3. Más en particular, los compuestos de la presente invención muestran actividad contra FGFR de tipo silvestre y/o contra FGFR mutados, en particular FGFR con mutaciones puntuales, más en particular contra mutaciones guardián. Las mutaciones guardián incluyen FGFR3 V555L/V555M, FGFR1 V561M, FGFR2 V564F/V564I/V564M y FGFR4 V550L. En particular, los compuestos de la presente invención muestran actividad contra FGFR1, FGFR2 y FGFR3 mutados de guardián, más en particular contra FGFR3 V555L, FGFR3 V555M, FGFR1 V561M y FGFR2 V564I, en particular contra FGFR3 V555L y FGFR3 V555M.

El diagnóstico de tumores con mutaciones podría realizarse mediante el uso de técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe en la presente memoria como RT-PCR y FISH.

Ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, aunque no de forma limitativa a, un carcinoma, por ejemplo, un carcinoma de vejiga, mama, colon (p. ej., carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, urotelial, útero, epidermis, hígado, pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas (p. ej., adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas)), esófago, cabeza y cuello, vesícula biliar, ovario, páncreas (p. ej., carcinoma de páncreas exocrino), cáncer de estómago, gastrointestinal (también conocido como gástrico) (p. ej., tumores del estroma gastrointestinal), cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata o piel (p. ej., carcinoma de células escamosas o dermatofibrosarcoma protuberante); cáncer pituitario, un tumor hematopoyético del linaje linfoide, por ejemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B (p. ej., linfoma difuso de células B grandes), linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas o linfoma de Burkitt; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo, leucemias, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trastorno mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular tiroideo; cáncer hepatocelular, un tumor de origen mesenquimatoso (p. ej., sarcoma de Ewing), por ejemplo, fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentaria; queratoacantoma; cáncer folicular tiroideo; o sarcoma de Kaposi. En particular, cáncer de pulmón escamoso, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioblastoma, astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer gástrico, cáncer hepatocelular, cáncer de cuello uterino, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer urotelial, cáncer de colon, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula pituitaria, colangiocarcinoma.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, aunque no de forma limitativa a, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer urotelial metastásico, cáncer urotelial quirúrgicamente no resecable, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma del pulmón, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, sarcoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de esófago, carcinoma de células escamosas del esófago, adenocarcinoma del esófago, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede deberse al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. En este sentido, las referencias al mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible al bortezomib o mieloma múltiple refractario. De manera similar, las referencias a leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imatinib y leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica también se conoce como leucemia mielóide crónica, leucemia

granulocítica crónica o LMC. Asimismo, la leucemia mielógena aguda, también se denomina leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o LMA.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación celular anormal ya sea premaligno o estable tales como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en las que se producen células en exceso. Están relacionadas con, y pueden evolucionar en, síndrome mielodisplásico. Enfermedades mieloproliferativas incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Otro trastorno hematológico es el síndrome hipereosinofílico. Las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen las derivadas de células destructoras naturales.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal. El cáncer gastrointestinal se refiere a afecciones malignas del tracto gastrointestinal, que incluyen el esófago, estómago, hígado, sistema biliar, páncreas, intestinos y ano.

Por lo tanto, en las composiciones farmacéuticas, los usos o métodos de esta invención para tratar una enfermedad o afección que comprende el crecimiento celular anormal, la enfermedad o afección que comprende crecimiento celular anormal en una realización es un cáncer.

Los subconjuntos particulares de cánceres incluyen cánceres de mieloma múltiple, vejiga, cuello uterino, próstata, tiroides, pulmón, mama y colon.

Un subconjunto adicional de cánceres incluye mieloma múltiple, vejiga, hepatocelular, carcinoma oral de células escamosas y carcinomas cervicales.

Los compuestos de la invención, que tienen FGFR tal como la actividad inhibidora de FGFR1, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención del cáncer de mama en particular carcinomas lobulares clásicos (CLC) y cáncer de pulmón con amplificación de FGFR1 o mutaciones de FGFR1.

Como los compuestos de la invención tienen actividad de FGFR4, también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o pituitaria, o serán útiles en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de hígado (HCC) o cáncer de pulmón.

En particular, los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR son útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer de endometrio, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal y carcinoma oral de células escamosas.

Los subconjuntos adicionales del cáncer son mieloma múltiple, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y carcinomas de tiroides.

En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con t (4;14) translocación o sobreexpresión de FGFR3), cáncer de próstata (carcinomas de próstata resistentes a hormonas), cáncer de endometrio (en particular tumores endometriales con mutaciones activadoras en FGFR2) y cáncer de mama (en particular cáncer de mama lobular).

En particular, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del colangiocarcinoma, en particular colangiocarcinoma con translocaciones y mutaciones de FGFR, o amplificaciones de FGF19.

En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (carcinoma lobular clásico).

Como los compuestos tienen actividad contra FGFR3, serán útiles en el tratamiento de mieloma múltiple y cáncer de vejiga.

En particular, los compuestos tienen actividad contra tumores con translocación de FGFR3-TACC3, en particular tumores de vejiga o cerebro con translocación de FGFR3-TACC3.

En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento frecuente (4;14) mieloma múltiple positivo con translocación.

En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento del sarcoma. En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer de pulmón, por ejemplo, carcinoma de células escamosas.

Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de cánceres de endometrio, ovario, gástrico, hepatocelular, uterino, cuello uterino y colorrectal. FGFR2 también se sobreexpresa en el cáncer epitelial de ovario, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser específicamente útiles en el tratamiento de cáncer de ovario tal como cáncer de ovario epitelial.

En una realización, los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer de pulmón, en particular NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas), carcinoma de células escamosas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata.

- 5 Los cánceres pueden ser cánceres que son sensibles a la inhibición de uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, por ejemplo, uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 o FGFR3.

Si un cáncer particular es o no uno que es sensible a la inhibición de la señalización de FGFR puede determinarse por medio de un ensayo de crecimiento celular como se expone a continuación o mediante un método como se establece en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o prevención de cánceres de un tipo asociado o caracterizado por la presencia de niveles elevados de FGFR.

- 15 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras afecciones que resultan de trastornos en la proliferación tales como diabetes mellitus tipo II o no dependiente de insulina, enfermedades autoinmunitarias, traumatismo craneal, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

20 Un subgrupo de estados de enfermedad y afecciones en los que los compuestos de la invención pueden ser útiles consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y cicatrización de heridas.

También se sabe que FGFR desempeña un papel en la apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y, por lo tanto, los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas del cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad a la eccema, asma, EPOC, rinitis y enfermedad del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, hipertrofia cardíaca, reestenosis, aterosclerósida; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinosis pigmentaria, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesión isquémica asociada a infartos de miocardio, lesión por accidente cerebrovascular y reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor de cáncer.

Además, las mutaciones de FGFR2 están asociadas con varias anormalidades graves en el desarrollo esquelético humano y, por lo tanto, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de anomalías en el desarrollo esquelético humano, incluyendo una osificación anormal de suturas craneales (cranosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata y síndrome de Pfeiffer.

El compuesto de la invención, que tiene FGFR tal como la actividad inhibidora de FGFR2 o FGFR3, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención de las enfermedades esqueléticas. Las enfermedades esqueléticas particulares son la acondroplasia o el danismo cuatrófico (también conocido como displasia tanatófórica).

El compuesto de la invención, que tiene FGFR tal como la actividad inhibidora de FGFR1, FGFR2 o FGFR3, puede ser particularmente útil en el tratamiento o prevención en patologías en las que la fibrosis progresiva es un síntoma. Las afecciones fibróticas en las que los compuestos de las invenciones pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades que exhiben una deposición anormal o excesiva de tejido fibroso, por ejemplo, en cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como también el proceso natural de cicatrización de heridas. En particular, los compuestos de las invenciones también pueden ser útiles en el tratamiento de la fibrosis pulmonar en particular en fibrosis pulmonar idiopática.

La sobreexpresión y activación de FGFR y VEGFR en la vasculatura asociada a tumores también ha sugerido un papel para los compuestos de la invención para prevenir y/o interrumpir el inicio de la angiogénesis tumoral. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, metástasis, leucemia tales como CLL, enfermedades oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad en particular, la forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías proliferativas isquémicas tales como retinopatía del prematuro (ROP) y retinopatía diabética, artritis reumatoide y hemangioma.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de FGFR1-4, en particular FGFR3 mutado, tal como, por ejemplo, FGFR3 V555L y FGFR3 V555M, puede medirse usando los ensayos establecidos en los ejemplos siguientes y el nivel de actividad exhibido por un compuesto dado puede definirse en términos del valor de IC₅₀. Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC₅₀ inferior a 1 μM, más preferiblemente inferior a 0,1 μM, inferior a 0,01 μM o inferior a 0,001 μM.

La invención proporciona compuestos que tienen actividad inhibidora o moduladora de FGFR, y que pueden ser útiles para prevenir o tratar estados patológicos o afecciones mediadas por quinasas de FGFR.

- 5 En una realización, se proporciona un compuesto según se define en la presente memoria para su uso en terapia, para su uso como medicamento. En otra realización, se proporciona un compuesto según se define en la presente memoria para su uso en la profilaxis o el tratamiento, en particular en el tratamiento, de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa de FGFR.
- 10 Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser útiles para aliviar o reducir la incidencia del cáncer. Por lo tanto, en otra realización, se proporciona un compuesto según se define en la presente memoria para su uso en la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer. En una realización, el compuesto según se define en la presente memoria es para su uso en la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer dependiente de FGFR. En una realización, el compuesto según se define en la presente memoria es para su uso en la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, del cáncer mediado por las quinasas de FGFR.
- 15

En consecuencia, la descripción proporciona, entre otros:

- 20 - Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para la profilaxis o el tratamiento de un estado o afección de enfermedad mediada por una quinasa de FGFR.
- Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para la profilaxis o el tratamiento de un estado o afección de enfermedad como se describe en la presente memoria.
- 25 - Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.
- Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para aliviar o reducir la incidencia de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa de FGFR.
- 30 - Un compuesto inhibidor de quinasa de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para inhibir una quinasa de FGFR, que comprende poner en contacto la quinasa con el compuesto inhibidor de quinasa de la Fórmula (I) según se define en la presente memoria.
- Un compuesto de fórmula (I), según se define en la presente memoria para usarse como un modulador de un proceso celular (por ejemplo, división celular) inhibiendo la actividad de una quinasa FGFR.
- 35 - Un compuesto de fórmula (I) tal como se define en esta memoria para uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer, en particular el tratamiento del cáncer.
- 40 - Un compuesto de fórmula (I), según se define en la presente memoria para usarse como modulador (p. ej., inhibidor) de FGFR.
- Uso de un compuesto de fórmula (I), según se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento, de un estado de enfermedad o afección mediada por una quinasa de FGFR, teniendo el compuesto la fórmula (I), según se define en la presente memoria.
- 45 - Uso de un compuesto de fórmula (I), según se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad tal como se describe en esta memoria.
- 50 - Uso de un compuesto de fórmula (I), según se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento, en particular el tratamiento del cáncer.
- Uso de un compuesto de fórmula (I), según se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para modular (p. ej., inhibir) la actividad de FGFR.
- 55 - Uso de un compuesto de fórmula (I), según se define en la presente memoria en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo, división celular) inhibiendo la actividad de una quinasa FGFR.
- Uso de un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación positiva de una quinasa FGFR (p. ej., FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- 60 - Uso de un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por la regulación positiva de una FGFR quinasa (p. ej., FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).
- 65

- Uso de un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una aberración genética de la FGFR3 quinasa.

5 - Uso de un compuesto de fórmula (I), según se define en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente a quien se le ha diagnosticado como formar parte de una subpoblación que posee una aberración genética de la quinasa FGFR3.

10 - Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación positiva de una quinasa de FGFR (p. ej., FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

15 - Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o afección caracterizada por la regulación positiva de una quinasa de FGFR (p. ej., FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

20 - Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para la profilaxis o el tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) cáncer en un paciente que padece o se sospecha que padece cáncer; que comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para determinar si el paciente posee una aberración genética del gen de FGFR3; y (ii) donde el paciente posee dicha variante, a continuación, administrar al paciente el compuesto de la Fórmula (I) según se define en la presente memoria que tiene actividad inhibidora de quinasa de FGFR3.

25 - Un compuesto de la fórmula (I), según se define en la presente memoria para la profilaxis o el tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) un estado o afección de enfermedad caracterizada por la regulación positiva de una quinasa de FGFR (p. ej., FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); que comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación positiva de una quinasa FGFR (p. ej., FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) donde la prueba de diagnóstico es indicativa de la regulación positiva de una quinasa FGFR, a continuación, administrar al paciente el compuesto de la Fórmula (I) según se define en la presente memoria que tiene actividad inhibidora de la quinasa de FGFR.

30 En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas FGFR es una enfermedad relacionada con la oncología (p. ej., cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas de FGFR es una enfermedad no relacionada con la oncología (p. ej., cualquier enfermedad descrita en la presente memoria que excluye el cáncer). En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas de FGFR es una afección descrita en la presente memoria. En una realización, la enfermedad mediada por las quinasas de FGFR es una afección esquelética descrita en la presente memoria. Las anomalías particulares en el desarrollo esquelético humano incluyen una osificación anormal de suturas craneales (cranosinostosis), síndrome de Apert (AP), síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrata, síndrome de Pfeiffer, acondroplasia y enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

40 Quinasas mutadas

45 Como se indicó anteriormente, las mutaciones de quinasa resistentes a fármacos pueden surgir en poblaciones de pacientes tratadas con inhibidores de quinasa. Estos ocurren, en parte, en las regiones de la proteína que se unen o interactúan con el inhibidor particular usado en la terapia. Tales mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para unirse e inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o son importantes para soportar la unión de dicho inhibidor a la diana. Un inhibidor que se une a una quinasa diana sin requerir la interacción con el residuo de aminoácido mutado no se verá afectado por la mutación y permanecerá un inhibidor eficaz de la enzima.

50 Un estudio en muestras de pacientes con cáncer gástrico mostró la presencia de dos mutaciones en FGFR2, Ser167Pro en el exón IIIa y una mutación del sitio de corte y empalme 940-2A-G en el exón IIIc. Estas mutaciones son idénticas a las mutaciones activadoras de la línea germinal que causan síndromes de cranosinosis y se observaron en el 13 % de los tejidos de cáncer gástrico primario estudiados. Además, se observaron mutaciones activadoras en FGFR3 en el 5 % de las muestras de pacientes ensayadas y la sobreexpresión de FGFR se ha correlacionado con un mal pronóstico en este grupo de pacientes.

60 Además, existen translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que se han observado en FGFR que dan lugar a estados biológicos de ganancia de función, sobreexpresados o constitutivamente activos.

Por lo tanto, los compuestos de la invención encontrarían una aplicación particular en relación con cánceres que expresan una diana molecular mutada tal como FGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse mediante el uso de técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe en la presente memoria como RT-PCR y FISH.

65 Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de unión de ATP de FGFR resultarían en resistencia a inhibidores. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a

mutaciones previamente informadas encontradas en Abl (T315) y EGFR (T766) que se ha demostrado que confiere resistencia a inhibidores selectivos. Los datos de ensayo para FGFR1 V561M mostraron que esta mutación confirió resistencia a un inhibidor de tirosina quinasa en comparación con la del tipo silvestre. Otras mutaciones que se han encontrado son las mutaciones guardián FGFR3 V555L/V555M, FGFR1 V561M, FGFR2 V564F/V564I/V564M and FGFR4 V550L. Los compuestos de la invención son específicamente activos contra las mutaciones guardián, en particular contra FGFR3 V555L, FGFR3 V555M, FGFR1 V561M y FGFR2 V564I, particularmente contra FGFR3 V555L y FGFR3 V555M.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población adulta. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la población pediátrica.

Métodos de diagnóstico

Antes de la administración de un compuesto de fórmula (I), se puede examinar a un paciente para determinar si una enfermedad o afección que padece o puede sufrir el paciente es susceptible de tratamiento con un compuesto que tenga actividad contra FGFR, en particular FGFR que alberga mutaciones puntuales, en particular mutaciones guardián de FGFR tales como, por ejemplo, FGFR3 V555L, FGFR3 V555M, FGFR1 V561M y FGFR2 V564I, en particular FGFR3 V555L y FGFR3 V555M.

Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar si una afección o enfermedad, tal como cáncer, que el paciente padece o puede estar padeciendo es una que se caracteriza por una anomalía genética o expresión de proteínas anormales que conduce a la regulación positiva de los niveles o actividad de FGFR o a la sensibilización de una vía a la actividad de FGFR normal, o a la regulación positiva de estas vías de señalización del factor de crecimiento tales como los niveles de ligando del factor de crecimiento o la actividad del ligando del factor de crecimiento o para la regulación positiva de una ruta bioquímica aguas abajo de la activación de FGFR.

Los ejemplos de tales anomalías que dan como resultado la activación o sensibilización de la señal de FGFR incluyen la pérdida o inhibición de las vías apoptóticas, la regulación positiva de los receptores o ligandos, o la presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo, variantes de PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o la regulación positiva, en particular la sobreexpresión de mutantes FGFR1, o ganancia de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de FGFR.

Por ejemplo, se han identificado mutaciones puntuales que generan ganancia de función en FGFR2 en varias condiciones. En particular, se han identificado mutaciones activadoras en FGFR2 en el 10 % de los tumores endometriales.

Además, se han identificado aberraciones genéticas de la tirosina quinasa del receptor FGFR3, tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales, que dan como resultado receptores FGFR3 expresados ectópicamente o desregulados, constitutivamente activos y están unidos a un subconjunto de mielomas múltiples, de vejiga y de carcinomas cervicales. Se ha identificado una mutación particular T674I del receptor de PDGF en pacientes tratados con imatinib. Además, una amplificación del gen de 8p12-p11.2 se demostró en ~ 50 % de los casos de cáncer de mama lobular (CLC) y esto ha demostrado estar relacionado con una expresión incrementada de FGFR1. Estudios preliminares con ARNip dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron que las líneas celulares que albergan esta amplificación son particularmente sensibles a la inhibición de esta vía de señalización.

Alternativamente, una muestra biológica tomada de un paciente puede analizarse para determinar la pérdida de un regulador o supresor negativo de FGFR. En el presente contexto, el término “pérdida” abarca la delección de un gen que codifica el regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo, por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen o la inactivación del producto transcrito (p. ej., por mutación puntual) o secuestro por otro producto génico.

El término regulación positiva incluye expresión elevada o sobreexpresión, que incluye la amplificación génica (es decir, múltiples copias de genes) y la expresión aumentada por un efecto transcripcional, e hiperactividad y activación, incluyendo la activación por mutaciones. Por lo tanto, el paciente puede someterse a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de la regulación positiva de FGFR. El término diagnóstico incluye la selección. Por marcador, se incluyen marcadores genéticos que incluyen, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de la regulación positiva de FGFR, incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado enzimático (p. ej., fosforilados o no) y niveles de ARNm de las proteínas mencionadas anteriormente.

Las pruebas de diagnóstico y selección se realizan típicamente en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia de tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de células tumorales desprendidas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, líquido pleural, fluido peritoneal, focos bucales, biopsia u orina.

Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y la regulación positiva de proteínas son conocidos por un experto en la técnica. Los métodos de selección podrían incluir, aunque no de forma limitativa, métodos estándar tales como reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación in situ tal como hibridación fluorescente in situ (FISH).

La identificación de un individuo que porta una mutación en FGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR. Los tumores pueden analizarse preferiblemente para detectar la presencia de una variante de FGFR antes del tratamiento. El proceso de selección implicará típicamente secuenciación directa, análisis de micromatrices de oligonucleótido o un anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría realizarse mediante el uso de técnicas conocidas por un experto en la técnica y como se describe en la presente memoria como RT-PCR y FISH.

Además, las formas mutantes de, por ejemplo, FGFR, pueden identificarse mediante secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias tumorales usando PCR y métodos para secuenciar productos de PCR directamente como se describió anteriormente en la presente memoria. El experto en la materia reconocerá que todas estas técnicas bien conocidas para la detección de la sobreexpresión, activación o mutaciones de las proteínas mencionadas anteriormente podrían ser aplicables en el presente caso.

En la selección por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa creando una copia de ADNc del ARNm seguido de la amplificación del ADNc por PCR. Los métodos de amplificación por PCR, la selección de cebadores y condiciones para la amplificación, son conocidos por un experto en la técnica. Las manipulaciones de ácido nucleico y la PCR se llevan a cabo mediante métodos estándar, como se describe, por ejemplo, en Ausubel, F.M. y col., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. y col., eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Reacciones y manipulaciones que implican técnicas de ácido nucleico 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 comercialmente disponible para RT-PCR (por ejemplo, Roche Molecular Biochemicals), o metodología como se establece en las patentes US-4.666.828; US-4.683.202; US-4.801.531; US-5.192.659, US-5.272.057, US-5.882.864, y US-6.218.529 y se incorporan en la presente memoria como referencia. Un ejemplo de una 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).

Generalmente, la hibridación in situ comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico diana, y para reducir la unión no específica; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos al ácido nucleico en la estructura biológica o tejido; (4) lavados después de la hibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico no unidos en la hibridación y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas usadas en tales aplicaciones están típicamente marcadas, 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 nucleico diana en condiciones rigurosas. Los métodos estándar para llevar a cabo FISH se describen en Ausubel, F.M. y col., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* por John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer*, *Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; Marzo 2004, pág. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*.

Los métodos para el perfil de expresión génica se describen por (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Brevemente, el protocolo es el siguiente: se sintetiza ADNc bicatenario a partir de ARN total usando un oligómero (dT)₂₄ para cebar la síntesis de ADNc de primera cadena, seguido de la síntesis de ADNc de segunda cadena con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc bicatenario se usa como plantilla para la transcripción *in vitro* de ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. ARNc se fragmenta químicamente según los protocolos descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EE. UU.) y a continuación se hibridó durante la noche en matrices de genoma humano.

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 en gel de SDS-poliacrilamida bidimensional, 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. El experto reconocerá que todas estas técnicas bien conocidas para la detección de la regulación positiva de FGFR o detección de variantes o mutantes de FGFR podrían ser aplicables en el presente caso.

Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR pueden medirse mediante el uso de ensayos enzimáticos estándar, por ejemplo, aquellos ensayos descritos en la presente memoria. La activación o sobreexpresión también podría detectarse en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Al medir la actividad de la tirosina quinasa con un ensayo tal como el de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés se inmunoprecipitaría del lisado de muestras y se mediría su actividad.

Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR que incluyen las isoformas de los mismos incluyen la medición de la densidad de microvasos. Esto se puede medir, por ejemplo, utilizando los métodos descritos por Orr y Rogers (*Int J Cancer* (1999), 84(2) 101-8).

Por lo tanto, todas estas técnicas también podrían usarse para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene un FGFR mutado. La mutación G697C en FGFR3 se observa en el 62 % de los carcinomas orales de células escamosas y causa la activación constitutiva de la actividad de la quinasa. Las mutaciones activadoras de FGFR3 también se han identificado en casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones fueron de 6 tipos con grados variables de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha descubierto que un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 está asociado con una mayor incidencia y agresividad del cáncer de próstata, colon, pulmón, hígado (HCC) y mama. Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene una translocación de FGFR3-TACC3.

Por lo tanto, en un aspecto adicional la invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un estado o afección de enfermedad en un paciente que se ha examinado y se ha determinado que padece, o está en riesgo de padecer, una enfermedad o afección que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR.

Se analizan mutaciones particulares a un paciente para incluir las mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y373C, K652Q en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4, en particular FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C o FGFR3 Y373C.

Las mutaciones particulares para las que se examina a un paciente incluyen en particular mutaciones guardián de FGFR. Las mutaciones guardián incluyen FGFR3 V555L/V555M, FGFR1 V561M, FGFR2 V564F/V564I/V564M y FGFR4 V550L. Se analizan mutaciones particulares a un paciente para incluir FGFR3 V555L, FGFR3 V555M, FGFR1 V561M y FGFR2 V564I, en particular FGFR3 V555L y FGFR3 V555M.

En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la invención para su uso en la profilaxis o el tratamiento del cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una variante del gen FGFR (por ejemplo, mutación G697C en FGFR3 y polimorfismo Gly388Arg en FGFR4).

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tiene una fusión o translocación de FGFR, en particular de FGFR3:TACC3 v1; FGFR3: TACC3 v3; FGFR3:Intrón TACC3; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; y FGFR2:OFD1. Se usan las siguientes abreviaturas: FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos); FGFR3:TACC3 (fusión entre genes que codifican FGFR3 y proteína 3 que contiene espiral enrollada ácida); FGFR3:BAIAP2L1 (fusión entre genes que codifican FGFR3 e inhibidor de angiogénesis específica del cerebro 1-proteína 1 de tipo proteína 2 asociada); FGFR2:AFF3 (fusión entre genes que codifican FGFR2 y la familia AF4/FMR2, miembro 3); FGFR2:BICC1 (fusión entre genes que codifican FGFR2 y homólogo 1 de bicaudal C); FGFR2: CASP7 (fusión entre genes que codifican FGFR2 y caspasa 7); FGFR2:CCDC6 (fusión entre genes que codifican FGFR2 y dominio enrollado en espiral 6); FGFR2:OFD1 (fusión entre genes que codifican FGFR2 y síndrome oral-facial-digital 1).

Composiciones farmacéuticas y combinaciones

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos de la invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

En una realización, la composición farmacéutica (p. ej., formulación) comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede incluir adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, reguladores, estabilizantes, conservantes, lubricantes u otros materiales bien conocidos por los expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a medida que el ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, vaginal o transdérmica. Estas composiciones farmacéuticas se presentan deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para su administración oralmente, por vía rectal, por vía percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.

Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador generalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Por ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables en las que el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares adecuados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el

portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no causan un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como producto para aplicación local, como pomada. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Forma farmacéutica unitaria según se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosis unitaria son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiplos segregados de los mismos.

El compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para ejercer su actividad antitumoral o para ejercer su efecto inhibidor de FGFR.

Los expertos en la técnica podrían determinar la cantidad eficaz de los resultados de la prueba presentados a continuación en la memoria. En general, se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz sería de 0,005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en una, dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 0,5 a 500 mg, en particular de 1 mg a 500 mg, más en particular de 10 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente del 0,05 al 99 % en peso, más preferiblemente del 0,1 al 70 % en peso, aún más preferiblemente del 0,1 al 50 % en peso del compuesto de la presente invención, y, del 1 al 99,95 % en peso, más preferiblemente del 30 al 99,9 % en peso, aún más preferiblemente del 50 al 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR pueden usarse en combinación con otros agentes anticancerígenos. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor que induzca la apoptosis con otro agente que actúe mediante un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de las características del desarrollo del cáncer. A continuación se exponen ejemplos de tales combinaciones.

Como otro aspecto de la presente invención, se prevé una combinación de un compuesto de la presente invención con otro agente anticancerígeno, especialmente para su uso como medicamento, más específicamente para su uso en el tratamiento del cáncer o enfermedades relacionadas, en particular una afección o enfermedad mediada por una quinasa de FGFR.

Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con uno o más de otros agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos o adyuvantes en terapia contra el cáncer. Los ejemplos de agentes anticancerígenos o adyuvantes (agentes de soporte en la terapia) incluyen aunque no de forma limitativa a:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino, opcionalmente combinado con amifostina, carboplatino u oxaliplatino;

- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel, partículas unidas a proteínas de paclitaxel (Abraxane™) o docetaxel;

- inhibidores de topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;

- inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas antitumorales o derivados de podofilotoxina, por ejemplo, etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido;

- alcaloides de vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;

- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

- agentes alquilantes, tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tiotepa, melfalan (melfalan), lomustina, altretamina, busulfan, dacarbazina, estramustina, ifosfamida, opcionalmente en combinación con mesna, pipobromano, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracilo;

- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, opcionalmente en combinación con dexrazoxano, doxil, idarubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;

- moléculas que fijan como objetivo el receptor de IGF-1, por ejemplo, picropodofilina;
- derivados de tetracarcina, por ejemplo tetrocarcina A;
- 5 - glucocorticoides, por ejemplo prednisona;
- anticuerpos, por ejemplo, trastuzumab (anticuerpo HER2), rituximab (anticuerpo CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumumab, CANTO 328;
- 10 - antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos o inhibidores de la síntesis de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno o letrozol;
- inhibidores de aromatasas, tales como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona y vorozol;
- 15 - agentes diferenciadores, tales como retinoides, vitamina D o ácido retinoico y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA, por sus siglas en inglés), por ejemplo, accutane;
- inhibidores de ADN metil transferasa, por ejemplo, azacitidina o decitabina;
- 20 - antifolatos, por ejemplo, disodio premetrexado;
- antibióticos, por ejemplo, antinomina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomina, carminomicina, daunomicina, levamisol, plicamicina, mitramicina;
- 25 - antimetabolitos, por ejemplo, clofarabina, aminopterina, citosina arabinósido o metotrexato, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- agentes inductores de apoptosis y agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de Bcl-2, por ejemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gossipol, HA 14-1, TW 37 o ácido decanoico;
- 30 - agentes de unión a tubulina, por ejemplo, combrestatina, colchicinas o nocodazol;
- inhibidores de quinasa (p. ej., inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epitelial), MTKI (inhibidores de la quinasa de múltiples dianas), inhibidores de mTOR, inhibidores de cmet), p. ej., flavoperidol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilato, sorafenib, sunitinib, sunitinib, sunitinib maleato, temsirolimus, 6-[difluoro[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil]quinolina o un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, 6-[difluoro(6-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- 35 - inhibidores de farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), depsipéptido (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricotatina A, vorinostat;
- 45 - inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma, por ejemplo, PS-341, MLN .41 o bortezomib;
- Yondelis;
- 50 - inhibidores de la telomerasa, por ejemplo telomestatina;
- inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz, por ejemplo batimastat, marimastat, prinostat o metastat.
- Interleucinas recombinantes, por ejemplo, aldesleucina, denileucina diftotox, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, peginterferón alfa 2b
- 55 - Inhibidores de la MAPK
- Retinoides, por ejemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína.
- 60 - Trióxido de arsénico
- Asparaginasa
- 65 - Esteroides, por ejemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona

- Agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida

5 - Talidomida, lenalidomida

- Mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademasa, pegaspargasa, rasburicasa

- Miméticos BH3, por ejemplo ABT-737

10 - Inhibidores de MEK, por ejemplo PD98059, AZD6244, CI-1040

- Análogos del factor estimulante de colonias, por ejemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoyetina o análogos de los mismos (p. ej., darbepoetina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoledronato, ácido zoledrónico; fentanilo; bisfosfonato; palifermin.

15 - Un inhibidor esteroide del citocromo P450 17alfa-hidroxilasa-17,20-liasa (CYP17), p. ej., abiraterona, acetato de abiraterona

20 - Un anticuerpo que bloquea la interacción entre PD-1 y PD-L1.

En una realización, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, o cualquier subgrupo y ejemplos del mismo, y 6-{difluoro[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización, la presente invención se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, o cualquier sub-grupo y ejemplos del mismo, y 6-{difluoro[6-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, o cualesquiera subgrupos y ejemplos del mismo, y 6-{difluoro[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il]metil}quinolina o una de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma, o cualquier subgrupo y ejemplo de la misma, y 6- [difluoro (6-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas para sensibilizar las células tumorales para la radioterapia y la quimioterapia.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden usarse como “radiosensibilizador” y/o “quimiosensibilizador” o pueden administrarse en combinación con otro “radiosensibilizador” y/o “quimiosensibilizador”.

45 El término “radiosensibilizador”, según se usa en la presente memoria, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con radiación ionizante.

50 El término “quimiosensibilizador”, según se usa en la presente memoria, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con quimioterapéuticos.

55 Se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de radiosensibilizadores en la bibliografía que incluye: radiosensibilizadores de células hipóxicas (p. ej., compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan oxígeno o alternativamente se comportan como agentes biorreductivos bajo hipoxia; Los radiosensibilizadores no hipóxicos (p. ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferiblemente en el ADN de células cancerosas y, por lo tanto, promueven la ruptura inducida por radiación de moléculas de ADN y/o previenen los mecanismos normales de reparación de ADN; y se han planteado la hipótesis de varios otros posibles mecanismos de acción para

radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades.

65

Muchos protocolos de tratamiento de cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores junto con radiación de rayos x. Ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9,

- 5 RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente efectivos de los mismos.

La terapia fotodinámica (PDT) de cánceres emplea luz visible como activador de radiación del agente sensibilizante. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, aunque no de forma limitativa a:

10 derivados de hematoporfirina, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbid-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos. Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, que incluyen, aunque no de forma limitativa a: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos

15 terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otras enfermedades.

Los quimiosensibilizantes pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, que incluyen, aunque no de forma limitativa a: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células diana; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos

20 terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los antagonistas de calcio, por ejemplo, verapamilo, se encuentran útiles en combinación con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en las células tumorales resistentes a los agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de dichos compuestos en neoplasias malignas sensibles a fármacos.

25

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones según la invención, es decir, el uno o más agentes medicinales y el compuesto según la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los componentes pueden formularse por separado en composiciones

30 farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene todos los componentes.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el uno o más agentes medicinales y el compuesto según la presente invención junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención se refiere además al uso de una combinación según la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

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

40

El uno o más agentes medicinales y el compuesto según la presente invención pueden administrarse simultáneamente (p. ej., en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos o más compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sea suficiente para asegurar

45 que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las cantidades de dosificación respectivas y los regímenes para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y el compuesto de la presente invención que se administra, su vía de administración, el tumor particular que se está tratando y el huésped particular que se está tratando. El método y el orden de administración óptimos y las cantidades y régimen de dosificación pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información establecida en la presente memoria.

50

La relación en peso del compuesto según la presente invención y el uno o más agentes anticancerígenos cuando se administran como una combinación puede ser determinada por el experto en la técnica. Dicha relación y la dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular según la invención y el(los) otro(s) agente(s)

55 anticancerígeno(s) usado(s), la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad, el peso, el género, la dieta, la hora de administración y la condición física general del paciente en cuestión, el modo de administración así como otros medicamentos que el individuo puede estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Una relación en peso particular para el presente compuesto de fórmula (I) y otro agente anticancerígeno puede variar de 1/10 a 10/1, más en particular de 1/5 a 5/1, incluso más en particular de 1/3

60

3-1.

65

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

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

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

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

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

- 25 El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo, 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente para 5-FU en una dosis de 200 a 500 mg/m^2 , para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por ciclo de tratamiento.

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

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

- 40 El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg al día dependiendo del agente particular y la afección que se está tratando. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de 5 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez al día.

- 45 El droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. El exemestano se administra de forma ventajosa por vía oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

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

- 55 Estas dosificaciones pueden administrarse por ejemplo, una vez, dos o más por ciclo de tratamiento, que pueden repetirse, por ejemplo, cada 7, 14, 21 o 28 días.

- 60 Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición farmacéuticamente aceptables, en particular las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y las formas estereoisoméricas de las mismas pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas en el sentido de que pueden usarse para detectar o identificar la formación de un complejo entre un compuesto marcado y otras moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

- 65 Los métodos de detección o identificación pueden usar compuestos que están marcados con agentes de etiquetado tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Los ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas generalmente se pueden detectar por conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez cataliza una reacción detectable. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-

glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferiblemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aequorina y luciferasa.

Las muestras biológicas pueden definirse como tejido corporal o fluidos corporales. Ejemplos de fluidos corporales son líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y similares.

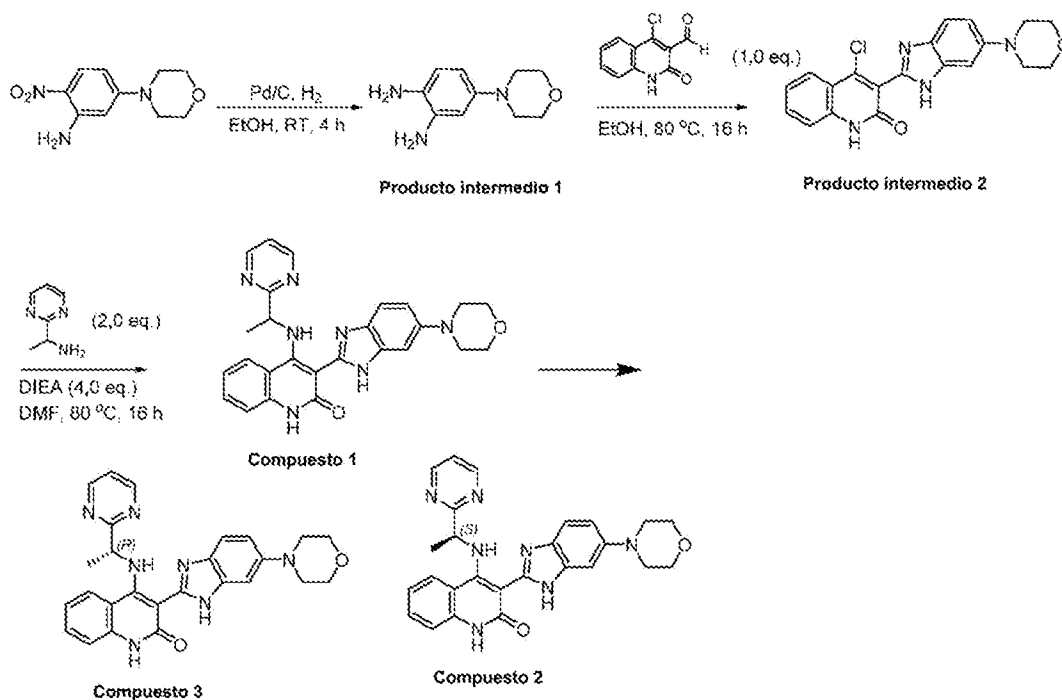
Parte experimental

Varios métodos para preparar los compuestos de la invención se ilustran en los siguientes ejemplos. Salvo que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Cuando se indica un estereocentro con "RSR" esto significa que se obtuvo una mezcla de estereoisómeros en el centro indicado, salvo que se indique lo contrario. La configuración estereoquímica para un estereocentro en algunos compuestos se designa "R" o "S" y/o con un enlace en cuña o en estado estacionario que indica la estereoconfiguración absoluta es conocida. Para algunos compuestos, la configuración estereoquímica en un estereocentro indicado se ha designado como "R*" o "S*" con un enlace de línea continua, o un enlace en estado sólido o un enlace en cuña troceado que indica que la estereoquímica absoluta en el estereocentro no se determina aunque es absoluto. Por lo tanto, un estereocentro indicado como S* significa un estereocentro absoluto, pero no se determina si es S o R.

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 1, compuesto 2 y compuesto 3



a) Preparación del producto intermedio 1

(4-morfolinobenceno-1,2-diamina)

Una mezcla de 5-morfolino-2-nitroanilina (1,0 g, 4,48 mmol) y paladio al 10 % en peso sobre carbón vegetal (100 mg) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente a presión de globo de gas hidrógeno durante 4 horas. La mezcla del residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 1: $R_T = 0,33$ min, masa calculada para $C_{10}H_{15}N_3O$ 193,1, m/z encontrada 194,2 $[M+H]^+$.

b) Preparación del producto intermedio 2

(4-cloro-3-(6-morfolino-1H-benzo [d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona)

A una mezcla del producto intermedio 1 (4-morfolinobenceno-1,2-diamina) en etanol (50 ml) se añadió 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído (927 mg, 4,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C bajo una presión de globo de oxígeno gaseoso durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una

capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se recrystalizó con diclorometano: éter de petróleo para dar el producto intermedio 2 (300 mg, rendimiento del 17,6 %) como sólidos oscuros.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 1: $R_T = 1,22$ min, masa calculada para $C_{20}H_{17}ClN_4O_2$ 380,1, m/z encontrada 381,0 $[M+H]^+$.

c) Preparación del compuesto 1

(3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)-quinolin-2(1H)-ona), compuesto 3
(enantiómero R) y compuesto 2 (enantiómero S)

A una solución del producto intermedio 2 (4-cloro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-quinolin-2(1H)-ona) (300 mg, 0,79 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,50 ml, 3,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió 1-(pirimidin-2-il)etanamina (194 mg, 1,58 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 1 (mezcla de estereoisómeros) (101 mg, rendimiento del 27,4 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (cromatografía de fluidos supercríticos) (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 3 (34,26 mg, rendimiento del 33,92 %, pureza > 99 %) y el compuesto 2 (38,57 mg, rendimiento del 38,19 %, pureza > 99 %).

Compuesto 2

((S)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)-quinolin-2(1H)-ona)

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 1: $R_T = 1,19$ min, masa calculada para $C_{26}H_{25}N_7O_2$ 468,2, m/z encontrada 468,4 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) Procedimiento general A: δ 12,85 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 12,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,34H), 12,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,61H), 11,57 (s, 1H), 8,79 (t, $J = 4,1$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 3H), 7,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,55 (q, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,11 (d, $J = 4,5$ Hz, 4H), 1,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Compuesto 3

(R)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)-amino)quinolin-2(1H)-ona

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,19$ min, masa calculada para $C_{26}H_{25}N_7O_2$ 468,2, m/z encontrada 468,4 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) Procedimiento general A: δ 12,86 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 12,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,34H), 12,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,42H), 11,57 (s, 1H), 8,79 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,59-7,44 (m, 2H), 7,39-7,21 (m, 3H), 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,55 (q, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,11 (d, $J = 2,8$ Hz, 4H), 1,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Se prepararon otros compuestos según el procedimiento anterior. Véase la Tabla 1.

Por ejemplo el compuesto 8a ((S)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona) y el compuesto 8b ((R)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)-quinolin-2(1H)-ona) se prepararon del modo siguiente:

A una solución de 4-cloro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona (600 mg, 1,53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,83 ml, 4,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió 1-(piridin-2-il)etanamina (373 mg, 3,06 mmol).

La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 8 (mezcla de estereoisómeros) (250 mg, rendimiento del 34 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralCel OJ-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) A:B = 70:30 a 50 ml/min, A: B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 8a (89 mg, rendimiento del 36 %, pureza > 99 %) y el compuesto 8b.

Compuesto 8a

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 0,96$ min, masa calculada para $C_{28}H_{29}N_7O$ 479,24, m/z encontrada 480,5 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 12,88 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 12,23 (dd, $J = 54,1$, 8,1 Hz, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,61-7,43 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,08 (dd, $J = 16,7$, 8,9 Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,51 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,79-1,64 (m, 3H).

Por ejemplo, el compuesto 30a (**(S*)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)propil)amino)quinolin-2(1H)-ona**) y el compuesto 30b (**(R)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)propil)amino)-quinolin-2(1H)-ona**) se prepararon del modo siguiente:

A una solución de 4-cloro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona (260 mg, 0,68 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 3,03 mmol) en N,N-dimetiletanamida (2 ml) se añadió 1-(pirimidin-2-il)propan-1-amina (230 mg, 1,33 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: Agua (0,1 % TFA), Fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 30 (mezcla de estereoisómeros) (88 mg, rendimiento del 26,9 %) como sólidos marrones. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A:B = 50:50 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 30a como una sal de ácido trifluoroacético (13,80 mg, rendimiento del 15,7 %, pureza > 99 %) y 30b como una sal de ácido trifluoroacético.

Compuesto 30a

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,19$ min, masa calculada para $C_{27}H_{27}N_7O_2$ 481,2, m/z encontrada 482,4 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,74 (d, $J=4,9$, 2H), 8,02 (d, $J=8,8$, 1H), 7,60-7,00 (m, 7H), 5,28 (t, $J=6,4$, 1H), 3,93-3,84 (m, 4H), 3,22-3,12 (m, 4H), 2,26-2,13 (m, 2H), 0,97 (t, $J=7,3$, 3H).

Por ejemplo, el compuesto 31a (**(S*)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)butil)amino)quinolin-2(1H)-ona**) y el compuesto 31b (**(R*)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)butil)amino)-quinolin-2(1H)-ona**) se prepararon del modo siguiente:

A una solución de 4-cloro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona (200 mg, 0,53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml, 6,06 mmol) en N,N-dimetiletanamida (3 ml) se añadió 1-(pirimidin-2-il)butan-1-amina (240 mg, 1,59 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃: H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 31 (mezcla de estereoisómeros) (50 mg, rendimiento del 19,1 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A:B = 50:50 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 31a (6,83 mg, rendimiento del 13,7 %, pureza > 99 %) y el compuesto 31b.

Compuesto 31a

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,27$ min, masa calculada para $C_{28}H_{29}N_7O_2$ 495,2, m/z encontrada 496,4 $[M+H]^+$.

RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,74 (d, $J=4,8$, 2H), 8,01 (d, $J=8,2$, 1H), 7,61- 6,94 (m, 7H), 5,41-5,31 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 4H), 3,23-3,10 (m, 4H), 2,26-2,02 (m, 2H), 1,51-1,35 (m, 2H), 0,87 (t, $J=7,3$, 3H).

Por ejemplo, el compuesto 32a (**(S*)-4-((2-metil-1-(pirimidin-2-il)propil)amino)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona**) y el compuesto 32b (**(R*)-4-((2-metil-1-(pirimidin-2-il)propil)amino)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-quinolin-2(1H)-ona**) se prepararon del modo siguiente:

A una solución de 4-cloro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona (200 mg, 0,53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,85 mmol) en N,N-dimetiletanamida (4 ml) se añadió 2-metil-1-(pirimidin-2-il)propan-1-amina (240 mg, 1,59 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 µm, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 32 (mezcla de estereoisómeros) (30 mg, rendimiento del 11,4 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak IC-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 µm; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % de DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 32a (6,34 mg, rendimiento del 21,1 %, pureza > 99 %) y el compuesto 32b.

Compuesto 32a

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: R_T = 1,28 min, masa calculada para C₂₈H₂₉N₇O₂ 495,2, m/z encontrada 496,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,87-8,78 (m, 2H), 8,01-7,91 (m, 1H), 7,62-7,46 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,15-7,00 (m, 2H), 5,22-5,15 (m, 1H), 3,98-3,82 (m, 4H), 3,22-3,12 (m, 4H), 2,64-2,49 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,8, 3H), 0,84 (d, J=6,7, 3H).

Por ejemplo, el compuesto 33a ((S*)-4-((ciclopropil(pirimidin-2-il)metil)amino)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona) y el compuesto 33b ((R*)-4-((ciclopropil(pirimidin-2-il)metil)amino)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona) se prepararon del modo siguiente: A una solución de 4-cloro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona (200 mg, 0,53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 6,06 mmol) en N,N-dimetiletanamida (3 ml) se añadió ciclopropil(pirimidin-2-il)metanamina (237 mg, 1,59 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 µm, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 33 (mezcla de estereoisómeros) (35 mg, rendimiento del 13,4 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 µm; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % de DEA), A: B = 45:55 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 33a (9,30 mg, rendimiento del 26,7 %, pureza > 99 %) y el compuesto 33b.

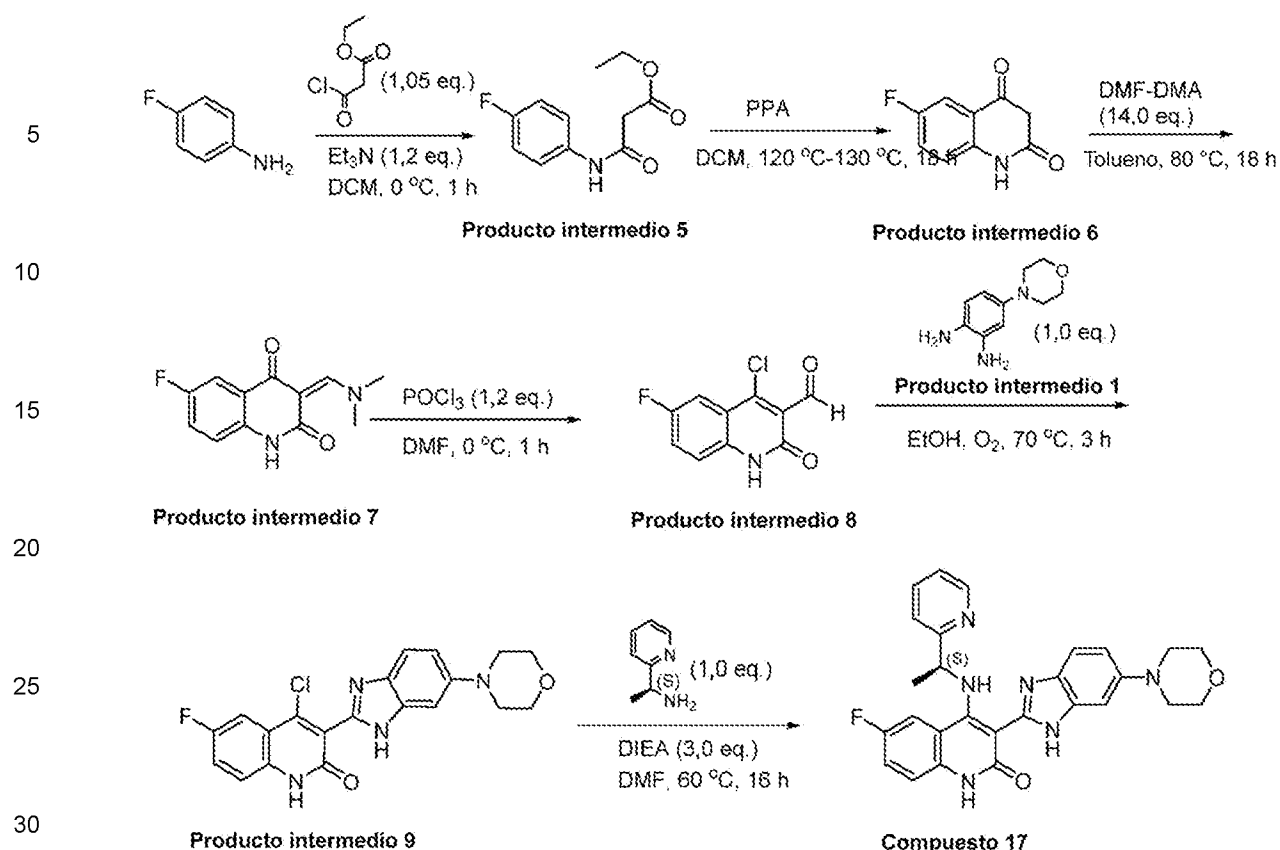
Compuesto 33a

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: R_T = 1,33 min, masa calculada para C₂₈H₂₇N₇O₂ 493,2, m/z encontrada 494,3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,72 (d, J=4,9, 2H), 8,03 (d, J=8,2, 1H), 7,55 (d, J=8,9, 1H), 7,48 (t, J=7,5, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (t, J=7,6, 1H), 7,05 (dd, J=8,8, 1,9, 1H), 4,80 (d, J=8,0, 1H), 3,99-3,79 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 4H), 1,63-1,50 (m, 1H), 0,70-0,58 (m, 1H), 0,58-0,40 (m, 3H).

Ejemplo 1a

Preparación del compuesto 17



a) Preparación del producto intermedio 5

(3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo)

A una solución de 4-fluoroanilina (16,65 g, 150 mmol), trietilamina (25,1 ml, 180 mmol) en diclorometano (500 ml) en una atmósfera de argón a 0 °C se añadió gota a gota 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (19,7 ml, 158 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) y salmuera (150 ml). La solución resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto intermedio 5 bruto (22,5 g, 66,7 % de rendimiento) como sólidos amarillos. LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: R_T = 0,88 min, masa calculada para C₁₁H₂FN₂O₃ 225,1, m/z encontrada 226,1 [M+H]⁺.

b) Preparación del producto intermedio 6

(6-fluoroquinolina-2,4(1H,3H)-diona)

A una solución caliente de ácido polifosfórico (120 °C) se añadió una solución del producto intermedio 5 (3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etilo) (22,5 g, 100 mmol) en diclorometano (100 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 130 °C durante 18 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua helada (200 ml) mientras se agitaba. El sólido se precipitó, se filtró al vacío y se recogió y se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 M (100 ml). La mezcla resultante se filtró. La filtración se ajustó a pH = 9-10 con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico. El sólido se precipitó, se filtró y se lavó con éter (30 ml x 3) y se secó al vacío para dar el producto intermedio 6 (8,20 g, rendimiento del 45,8 %) como sólidos amarillos. LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: R_T = 1,21 min, masa calculada para C₉H₆FN₂O₂ 179,0, m/z encontrada 180,1 [M+H]⁺.

c) Preparación del producto intermedio 7

((Z)-3-((dimetilamino)metileno)-6-fluoroquinolina-2,4(1H,3H)-diona)

Una mezcla del producto intermedio 6 (6-fluoroquinolin-2,4 (1H,3H) -diona) (4,10 g, 22,9 mmol), N, N-dimetilformamida dimetilacetil (42,4 ml, 32,1 mmol) y tolueno (100 ml) se agitó a 80 °C durante 18 horas. Tras enfriar a 0 °C, la mezcla se filtró al vacío y la torta filtrada se lavó con tolueno (10 ml x 2) y se secó al vacío para dar el producto intermedio 7 (4,40 g, rendimiento del 82,1 %) como sólidos amarillos. LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: R_T = 0,48 min, masa calculada para C₁₂H₁₁FN₂O₂ 234,1, m/z encontrada 235,1 [M+H]⁺.

d) Preparación del producto intermedio 8

4-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído)

A una solución del producto intermedio 7 ((Z)-3-((dimetilamino)metileno)-6-fluoroquinolina-2,4(1H,3H)-diona) (3,47 g, 14,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió tricloruro de fosforilo (1,62 ml, 17,7 mmol) gota a gota a 0 °C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en agua (150 ml). El sólido se precipitó, se filtró, se lavó con éter (20 ml) y se secó al vacío para dar el producto intermedio 8 (2,10 g, rendimiento del 63,1 %) como sólidos amarillos. LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,07$ min, masa calculada para $C_{10}H_5ClFNO_2$ 225,0, m/z encontrada 226,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 12,51 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H).

e) Preparación del producto intermedio 9

(4-cloro-6-fluoro-3-(6-morfolino-1H-benzo [d] imidazol-2-il) quinolin-2 (1H)-ona)

A una mezcla del producto intermedio 1 (4-morfolinobenceno-1,2-diamina) (0,84 g, 4,4 mmol) en etanol (100 ml) se añadió el producto intermedio 8 (4-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldehído) (0,99 g, 4,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C bajo atmósfera de O_2 durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se agitó con éter de petróleo: acetato de etilo (10: 1) y se filtró para dar el producto intermedio 9 como un sólido amarillo (1,0 g, rendimiento del 57 %). LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,06$ min, masa calculada para $C_{20}H_{16}ClFN_4O_2$ 398,0, m/z encontrada 399,1 $[M+H]^+$.

f) Preparación del compuesto 17

((S)-6-fluoro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)-amino)quinolin-2(1H)-ona)

A una solución del intermedio 9 (4-cloro-6-fluoro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona) (398 mg, 1,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (387 mg, 3,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió (S)-1-(piridin-2-il)etanamina (122 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 17 (120 mg, rendimiento del 24,8 %) como sólidos amarillos.

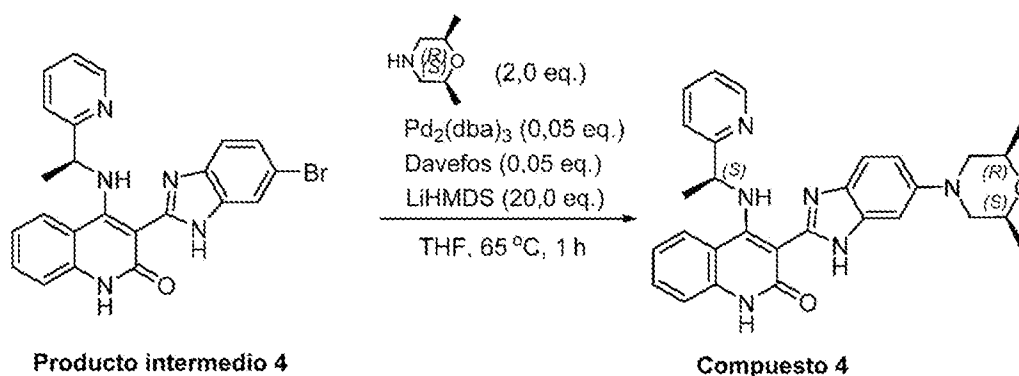
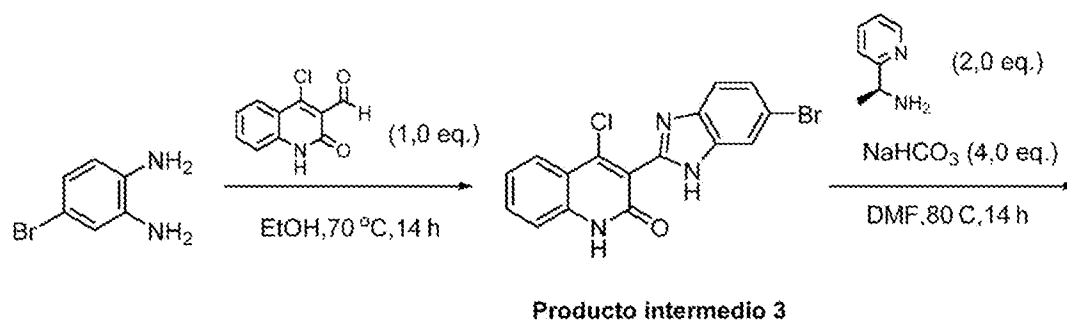
LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,34$ min, masa calculada para $C_{27}H_{25}FN_6O_2$ 484,2, m/z encontrada 485,1 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 12,92-12,88 (m, 1H), 12,33 (d,

$J=8,0$ Hz, 0,40H), 12,19 (d, $J=8,0$ Hz, 0,53H), 11,65 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,61-7,34 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 1,73-1,70 (m, 3H).

Ejemplo 2

Preparación del compuesto 4



a) Preparación del producto intermedio 3

3-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-cloroquinolin-2(1H)-ona

A una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina (5,0 g, 26,7 mmol) en etanol (300 ml) se añadió 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbaldeído (5,5 g, 26,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C bajo una presión de globo de oxígeno gaseoso durante 14 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el conjunto se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se recrystalizó con diclorometano: éter de petróleo para dar el producto intermedio 3 (5,9 g, rendimiento del 59 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,38$ min, masa calculada para $C_{16}E_9BrClN_3O$ 373,0, m/z encontrada 374,0 $[M+H]^+$.

b) Preparación del producto intermedio 4

(S)-3-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

A una solución del producto intermedio 3 (3-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-cloroquinolin-2(1H)-ona) (3,00 g, 8,02 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (2,70 g, 32,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió (S)-1-(piridin-2-il)etanamina (1,47 g, 12,03 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 14 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el conjunto se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se recrystalizó con diclorometano y éter de petróleo para dar el producto intermedio 4 (2,50 mg, rendimiento del 68 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 4: $R_T = 1,26$ min, masa calculada para $C_{23}H_{18}BrN_5O$ 459,7, m/z encontrada 460,1 $[M+H]^+$.

c) Preparación del compuesto 4

3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(((S)-1-(piridin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

A una suspensión desgasificada del producto intermedio 4 (3-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona) (200 mg, 0,43 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (20 mg, 0,022 mmol), y 2-diclohexil-fosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (8 mg, 0,022 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadió (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina (100 mg, 0,87 mmol) y litiobis(trimetilsilil)amida 1,0 M en THF (8,8 ml, 8,8 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se

concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1) y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)).

- 5 Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 4 (7,23 mg, rendimiento del 3,4 %, pureza > 99 %) como sólidos amarillos.

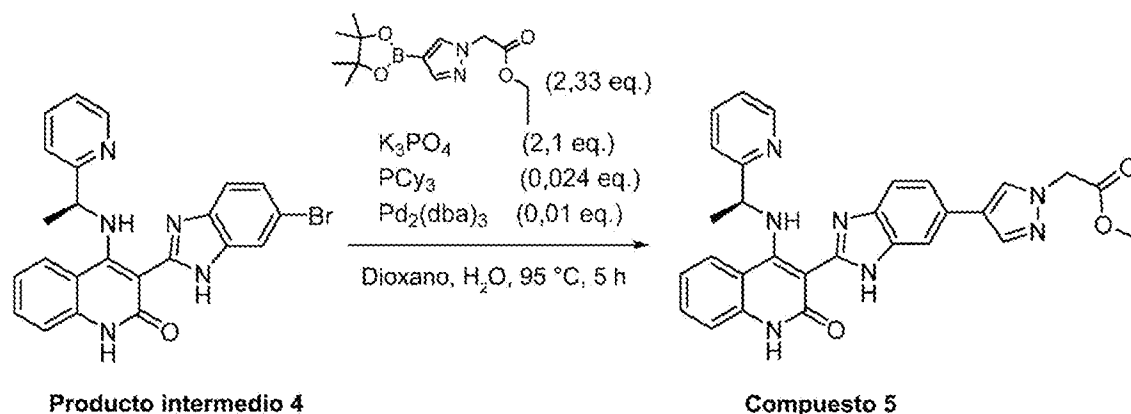
LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,36$ min, masa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ 494,6, m/z encontrada 495,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general A: δ 12,92 (s, 0,5H), 12,89 (s, 0,5H), 12,30 (s, 0,5H), 12,17 (s, 0,5H), 11,58 (s, 1H), 8,55 (brs, 1H), 8,05-7,88 (m, 1H), 7,77 (brs, 1H), 7,66-7,19 (m, 5H), 7,18-6,87 (m, 2H), 5,50 (brs, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,38-2,19 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,19 (s, 6H).

15 Se prepararon otros compuestos según el procedimiento anterior. Véase la Tabla 1.

Ejemplo 3

Preparación del compuesto 5



a) Preparación del compuesto 5

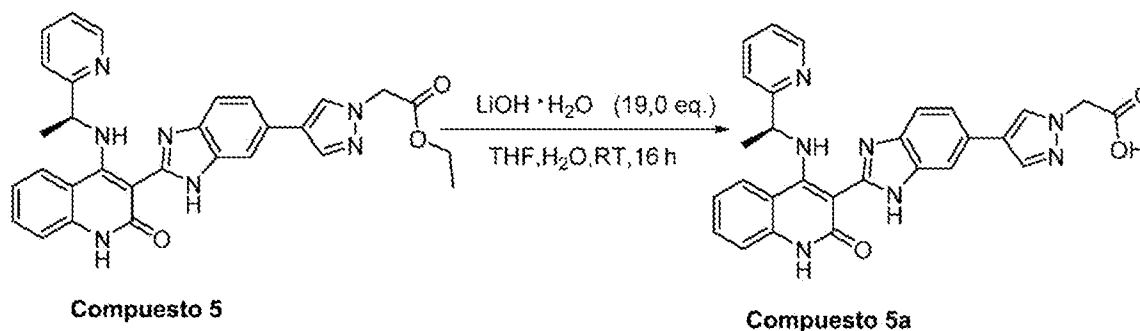
40 acetato de (S)-etil 2-(4-2-(2-oxo-4-((1-(piridin-2-il) etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)

A una mezcla del producto intermedio 4 ((S)-3-(6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona)(420 mg, 0,915 mmol), fosfato potásico (420 mg, 1,98 mmol), triciclohexilfosfina (6,15 mg, 0,0220 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (8,37 mg, 0,00915 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 5 horas en atmósfera de argón. La mezcla se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 3: $R_T = 1,45$ min, masa calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$ 533,2, m/z encontrada 534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4: Conversión

Preparación del compuesto 5a



Preparación del compuesto 5a

(S)-2-(4-(2-(2-oxo-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)acético

A una mezcla del compuesto 5 ((S)-etil-2-(4-(2-(2-oxo-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)acetato)(bruto) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (820,0 mg, 19,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Inertsil ODS-3 20*250 mm 10 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: Agua (0,05 % TFA), Fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 25-40 % (%B). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 5a (10,32 mg, rendimiento del 2,3 %, pureza del 97 %) como una sal de ácido trifluoroacético (como sólidos amarillos).

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 3: R_T = 0,98 min, masa calculada para $C_{28}H_{23}N_7O_3$ 505,2, m/z encontrada 506,4 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general: A: δ 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d,

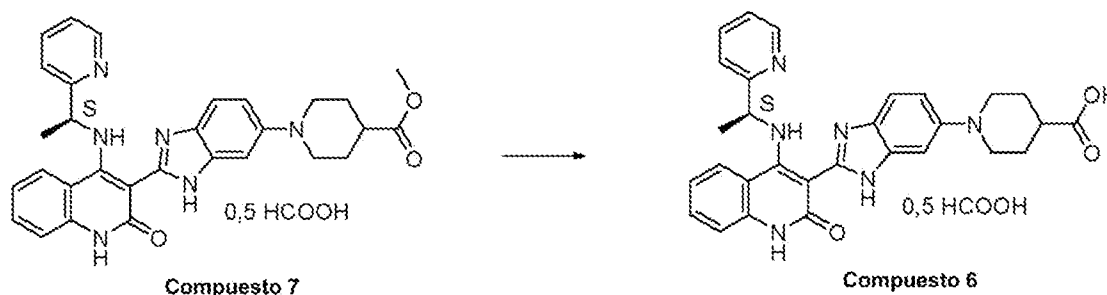
J = 7,2 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Se prepararon otros compuestos según el procedimiento anterior. Véase la Tabla 1.

Ejemplo 5: Conversión

Preparación del compuesto 6

ácido (S)-1-(2-(2-oxo-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-4-carboxílico 0,5formiato



A una solución del compuesto 7 ((S)-metil 1-(2-(2-oxo-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-4-carboxilato) (60,0 mg, 0,115 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió solución acuosa 3 M de LiOH (1,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante preparación. HPLC *prep.* (Columna: Agela Durashell C18 150*25 5 μ m, Fase móvil A: agua (0,225 % agua•TFA, Fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 22 ml/min, condición de gradiente de 22 % de B a 52 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó al vacío. La capa acuosa se liofilizó para dar el compuesto 6 en forma de una sal de ácido trifluoroacético como sólidos amarillos (18,1 mg, 96,2 % de pureza, 28,5 % de rendimiento).

LC-MS (ESI) Procedimiento general B-2, método 5: R_T = 3,822 min, masa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_3$ 508,22, m/z encontrada 509,0 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) Procedimiento general B: δ = 12,89 (br. s., 0,4H), 12,85 (br. s., 0,6H), 12,31 (d, J = 8,2 Hz, 0,4H), 12,17 (d, J = 8,2 Hz, 0,6H), 11,58 (br. s., 1H), 8,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,41 - 8,35 (m, 0,5H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 0,4H), 7,52 - 7,46 (m, 2,6H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1,6H), 7,14 - 7,12 (m, 0,4H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 5,55 - 5,43 (m, 1H), 3,69 - 3,52 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,53 - 2,52 (m, 1H), 1,95 - 1,91 (m, 2H), 1,75 - 1,69 (m, 5H).

Ejemplo 6: Conversión

Preparación del compuesto 61

4-(2-(2-oxo-4-(((S)-1-(piridin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)morfolin-2-carboxilato de (S*) metilo

El compuesto **59** (40,0 mg, 0,0760 mmol) se separó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (condiciones de separación: AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: 0,1 % NH₃H₂O EtOH, A:B = 45:55 a 80 ml/min; Temp. de columna: 38; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60; Temp. de evaporador: 20; Temp. de recortadora: 25; Longitud de onda: 220 nm). Se recogió la fracción pura y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se resuspendió en agua (10 ml) y la mezcla resultante se liofilizó a sequedad para dar el compuesto **61** (20,0 mg, 96,5 % de pureza, 48,3 % de rendimiento).

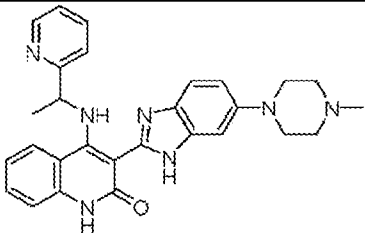
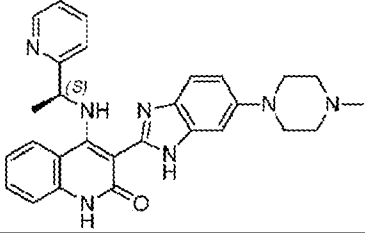
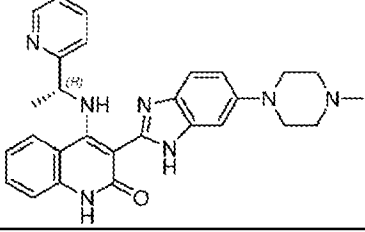
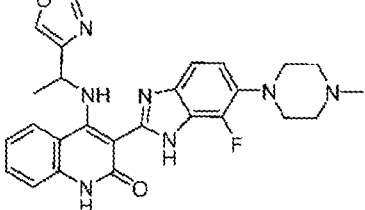
LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 5: R_T = 3,599 min, masa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄ 524,22, m/z encontrada 525,0 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) Procedimiento general B: 612,95 (br. s., 0,4H), 12,92 (br. s., 0,6H), 12,28 (d, J = 8,6 Hz, 0,4H), 12,16 (d, J = 7,9 Hz, 0,6H), 11,58 (br. s., 1H), 8,57 - 8,52 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 4,5, 8,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 0,4H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 0,6H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,35 (s, 0,6H), 7,33 (s, 0,4H), 7,31 (d, J = 2,2 Hz, 0,6H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 0,4H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,97 (ddd, J = 2,3, 8,8, 11,0 Hz, 1H), 5,56 - 5,44 (m, 1H), 4,46 (dt, J = 3,2, 7,4 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,73 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,24 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 7,6, 12,0 Hz, 1H), 2,98 (dt, J = 4,3, 8,0 Hz, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon según los protocolos de reacción de uno de los ejemplos anteriores usando materiales de partida alternativos según sea apropiado. (En la Tabla 1, Ej. X indica que la preparación de este compuesto se describe en el Ejemplo X o se prepara según el Ejemplo X).

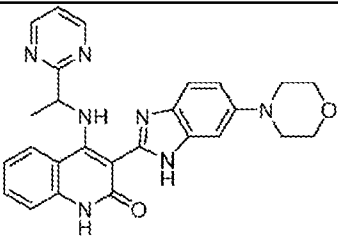
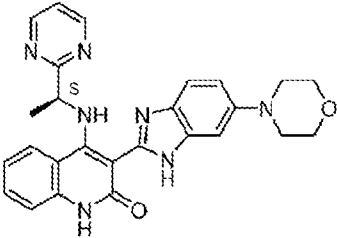
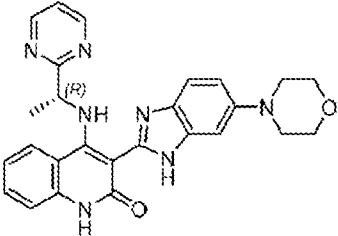
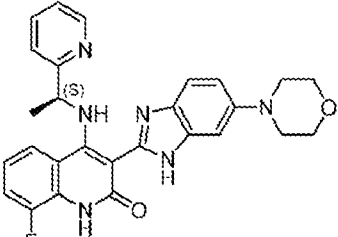
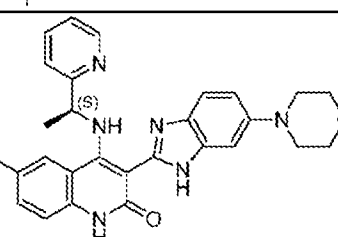
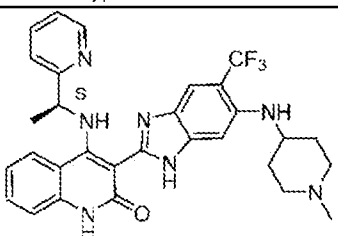
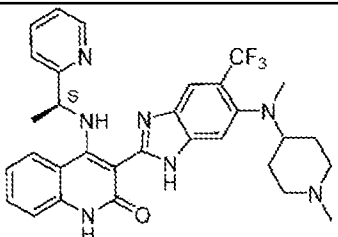
Como se entiende por un experto en la técnica, los compuestos sintetizados mediante el uso de los protocolos como se indica pueden existir como un solvato, por ejemplo, hidrato, y/o contienen solvente residual o impurezas menores. Los compuestos aislados como una forma de sal pueden ser enteros estequiométricos, es decir, mono o disales, o de estequiometría intermedia.

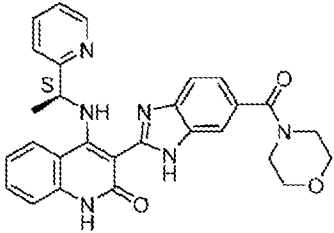
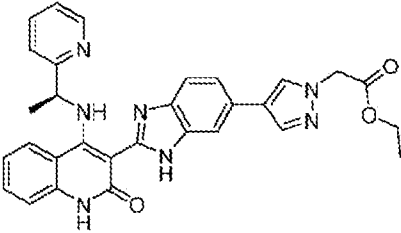
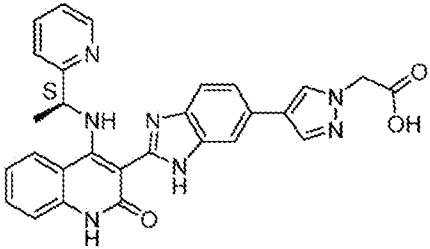
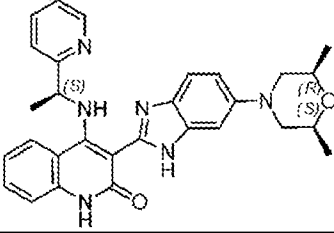
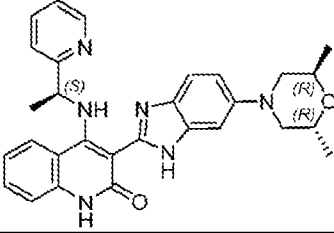
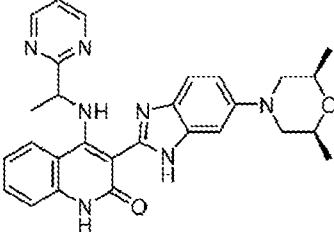
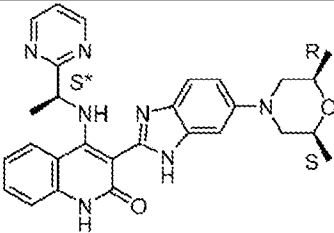
Tabla 1

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 8		Ex 1
Compuesto 8a		Ex 1
Compuesto 8b		Ex 1
Compuesto 9		Ex 1

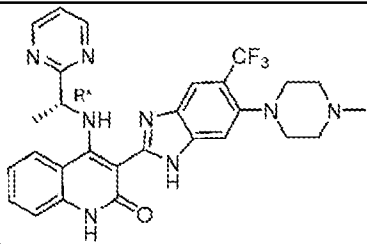
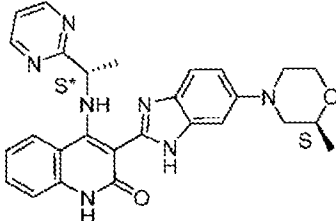
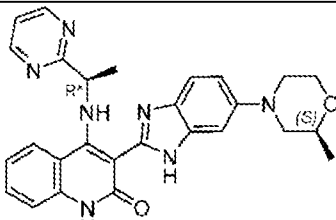
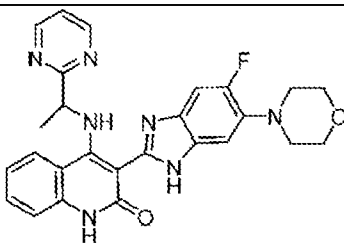
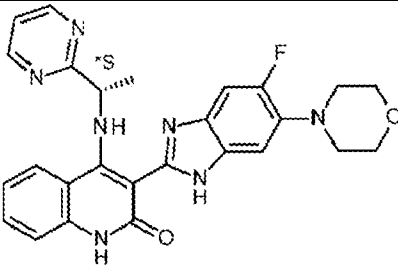
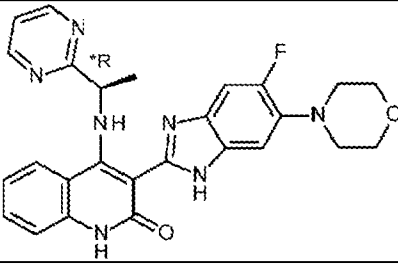
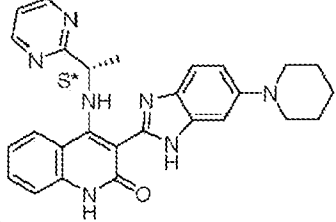
Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 9a		Ex 1
Compuesto 9b		Ex 1
Compuesto 10		Ex 1
Compuesto 10b		Ex 1
Compuesto 10a		Ex 1
Compuesto 11		Ex 1
Compuesto 11b		Ex 1

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 11a		Ex 1
Compuesto 12		Ex 1a
Compuesto 13		Ex 1
Compuesto 13b		Ex 1
Compuesto 13a		Ex 1
Compuesto 14		Ex 1a
Compuesto 15		Ex 1a

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 1		Ex 1
Compuesto 2		Ex 1
Compuesto 3		Ex 1
Compuesto 16		Ex 1a
Compuesto 17		Ex 1a
Compuesto 18		Ex 1a
Compuesto 19		Ex1a

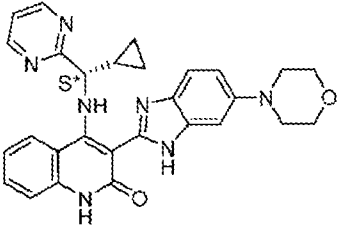
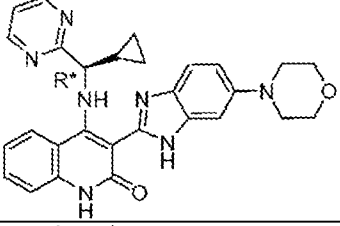
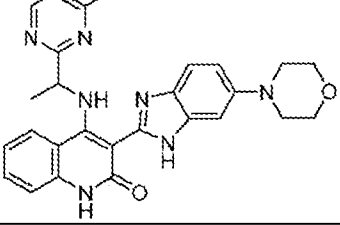
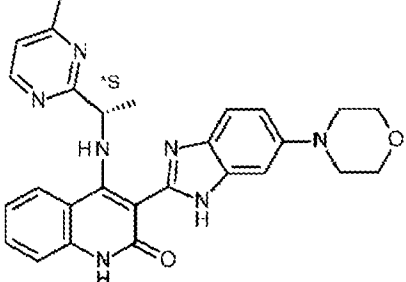
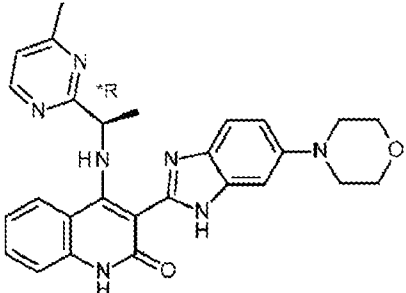
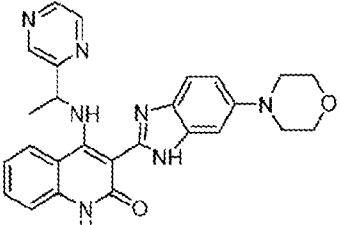
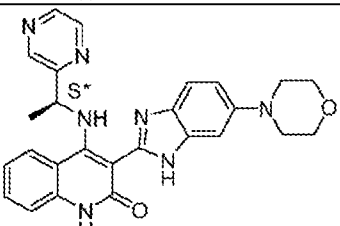
Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 20		Ex 1a
Compuesto 5		Ex 3
Compuesto 5a	 Como una sal de ácido trifluoroacético	Ex 4
Compuesto 4		Ex 2
Compuesto 21		Ex 2
Compuesto 22		Ex 1
Compuesto 22a		Ex 1

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 22b		Ex1
Compuesto 23		Ex 1
Compuesto 23a		Ex 1
Compuesto 23b		Ex 1
Compuesto 24		Ex 1a
Compuesto 25		Ex 1
Compuesto 25a		Ex 1

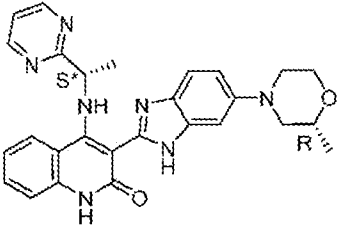
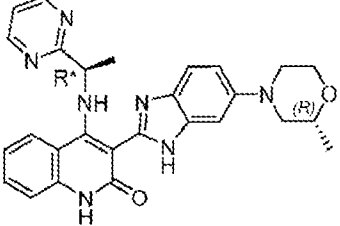
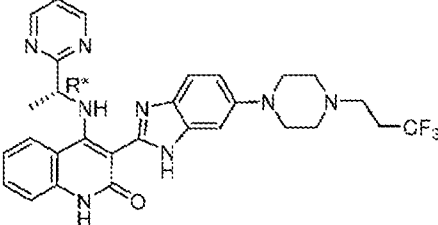
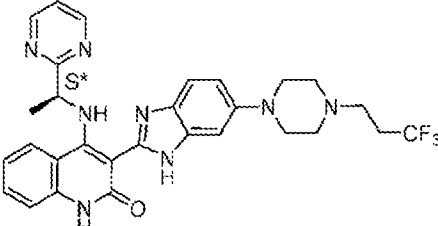
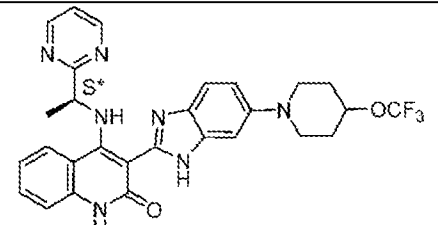
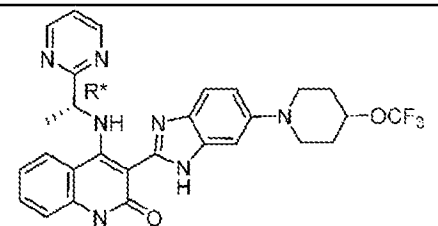
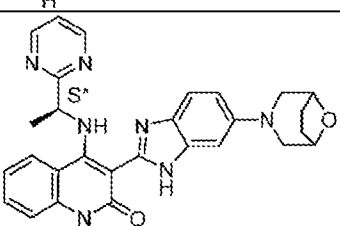
Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 25b		Ex 1
Compuesto 26a		Ex 2
Compuesto 26b		Ex 2
Compuesto 27		Ex 1
Compuesto 27a		Ex 1
Compuesto 27b		Ex 1
Compuesto 28		Ex 2

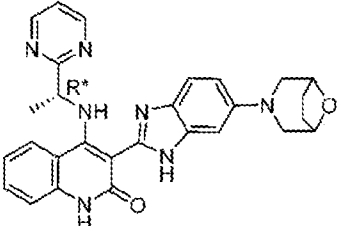
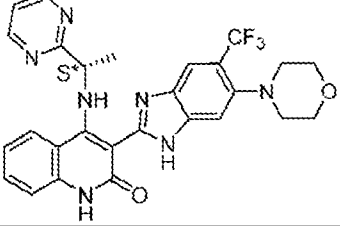
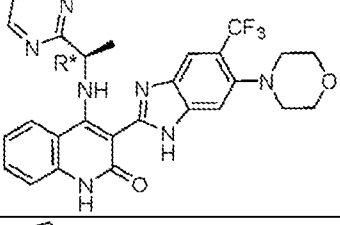
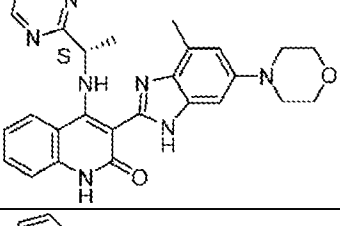
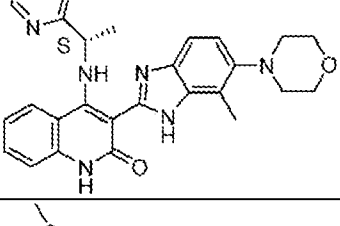
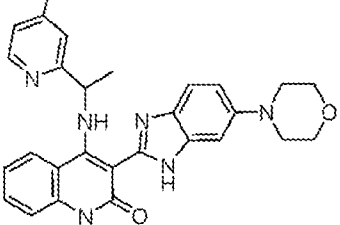
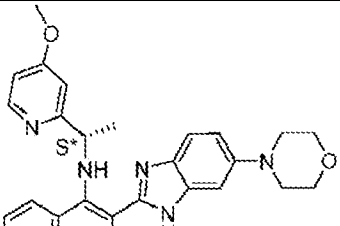
Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 28b		Ex 2
Compuesto 29		Ex 1
Compuesto 29a		Ex 1
Compuesto 29b		Ex 1
Compuesto 30		Ex 1
Compuesto 30a	 Como una sal de ácido trifluoroacético	Ex 1
Compuesto 30b	 Como una sal de ácido trifluoroacético	Ex 1

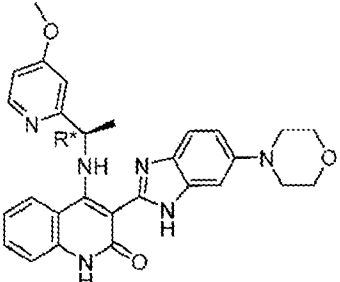
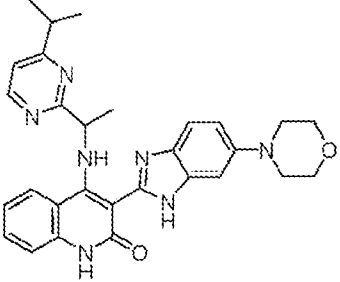
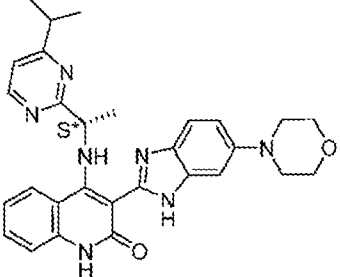
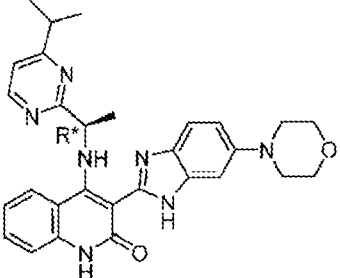
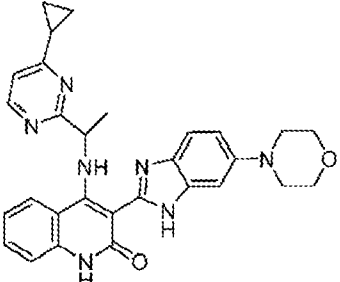
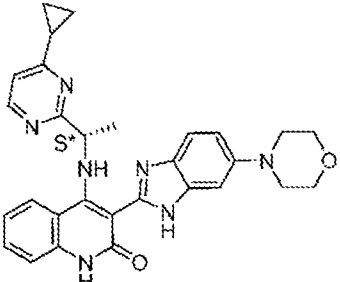
Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 31		Ex 1
Compuesto 31a		Ex 1
Compuesto 31b		Ex 1
Compuesto 32		Ex 1
Compuesto 32a		Ex 1
Compuesto 32b		Ex 1
Compuesto 33		Ex 1

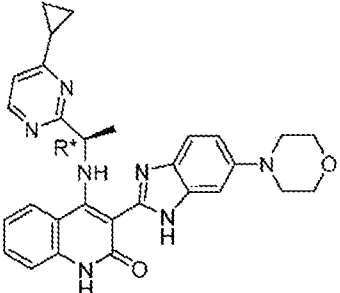
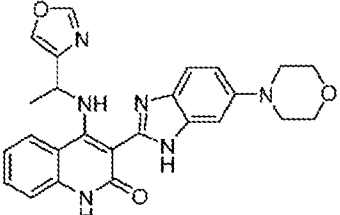
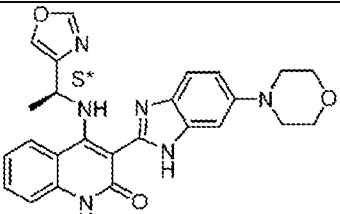
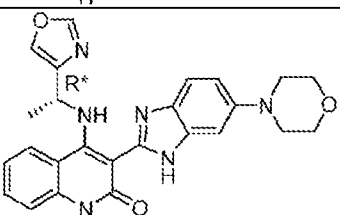
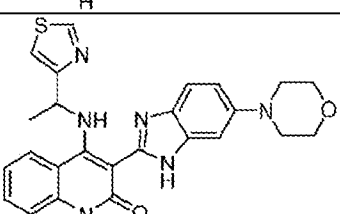
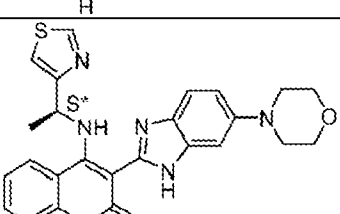
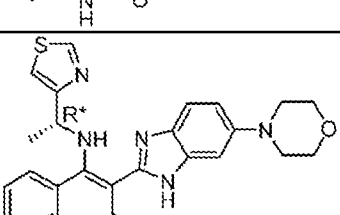
Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 33a		Ex 1
Compuesto 33b		Ex 1
Compuesto 34		Ex 1
Compuesto 34a		Ex 1
Compuesto 34b		Ex 1
Compuesto 35		Ex 1
Compuesto 35b		Ex 1

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 35a		Ex 1
Compuesto 36		Ex 1
Compuesto 36b		Ex 1
Compuesto 36a		Ex 1
Compuesto 37b		Ex 2
Compuesto 37a		Ex 2
Compuesto 39a		Ex 2

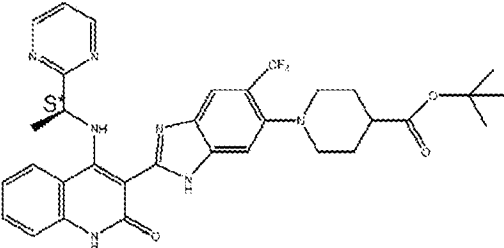
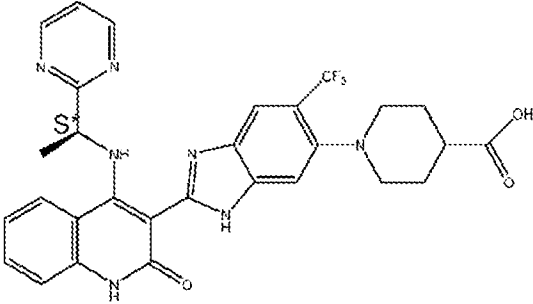
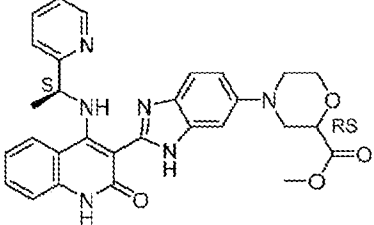
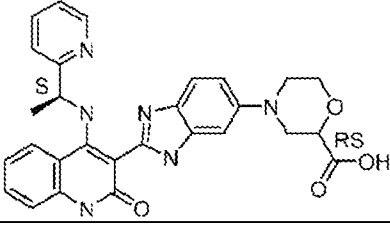
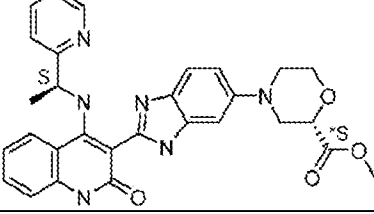
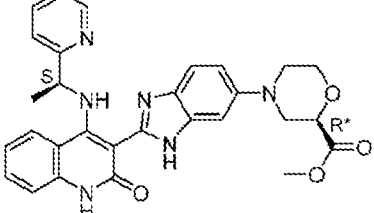
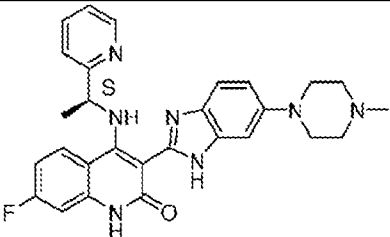
Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 40a		Ex 2
Compuesto 40b		Ex 2
Compuesto 41b		Ex 2
Compuesto 41a		Ex 2
Compuesto 43a		Ex 2
Compuesto 43b		Ex 2
Compuesto 44a		Ex 2

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 44b		Ex 2
Compuesto 45		Ex 1
Compuesto 45a		Ex1
Compuesto 46		Ex 1a
Compuesto 47		Ex 1
Compuesto 48		Ex 1
Compuesto 48a		Ex 1

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
5 Compuesto 48b 10		Ex 1
15 Compuesto 49 20		Ex 1
25 Compuesto 49a 30		Ex 1
35 Compuesto 49b 40		Ex 1
45 Compuesto 50 50		Ex 1
55 Compuesto 50a 60 65		Ex 1

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 50b		Ex 1
Compuesto 51		Ex 1
Compuesto 51a		Ex 1
Compuesto 51b		Ex 1
Compuesto 52		Ex 1
Compuesto 52a		Ex 1
Compuesto 52b		Ex 1

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 53		Ex 3
Compuesto 53b		Ex 3
Compuesto 53a		Ex 3
Compuesto 55		Ex 1a
Compuesto 56		Ex 1a
Compuesto 7		Ex 1a
Compuesto 6	 Como una sal de ácido trifluoroacético	Ex 5

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 57		Ex 1a
Compuesto 58		Ex 5
Compuesto 59		Ex 1a
Compuesto 60		Ex 5
Compuesto 61		Ex 6
Compuesto 62		Ex 6
Compuesto 63		Ex 1a

Número del compuesto	Estructura	Procedimiento
Compuesto 64		Ex 1a
Compuesto 65		Ex 1a
Compuesto 38a		Ex 2
Compuesto 38b		Ex 2
Compuesto 42		Ex 1a

Método de purificación, LC MS y RMN para compuestos preparados según los procedimientos indicados en la Tabla 1

Compuesto 9a

(S*)-3-(7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(oxazol-4-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona y el compuesto 9b

(R*)-3-(7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(oxazol-4-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 um, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 9 (mezcla de estereoisómeros) (260 mg, rendimiento del 55 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante preparación. SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 um; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % NH₃ H₂O), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de

boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 9a (50 mg, rendimiento del 19 %, pureza > 99 %) y el compuesto 9b.

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,12$ min, masa calculada para $C_{26}H_{26}FN_7O_2$ 487,21, m/z encontrada 488,4 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 13,06 (s, 1H), 11,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22-8,07 (m, 2H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (m, $J = 17,7$, 8,9 Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,42-5,30 (m, 1H), 3,35 (s, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Compuesto 10b

(S*)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(oxazol-4-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona y el compuesto 10a

(R*)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(oxazol-4-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 10 (mezcla de estereoisómeros) (115 mg, rendimiento del 12,4 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante preparación. SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak IA Daicel chemical Industries, Ltd., 250*50 mm de diámetro interno, 10 μ m; Fase A móvil: Hexano, Fase móvil B: IPA (0,1 % de DEA), A:B = 70:30 a 60 ml/min; Temp. de columna: 35 °C; Presión de columna: 2.0 MPa; Temp. de evaporador: 35 °C; Longitud de onda: 254 nm) para proporcionar el compuesto 10b (16,44 mg, rendimiento del 14,30 %, pureza > 98 %) y el compuesto 10a.

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 1: $R_T = 1,29$ min, masa calculada para $C_{27}H_{26}F_3N_7O_2$ 537,2, m/z encontrada 538,4 $[M+H]^+$.

RMN de (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,77 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,38 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 38,6$ Hz, 8H), 2,69 (d, $J = 14,3$ Hz, 3H), 1,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Compuesto 11b

(R*)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(oxazol-4-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona y el compuesto 11a

(S*)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(oxazol-4-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Inertsil ODS-3 20*250 mm 10 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: Agua (0,05 % $NH_3 \cdot H_2O$), Fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 25-40 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 11 (mezcla de estereoisómeros) (140 mg, rendimiento del 16,8 %) como sólidos amarillos. El material aislado se purificó aún más mediante SFC prep. (condición de separación: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % de $NH_3 \cdot H_2O$), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100 Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 11b (47,82 mg, 5,73 % de rendimiento, ee: >99 %) y el compuesto 11a (47,66 mg, 5,71 % de rendimiento, ee: >99 %).

Compuesto 11b:

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 0,97$ min, masa calculada para $C_{26}H_{27}N_7O_2$ 469,2, m/z encontrada 470,5 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 12,86-12,81 (m, 1H), 11,77-11,63 (m, 2H), 8,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,57-7,38 (m, 3H), 7,23-6,92 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,21 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Compuesto 11a:

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 0,97$ min, masa calculada para $C_{26}H_{27}N_7O_2$ 469,2, m/z encontrada 470,5 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general A: δ 12,86-12,82 (m, 1H), 11,77-11,63 (m, 2H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,57-7,38 (m, 3H), 7,23-6,92 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,21 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,64 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

5 Compuesto 13b

(S*)-3-(7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: Agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), Fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 13 (mezcla de estereoisómeros) (400 mg, rendimiento del 66 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μm ; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 13 b (80 mg, 20 % de rendimiento, pureza >99 %).

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: R_T = 1,11 min, masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{O}$ 497,23, m/z encontrada 498,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) Procedimiento general A: δ 8,52 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,10 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,55 (m, J = 6,7 Hz, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

25 Compuesto 14

(S*)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 14 (166,33 mg, rendimiento del 14,1 %, pureza >98 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 1: R_T = 1,26 min, masa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ 547,2, m/z encontrada 548,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

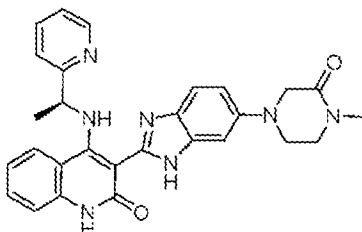
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,50 (s, 1H), 8,03-7,86 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (d, J = 44,7 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,65 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).

Compuesto 15

(S)-3-(6-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

45

50



55

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 15 (16,64 mg, rendimiento del 14,06 %) como sólidos amarillos.

60

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: R_T = 1,13 min, masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 493,2, m/z encontrada 494,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,49 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,58 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,18-6,98 (m, 3H), 5,47-5,42 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,03 (s, 3H), 1,78 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

65

Compuesto 16

(S)-8-fluoro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)-amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 16 (25 mg, rendimiento del 10,3 %) como sólidos marrones.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,44$ min, masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2$ 484,2, m/z encontrada 485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,48 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1,5H), 7,52-7,46 (m, 0,5H), 7,36-7,24 (m, 2,5H), 7,16 (s, 0,5H), 7,06 (m, 2H), 5,48-5,38 (m, 1,5H). 5H), 7,36-7,24 (m, 2,5H), 7,16 (s, 0,5H), 7,06 (m, 2H), 5,48-5,38 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 1,78 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Compuesto 17

(S)-6-fluoro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)-amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 17 (120 mg, rendimiento del 24,8 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,34$ min, masa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2$ 484,2, m/z encontrada 485,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general A: δ 12,92-12,88 (m, 1H), 12,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,40H), 12,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,53H), 11,65 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,61-7,34 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 1,73-1,70 (m, 3H).

Compuesto 18

(S)-3-(6-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto bruto, después se purificó mediante TLC previa (diclorometano/metanol = 8/1, $R_f = 0,3$) para dar el compuesto 18 (39,35 mg, rendimiento del 8,4 %, pureza >99 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,31$ min, masa calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ 561,2, m/z encontrada 562,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general A: δ 13,06 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 12,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 0,5H), 12,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,5H), 11,62 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 8,62-8,48 (m, 1H), 2,91-7,68 (m, 3H), 7,59-7,45 (m, 2H), 7,40-7,02 (m, 4H), 5,59-5,46 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 6,3$ Hz, 0,5H), 4,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 0,5H), 3,84-3,51 (m, 3H), 3,08-2,87 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,94-1,53 (m, 5H).

Compuesto 19

(S)-3-(6-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]-imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 19 (2,10 mg, rendimiento del 3,7 %, pureza >99 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,50$ min, masa calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$ 575,2, m/z encontrada 576,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,54-8,47 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 7,13-7,05 (m, 1H), 5,55-5,46 (m, 1H), 3,00-2,84 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,96-1,54 (m, 7H).

5 Compuesto 20

(S)-3-(6-(morfolina-4-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)-etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 20 (105,21 mg, rendimiento del 24,76 %, pureza >99 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 1: $R_T = 1,48$ min, masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$ 494,2, m/z encontrada 495,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general A: δ 13,22 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 12,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,58-5,50 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,55 (s, 4H), 1,74 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H).

Compuesto 21

3-(6-((2R,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((S)-1-(piridin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1) y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm 5 μm , velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 21 (8,11 mg, rendimiento del 3,8 %, pureza >99 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,37$ min, masa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ 494,6, m/z encontrada 495,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general A: δ 12,91 (s, 0,5H), 12,87 (s, 0,5H), 12,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 12,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 0,5H), 11,57 (s, 1H), 8,54 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,96 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 15,1$, 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,45 (m, 3H), 7,38-7,20 (m, 3H), 7,16-6,88 (m, 2H), 5,55-5,43 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,16 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 2,84 (dd, $J = 11,3$, 6,0 Hz, 2H), 1,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

40 Compuesto 22a

3-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((S*)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 22 (mezcla de estereoisómeros) (23 mg, rendimiento del 9,5 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μm ; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Isopropanol (0,1 % de DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100 Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 22a (2,17 mg, 9,4 % de rendimiento, ee: >99 %) y el compuesto 22b.

Compuesto 22a: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,16$ min, masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$ 495,2, m/z encontrada 496,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,67 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,51 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H).

60 Compuesto 23a

(S*)-3-(7-fluoro-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)-etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 %

(%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 23 (mezcla de estereoisómeros) (140 mg, rendimiento del 19 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % NH₃·H₂O), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 23a (50 mg, rendimiento del 36 %, pureza > 99 %) y el compuesto 23b.

Compuesto 23a: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: R_T = 1,56 min, masa calculada para C₂₆H₂₄FN₇O₂ 485,2, m/z encontrada 486,4 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) Procedimiento general A: δ 13,08 (s, 1H), 12,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 1,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Compuesto 24

(S)-3-(7-fluoro-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)-amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 24 (75 mg, rendimiento del 12 %, pureza >99 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: R_T = 1,45 min, masa calculada para C₂₇H₂₅FN₆O₂ 484,20, m/z encontrada 485,4 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) Procedimiento general A: δ 11,63 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,43 (m, 3H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,08 (m, J = 16,3, 7,9 Hz, 2H), 5,42 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,05 (s, 4H), 1,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Compuesto 25a

(S*)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 25 (mezcla de estereoisómeros) (16 mg, rendimiento del 5,2 %) como sólidos marrones. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % de DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 25a (3,81 mg, rendimiento del 23,8 %, pureza > 99 %) y el compuesto 25b.

Compuesto 25a: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: R_T = 1,30 min, masa calculada para C₂₈H₂₇F₃N₈O 548,2, m/z encontrada 549,3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H(400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,72 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,85-7,71 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 1H), 5,60-5,52 (m, 1H), 3,20-2,87 (m, 8H), 2,65 (d, J = 13,3 Hz, 3H), 1,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Compuesto 26a

3-(6-(S)-2-metilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((S*)-1-(pirimidin-2-il)-etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1) y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 26 (mezcla de estereoisómeros) (45,0 mg, rendimiento del 28,3 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralCel OZ-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Isopropanol (0,1 % DEA), A:B = 55:45 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) hasta el compuesto 26a (12,49 mg, rendimiento del 27,7 %, pureza >99 %) y el compuesto 26b. Compuesto 26a:

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,26$ min, masa calculada para $C_{27}H_{27}N_7O_2$ 481,2, m/z encontrada 482,2 $[M+H]^+$.

5 RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ : 8,68 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,09 (d,

$J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,47 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,01-3,98 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,53 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 1,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

10

Compuesto 27a

(S*)-3-(5-fluoro-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)-etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

15 La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 27 (mezcla de estereoisómeros) (88 mg, rendimiento del 19,0 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % de DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 254 nm) para proporcionar el compuesto 27a (15,13 mg, rendimiento del 17,19 %, pureza > 99 %) y el compuesto 27b.

20
25 Compuesto 27a: LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,51$ min, masa calculada para $C_{26}H_{24}FN_7O_2$ 485,2, m/z encontrada 486,3 $[M+H]^+$.

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) Procedimiento general A: δ 13,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 12,03 (d, $J = 7,3$ Hz, 0,45H), 11,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 0,42H), 11,58 (s, 1H), 8,80-8,77 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,45-7,17 (m, 4H), 7,12-7,07 (s, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,00 (s, 4H), 1,74 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

30

Compuesto 28a

(S*)-3-(6-(piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)-amino)quinolin-2(1H)-ona

35

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 40: 1) y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 28 (mezcla de estereoisómeros) (45,0 mg, rendimiento del 32,3 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A:B = 50:50 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 28a (10,53 mg, rendimiento del 23,4 %, pureza > 99 %) y el compuesto 28b. Compuesto 28a: LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,20$ min, masa calculada para $C_{27}H_{27}N_7O$ 465,2, m/z encontrada 466,3 $[M+H]^+$.

40

45

RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ : 8,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,06 (dd, $J_{1,2} = 1,6$ Hz, $J_{1,3} = 8,8$ Hz, 1H), 5,46 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 1,82-1,77 (m, 7H), 1,64-1,60 (m, 2H).

50

Compuesto 29a

(S*)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)-3-(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

55

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 29 (mezcla de estereoisómeros) (35 mg, rendimiento del 23,7 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A:B = 50:50 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 29a (6,17 mg, rendimiento del 17,63 %, pureza > 99 %) y el compuesto 29b.

60

65

Compuesto 29a: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,27$ min, masa calculada para $C_{27}H_{26}N_6O_2$ 466,2, m/z encontrada 467,4 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 12,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 12,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 12,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 11,58 (s, 1H), 8,85-8,71 (m, 2H), 8,07 (dd, $J = 7,9$, 5,0 Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,59 (s, 0,5H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 5,60-5,52 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 3,51-3,33 (m, 2H), 2,93-2,78 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 7H).

Compuesto 34a

(S*)-4-((1-(4-metilpirimidin-2-il)etil)amino)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 34 (mezcla de estereoisómeros) (100 mg, rendimiento del 33,0 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A:B = 50:50 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 34a (15,14 mg, rendimiento del 15,1 %, pureza > 99 %) y el compuesto 34b.

Compuesto 34a: LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,16$ min, masa calculada para $C_{27}H_{27}N_7O_2$ 481,2, m/z encontrada 482,2 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,45 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62-7,42 (m, 2H), 7,37-7,00 (m, 5H), 5,35 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,95-3,81 (m, 4H), 3,21-3,11 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Compuesto 35b

(S*)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirazin-2-il)etil)amino)-quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 35 (mezcla de estereoisómeros) (178 mg, rendimiento del 24,1 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralCel OJ-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA) A:B = 60:40 a 50 ml/min, temperatura de la columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 35b (63,71 mg, rendimiento del 35,8 %, pureza >99 %) y el compuesto 35a. Compuesto 35b: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 3: $R_T = 1,01$ min, masa calculada para $C_{26}H_{25}N_7O_2$ 467,21, m/z encontrada 468,2 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 5,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 1,80 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Compuesto 36b

(S*)-4-((1-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)etil)amino)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 36 (mezcla de estereoisómeros) (110 mg, rendimiento del 13 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*25 mm de diámetro interno, 10 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: MeOH (0,1 % DEA) A:B = 50:50 a 60 ml/min, temperatura de la columna: 25 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 36b (31,35 mg, rendimiento del 28,5 %, pureza >99 %) y el compuesto 36a.

Compuesto 36b: LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 5: $R_T = 1,18$ min, masa calculada para $C_{26}H_{25}N_7O_2$ 497,25, m/z encontrada 498,2 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 12,86 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 11,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,5H), 11,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 0,5), 11,56 (s, 1H), 8,23-8,15 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,36 (d, $J =$

8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 0,6H), 7,15 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 1,5$ Hz, 0,4H), 6,97 (td, $J = 9,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 4,2, 2,3$ Hz, 1H), 5,44-5,35 (m, 1H), 4,41 (ddd, $J = 17,2, 8,9, 4,6$ Hz, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,11 (d, $J = 3,9$ Hz, 4H), 1,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,35 (dd, $J = 6,4, 2,9$ Hz, 6H).

5 Compuesto 37b

3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(((*R*^{*})-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona y compuesto 37a 3-(6-((2*R*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(((*S*^{*})-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol=30:1), para dar el compuesto 37 (mezcla de estereoisómeros) como un sólido amarillo (45 mg, rendimiento del 20,9 %). El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*25 mm de diámetro interno, 10 um; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: EtOH/ACN/DEA = 85/15/0,2, A:B = 50:50 a 60 ml/min; Temp. de columna: 25 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 37b (17,16 mg, rendimiento del 38,13 %, pureza del 96 %) y el compuesto 37a (14,79 mg, rendimiento del 32,87 %, pureza del 97 %). **Compuesto 37b:** LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,34$ min, masa calculada para C₂₈H₂₉N₇O₂ 495,2, m/z encontrada 496,4 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general B: δ 8,67 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,35-7,23 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,21 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,90 (dd, $J = 11,5, 5,8$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,33 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). **Compuesto 37a:** LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,34$ min, masa calculada para C₂₈H₂₉N₇O₂ 495,2, m/z encontrada 496,4 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,14 (dd, $J = 17,4, 9,8$ Hz, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,49-5,37 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,19 (dd, $J = 9,4$ Hz, 2H), 2,88 (dd, $J = 11,5, 5,8$ Hz, 2H), 1,77 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Compuesto 39a

3-(6-((2*S*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(((*S*^{*})-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 30:1), para dar el compuesto 39 (mezcla de estereoisómeros) como un sólido amarillo (45 mg, rendimiento del 20,9 %). El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante preparación. SFC (condición de separación: Columna: ChiralCel OZ-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 um, Fase móvil A: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A: B = 60:40 a 50 ml/min, temperatura de la columna: 38 °C, presión de la boquilla: 100Bar; temperatura de la boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; temperatura de la recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporciona el compuesto 39a (8,96 mg, 19,91 % de rendimiento, pureza 99 %).

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,30$ min, masa calculada para C₂₈H₂₉N₇O₂ 495,2, m/z encontrada 496,3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H(400 MHz, DMSO-*d*₆) Procedimiento general A: δ 12,85 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 12,09 (dd, $J = 45,6, 8,2$ Hz, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,86-8,74 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,6H), 7,49 (dd, $J = 14,9, 8,2$ Hz, 1,4H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 0,6 H), 7,09 (dd, $J = 15,1, 6,8$ Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,16 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 1,76 (dd, $J = 9,7, 6,7$ Hz, 3H), 1,27-1,24 (m, 6H).

Compuesto 40a

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 30:1) para dar el compuesto 40 (mezcla de estereoisómeros) como un sólido amarillo (40 mg, rendimiento del 25,5 %). El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante preparativa SFC (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 um, Fase móvil A: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA) A: B = 50:50 a 50 ml/min Temperatura de columna: 38 °C Presión de boquilla: 100Bar; temperatura de la boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; temperatura de la recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) hasta el compuesto 40a (7,17 mg, rendimiento del 17,9 %, pureza >99 %) y el compuesto 40b.

Compuesto 40a:

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,23$ min, masa calculada para C₂₇H₂₇N₇O₂ 481,2, m/z encontrada 482,3 [M+H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,67 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,35-7,23 (m, 2,5H), 7,16 (t, $J = 7,7$ Hz, 1,54H), 7,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 3,83 (t, $J = 10,3$ Hz, 2H), 3,48 (dd, $J = 32,3, 11,4$ Hz, 2H), 2,80 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,47 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 1,78 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Compuesto 41b

(*R**)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)-3-(6-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona y compuesto 41a(*S**)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)-3-(6-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 50: 1) y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 41 (mezcla de estereoisómeros) (40,0 mg, rendimiento del 21,6 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μm ; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 41b (15,10 mg, rendimiento del 37,8 %, pureza >99 %) y el compuesto 41a (15,00 mg, rendimiento del 37,5 %, pureza >99 %).

Compuesto 41b: LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,08$ min, masa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ 562,2, m/z encontrada 563,3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ : 8,68 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 5,47 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,24-3,22 (m, 4H), 2,72-2,65 (m, 6H), 2,50-2,41 (m, 2H), 1,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Compuesto 41a: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, Método 4: $R_T = 0,59$ min, masa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ 562,2, m/z encontrada 563,3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ : 8,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,04 a 7,01 (m, 1H), 5,47 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,23-3,21 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 6H), 2,53-2,43 (m, 2H), 1,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Compuesto 43a

(*S**)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)-3-(6-(4-(trifluorometoxy)piperidin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 30: 1) y después se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μm , velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 43 (mezcla de estereoisómeros) (40,0 mg, rendimiento del 22,1 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 unidades; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto del título 43a (15,35 mg, rendimiento del 38,4 %, pureza > 99 %) y el compuesto 43b.

Compuesto 43a:

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,48$ min, masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ 549,2, m/z encontrada 550,3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ : 8,68 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,47 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Compuesto 44a

3-(6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(((*S**)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 30:1) para dar el compuesto 44 (mezcla de estereoisómeros) como un sólido amarillo (50 mg, rendimiento del 15,6 %). El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC (condición de separación: Columna: ChiralCel OZ-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 µm. Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: etanol (0,1 % DEA) A:B = 60:40 a 50 ml/min Temperatura de columna: 38 °C Presión de boquilla: 100Bar; temperatura de la boquilla: 60 °C; temp. de evaporador:

20 °C; temperatura de la recortadora: 25 °C; longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 44a (2,58 mg, rendimiento del 5,2 %, pureza del 98 %) y el compuesto 44b.

Compuesto 44a:

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: R_T = 1,25 min, masa calculada para C₂₈H₂₇N₇O₂ 493,2, m/z encontrada 494,3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) Procedimiento general A: δ 8,74-8,72 (m, 2H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 0,6H), 7,05 (s, 0,4H), 6,91-6,86 (m, 1H), 5,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 0,4H), 6H), 7,05 (s, 0,4H), 6,91-6,86 (m, 1H), 5,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,37 (d, *J* = 10,7 Hz, 3H), 2,82 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,90-1,81 (m, 4H), 1,74-1,71 (m, 3H).

Compuesto 45

(S*)-3-(6-morfolino-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 µm, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: Agua (0,01 % NH₃H₂O), Fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros (50,0 mg, rendimiento del 20,8 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 unidades; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 45 (9,00 mg, 18,0 % de rendimiento, pureza >99 %) y el compuesto 45a.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: R_T = 1,92 min, masa calculada para C₂₇H₂₄F₃N₇O₂ 535,1, m/z encontrada 536,2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ: 8,72-8,70 (m, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 5,57 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,84 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 1,83-1,81 (m, 3H).

Compuesto 46

(S)-3-(4-metil-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)-amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 µm, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 46 (50 mg, rendimiento del 20,5 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 3: R_T = 1,02 min, masa calculada para C₂₇H₂₇N₇O₂ 481,22, m/z encontrada 482,2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,22-7,04 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,20-3,02 (m, 4H), 2,64-2,52 (m, 3H), 1,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Compuesto 47

(S)-3-(7-metil-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)-etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 µm, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros (80 mg, rendimiento del 32,8 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna:

ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 µm; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % DEA), A:B = 50:50 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 47 (60,36 mg, 75,5 % de rendimiento, pureza >99 %). LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 3: R_T = 1,13 min, masa calculada para C₂₇H₂₇N₇O₂ 481,22, m/z encontrada 482,3 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,10 (d,

J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10-7,07 (s, 1H), 5,55 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,88 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 2,67-2,51 (m, 3H), 1,80 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Compuesto 48a

(S*)-4-((1-(4-metoxipiridin-2-il)etil)amino)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 µm, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B:

Acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 48 (mezcla de estereoisómeros) (300 mg, rendimiento del 32,9 %) como sólidos marrones. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 µm; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % de DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 48a (77,41 mg, rendimiento del 25,8 %, pureza > 99 %) y el compuesto 48b.

Compuesto 48a: LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: R_T = 1,17 min, masa calculada para C₂₈H₂₈N₆O₃ 496,2, m/z encontrada 497,2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,25 (d, J=5,9, 1H), 7,96 (d, J=8,2, 1H), 7,63-7,45 (m, 2H), 7,35-7,02 (m, 5H), 6,85-6,77 (m, 1H), 5,44-5,34 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 4H), 1,77 (d, J=6,7, 3H).

Compuesto 49a

(S*)-4-((1-(4-isopropilpirimidin-2-il)etil)amino)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 µm, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 49 (mezcla de estereoisómeros) (60 mg, rendimiento del 26,1 %) como sólidos marrones. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 µm; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % de DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto del título 49a (8,53 mg, rendimiento del 14,2 %, pureza > 99 %) y el compuesto 49b.

Compuesto 49a: LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: R_T = 1,47 min, masa calculada para C₂₉H₃₁N₇O₂ 509,2, m/z encontrada 510,2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-6,97 (m, 7H), 5,50-5,42 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 4H), 3,21-3,13 (m, 4H), 2,87-2,76 (m, 1H), 1,80 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 6H).

Compuesto 50a

(S*)-4-((1-(4-ciclopropilpirimidin-2-il)etil)amino)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 µm, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % NH₃·H₂O), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 50 (mezcla de estereoisómeros) (120 mg, rendimiento del 20,8 %) como sólidos marrones. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*25 mm de diámetro interno, 10 µm; Fase A móvil: CO₂ supercrítico, fase móvil B: EtOH/ACN/DEA=95/5/0,2; A:B = 50:50 a 70 ml/min; Temp. de columna: 25 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 50a (58,16 mg, rendimiento del 48,5 %, pureza > 99 %) y el compuesto 50b.

Compuesto 50a: LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: $R_T = 1,41$ min, masa calculada para $C_{29}H_{29}N_7O_2$ 507,2, m/z encontrada 508,2 $[M+H]^+$.

- 5 RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,34 (d, $J=5,3$, 1H), 8,16 (d, $J=8,1$, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,33 (d, $J=8,2$, 1H), 7,26-7,06 (m, 4H), 5,27-5,13 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 4H), 3,22-3,16 (m, 4H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,69 (d, $J=6,4$, 3H), 0,98-0,78 (m, 4H).

Compuesto 51a

- 10 (S*)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(oxazol-4-il)etil)amino)-quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 51 (mezcla de estereoisómeros) (130 mg, rendimiento del 21,7 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralPak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % de DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 51a (48,32 mg, rendimiento del 37,2 %, pureza > 99 %) y el compuesto 51b.

25 Compuesto 51a: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 3: $R_T = 1,10$ min, masa calculada para $C_{25}H_{24}N_6O_3$ 456,19, m/z encontrada 457,2 $[M+H]^+$.

- 25 RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,03-7,01 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 1,71 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

30 Compuesto 52a

(S*)-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(tiazol-4-il)etil)amino)-quinolin-2(1H)-ona

35 La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para dar el compuesto 52 (mezcla de estereoisómeros) (110 mg, rendimiento del 17,7 %) como sólidos amarillos. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (condición de separación: Columna: ChiralCel OZ-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m; Fase A móvil: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Etanol (0,1 % de DEA), A:B = 60:40 a 50 ml/min; Temp. de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; Temp. de recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 52a (25,88 mg, rendimiento del 23,5 %, pureza > 99 %) y el compuesto 52b.

45 Compuesto 52a: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 3: $R_T = 1,12$ min, masa calculada para $C_{25}H_{24}N_6O_2S$ 474,21, m/z encontrada 473,2 $[M+H]^+$.

- 50 RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) Procedimiento general A: δ 8,96 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 7,34-7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 1,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Compuesto 53b

(R*)-3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona y compuesto 53a

- 55 (S*)-3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se filtró a presión reducida. La torta filtrada se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 53 (mezcla de estereoisómeros) (200 mg, rendimiento del 12,4 %) como un sólido amarillo. El compuesto bruto se purificó adicionalmente mediante SFC (condición de separación: Columna: ChiralCel OJ-H Daicel chemical Industries, Ltd., 250*30 mm de diámetro interno, 5 μ m, Fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: Metanol (DEA al 0,1 %) A:B = 60:40 a 50 ml/min Temperatura de columna: 38 °C Presión de boquilla: 100Bar; temperatura de la boquilla: 60 °C; Temp. de evaporador: 20 °C; temperatura de la recortadora: 25 °C; Longitud de onda: 220 nm) para proporcionar el compuesto 53b (29,27 mg, rendimiento del 14,64 %, pureza >99 %) y el compuesto 53a (40,90 mg, rendimiento del 20,45 %, pureza 99 %).

Compuesto 53b: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,29$ min, masa calculada para $C_{26}H_{22}N_8O$ 462,2, m/z encontrada 463,4 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 13,02 (s, 1H), 12,13 (dd, $J = 23,8$, 8,1 Hz, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,79 (dd, $J = 4,8$, 3,6 Hz, 2H), 8,17 (s, 0,5H), 8,09-8,05 (m, 1,5zH), 7,88 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,5H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,61-5,53 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 1,78 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Compuesto 53a: LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_T = 1,28$ min, masa calculada para $C_{26}H_{22}N_8O$ 462,2, m/z encontrada 463,4 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 13,02 (s, 1H), 12,13 (dd, $J = 23,9$, 8,2 Hz, 1H), 11,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,79 (dd, $J = 4,8$, 3,5 Hz, 2H), 8,17 (s, 0,5H), 8,09-8,04 (m, 1,5H), 7,88 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,5H), 7,51 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,61-5,52 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 1,78 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Compuesto 55

(S)-3-(6-Morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)-quinolin-2(1H)-ona

Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante TLC (DCM : MeOH = 10: 1) preparativa para proporcionar los materiales parcialmente purificados como aceite marrón. El producto se particionó entre acetonitrilo (10 ml) y agua (5 ml). La solución se liofilizó para dar el compuesto 55 (15,0 mg, 98,8 % de pureza, 13,4 % de rendimiento) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B-2, método 5: $R_T = 3,360$ min, masa calculada para $C_{27}H_{26}N_6O_2$ 466,21, m/z encontrada 467,0 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general B: δ 12,92 (br. s., 0,4H), 12,89 (br. s., 0,6H), 12,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,4H), 12,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6H), 11,61 (br. s., 1H), 8,58 - 8,52 (m, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,4H), 7,54 - 7,45 (m, 2,6H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1,6H), 7,13 (s, 0,4H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 5,55 - 5,45 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,18 - 3,04 (m, 4H), 1,76 - 1,68 (m, 3H).

Compuesto 56

(S)-3-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)-etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 45 ml de agua y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante TLC (DCM : MeOH = 10: 1) para dar el producto como aceite marrón. El producto se particionó entre acetonitrilo (10 ml) y agua (5 ml). La solución se liofilizó a sequedad para dar el compuesto 56 (20,0 mg, 96,3 % de pureza, 8,90 % de rendimiento) como sólidos amarillos. LC-MS (ESI) Procedimiento general B-2, método 4: $R_T = 5,307$ min, masa calculada para $C_{30}H_{33}N_7O$ 507,27, m/z encontrada 508,1 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general B: δ 12,92 - 12,82 (m, 1H), 12,32 - 12,27 (m, 0,5H), 12,20 - 12,12 (m, 0,5H), 11,58 (br s, 1H), 8,54 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 1,5H), 7,12 - 7,02 (m, 1,5H), 7,01 - 6,90 (m, 1H), 5,48 (d br, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,12 (br s, 4H), 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,63 (br s, 4H), 1,78 - 1,65 (m, 3H), 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Compuesto 7

(S)-metil-1-(2-(2-oxo-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-4-carboxilato

Una vez finalizada la reacción, la mezcla se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m, Fase móvil A: agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v), Fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 25 ml/min, condición de gradiente de 51 % B a 81 %). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente al vacío, y a continuación se liofilizó para dar el compuesto 7 (70 mg, 96,62 % de pureza, 37,7 % de rendimiento) como polvo blanco.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B-2, método 5: $R_T = 3,706$ min, masa calculada para $C_{30}H_{30}N_6O_3$ 522,24, m/z encontrada 523,0 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general B: δ 12,91 (br. s., 0,4H), 12,86 (br. s., 0,6H), 12,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,4H), 12,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,6H), 11,59 (br. s., 1H), 8,58 - 8,52 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,4H), 7,53 - 7,44 (m, 2,6H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 1,6H), 7,13

(s, 0,4H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 5,58 - 5,42 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,54 - 2,53 (m, 1H), 1,96 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 5H).

Compuesto 57

1-(2-(2-oxo-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-4-carboxilato de (S*)-terc-butilo

La mezcla resultante se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el producto bruto.

El producto bruto se purificó mediante HPLC *prep.* (Columna: Phenomenex Gemini 150 x 25 mm x 10 μ m, Fase móvil A: agua (0,05 % hidróxido de amoníaco v/v), Fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 25 ml/min, condición de gradiente de 75 % B a 100 %). Se recogieron las fracciones puras y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se suspendió en agua (10 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para dar los compuestos racémicos (101 mg, pureza del 95 %, rendimiento del 33,7 %) como sólidos amarillos. A continuación, los productos teracémicos se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos (condición de separación: AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: 0,1 % NH₃H₂O/EtOH, A:B = 55:45 a 80 ml/min; Temp. de columna: 38; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60; Temp. de evaporador: 20; Temp. de recortadora: 25; Longitud de onda: 220 nm). Se recogieron las dos fracciones y el disolvente se evaporó al vacío. Los dos residuos se volvieron a suspender en agua (10 ml) y las mezclas resultantes se liofilizaron a sequedad para dar el compuesto 57 (39,3 mg, 99,9 % de pureza, 13,2 % de rendimiento).

LC-MS (ESI) Procedimiento general B-2, método 6: $R_T = 5,242$ min, masa calculada para C₃₃H₃₄F₃N₇O₃ 633,27, m/z encontrada 634,0 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) Procedimiento general B: δ 13,30 (br. s., 0,5H), 13,28 (br. s., 0,5H), 12,10 (d, $J = 7,1$ Hz, 0,5H), 11,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 0,5H), 11,62 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (s, 0,5H), 7,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,72 (s, 0,5H), 7,52 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,64 - 5,54 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,43 - 2,36 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,75 (m, 3H), 1,72 - 1,66 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Compuesto 58

ácido (S*)-1-(2-(2-oxo-4-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-5-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidin-4-carboxílico

La mezcla resultante se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto de la mezcla en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 10 μ m, Fase móvil A: agua (0,225 % FA); Fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 22 ml/min, condiciones de gradiente del 38 % B al 68 %). Se recogieron las fracciones puras y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se suspendió en agua (10 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para dar los compuestos racémicos (50 mg, 97 % de pureza) como un sólido amarillo. Los compuestos racémicos se separaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos (condiciones de separación: AD (250 mm x 30 mm, 10 μ m); Fase móvil: A: CO₂ supercrítico, B: 0,1 % NH₃H₂O/EtOH, A:B = 55:45 a 80 ml/min; Temp. de columna: 38; Presión de boquilla: 100Bar; Temp. de boquilla: 60; Temp. de evaporador: 20; Temp. de recortadora: 25; Longitud de onda: 220 nm). Se recogieron las dos fracciones y el disolvente se evaporó al vacío. Los dos residuos se volvieron a suspender en agua (10 ml) y las mezclas resultantes se liofilizaron a sequedad para dar el compuesto 58 (6,5 mg, 100 % de pureza, 12,3 % de rendimiento). LC-MS (ESI) Procedimiento general B-2, método 5: $R_T = 5,147$ min, masa calculada para C₂₉H₂₆F₃N₇O₃ 577,20, m/z encontrada 578,2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) Procedimiento general B: δ 13,28 (s, 0,5H), 13,24 (s, 0,5H), 12,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,5H), 11,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,5H), 11,61 (s, 1H), 8,78 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 0,5H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,73 (s, 0,5H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,66 - 5,54 (m, 1H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 1,5H), 2,70 - 2,66 (m, 0,5H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 2H).

Compuesto 59

4-(2-(2-oxo-4-(((S)-1-(piridin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)morfolin-2-carboxilato de (rac)metilo

Una vez finalizada la reacción, la mezcla se basificó mediante una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta pH > 7. Después, la mezcla se extrajo con DCM (diclorometano) (10 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄(s), y se filtraron. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto 59 (24 mg, 96,0 % de pureza, 89,6 % de rendimiento) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 5: $R_T = 3,639$ min, masa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄ 524,22, m/z encontrada 525,0 [M+H]⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general B: δ 12,92 (br. s., 1H), 12,12 (br. s., 1H), 11,58 (br. s., 1H), 8,53 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,76 (dt, $J = 1,8, 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 5,2, 7,2$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,47 (dd, $J = 3,1, 7,5$ Hz, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (dd, $J = 2,8, 12,0$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 7,6, 11,8$ Hz, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 1,71 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Compuesto 60

ácido (Rac)-4-(2-(2-oxo-4-(((S)-1-(piridin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)morfolina-2-carboxílico

Después de finalizada la reacción, la mezcla se extrajo con DCM (20 ml*3). Después, las capas acuosas combinadas se ajustaron a pH 5-6 con HCl 1 M (acuoso). La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante HPLC *prep.* (Columna: Phenomenex Gemini C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm , Fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,225 %); Fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó al vacío, y después se liofilizó para dar el compuesto 60 (50,0 mg, 96,6 % de pureza, 45,5 % de rendimiento) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 5: $R_T = 3,75$ min, masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$ 510,2, m/z encontrada 511,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general B: $\delta = 12,94$ (br. s., 0,4H), 12,91 (br. s., 0,6H), 12,31 (d, $J = 7,7$ Hz, 0,4H), 12,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 0,6H), 11,60 (br. s., 1H), 8,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,20 (s, 0,2H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,4H), 7,54 - 7,44 (m, 2,6H), 7,37 - 7,28 (m, 1,6H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,14 (s, 0,4H), 7,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 5,52 - 5,45 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,73 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,53 - 3,49 (m, 2H), 3,07 - 2,84 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 3H)

Compuesto 62

4-(2-(2-oxo-4-(((S)-1-(piridin-2-il)etil)amino)-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)morfolin-2-carboxilato de (R^*) metilo

Una vez finalizada la reacción, la mezcla se basificó mediante una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta $\text{pH} > 7$. Después, la mezcla se extrajo con DCM (10 ml*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$, y se filtraron. El filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto 62 (6,50 mg, 95,7 % de pureza, 60,6 % de rendimiento) como sólidos amarillos. LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 5: $R_T = 3,544$ min, masa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$ 524,22, m/z encontrada 525,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general B: δ 12,96 (br. s., 0,4H), 12,93 (br. s., 0,6H), 12,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,4H), 12,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 0,6H), 11,59 (br. s., 1H), 8,57 - 8,52 (m, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 0,4H), 7,54 - 7,48 (m, 2,6H), 7,35 - 7,30 (m, 1,6H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,15 (s, 0,4H), 7,06 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,97 (ddd, $J = 2,1, 9,0, 11,2$ Hz, 1H), 5,55 - 5,44 (m, 1H), 4,47 (dt, $J = 3,1, 7,6$ Hz, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 3H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,25 (dd, $J = 3,6, 12,5$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 7,9, 11,7$ Hz, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 1,75 - 1,70 (m, 3H).

Compuesto 63

(S)-7-Fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se concentró al vacío para dar el producto bruto que se purificó mediante HPLC *prep.* (Columna: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm , Fase móvil A: agua (0,05 % de hidróxido de amoníaco v/v); Fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 22 ml/min, condición de gradiente de 42 % de B a 72 %). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó al vacío, y después se liofilizó para dar el compuesto 63 (33,3 mg, 95,3 % de pureza, 26,3 % de rendimiento) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B-2, método 6: $R_T = 1,986$ min, masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{O}$ 497,23, m/z encontrada 498,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Procedimiento general B: $\delta = 12,81$ (br. s., 0,4H), 12,77 (br. s., 0,6H), 12,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,4H), 12,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,6H), 11,65 (br. s., 1H), 8,57 - 8,52 (m, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,4H), 7,51 - 7,44 (m, 1,6H), 7,28 - 7,22 (m, 1,6H), 7,12 - 7,04 (m, 1,4H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 5,53 - 5,42 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 4H), 2,54 - 2,52 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 3H).

Compuesto 64

(S)-3-(6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)-etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

- 5 Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH de 100/0 a 70/30). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó al vacío a sequedad, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa Columna: Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μm, Fase móvil A: agua (0,05 % de hidróxido de amoníaco v/v); Fase móvil B: acetonitrilo, velocidad de flujo: 25 ml/min, condición de gradiente de 40 % de B a 70 %. Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó al vacío, y a continuación se liofilizó para dar el compuesto 64 (19,2 mg, 98,3 % de pureza, 5,20 % de rendimiento) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B-2, método 5: R_T = 3,107 min, masa calculada para $C_{29}H_{30}N_6O_2$ 494,24, m/z encontrada 495,1 [M+H]⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*⁶) Procedimiento general B: δ 12,98 (s. b., 0,4H), 12,95 (s. b., 0,6H), 12,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 0,4H), 12,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 0,6H), 11,60 (s. b., 1H), 8,58 - 8,51 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 2,9, 8,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,4H), 7,50 (m, 2,6H), 7,37 - 7,31 (m, 1,6H), 7,25 (dd, *J* = 4,8, 6,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 0,4H), 7,07 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,90 - 6,78 (m, 1H), 5,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 1H), 2,73 - 2,58 (m, 2H), 2,26 - 2,09 (m, 5H), 1,97 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 3H), 1,67 (m, 2H).

Compuesto 65

(S)-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)-etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

- 25 Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 45 ml de agua y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad y se purificó mediante TLC (DCM/MeOH = 10/1). El producto se particionó entre acetonitrilo (10 ml) y agua (5 ml). La solución se liofilizó a sequedad para dar el compuesto 65 (26,5 mg, 97,5 % de pureza, 14,2 % de rendimiento) como sólido amarillo.

LC-MS (ESI) Procedimiento general B-2, método 5: R_T = 2,857 min, masa calculada para $C_{28}H_{29}N_7O$ 479,24, m/z encontrada 480,2 [M+H]⁺.

- 35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) Procedimiento general B: δ 12,91 (s, 0,4H), 12,87 (s, 0,6H), 12,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 0,4H), 12,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,6H), 11,59 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 0,4H), 7,54 - 7,45 (m, 2,6H), 7,34 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1,6H), 7,12 (s, 0,4H), 7,07 (br t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 5,49 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 4H), 2,60 - 2,52 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,79 - 1,66 (m, 3H).

Compuesto 38b

(S)-5-cloro-3-(6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il)etil)-amino)quinolin-2(1H)-ona

- 45 LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: R_T = 1,22 min, masa calculada para $C_{27}H_{25}ClN_6O_2$ 500,1, m/z encontrada 501,1 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,28 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,24-7,05 (m, 5H), 4,97 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,89-3,87 (m, 4H), 3,19-3,17 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto 38a

(*R*^{*})-5-cloro-3-(6-morfolino-1H-benzo [d]imidazol-2-il)-4-((1-(piridin-2-il) etil)-amino)quinolin-2(1H)-ona

- 55 LC-MS (ESI) Procedimiento general B, método 2: R_T = 1,22 min, masa calculada para $C_{27}H_{25}ClN_6O_2$ 500,1, m/z encontrada 501,1 [M+H]⁺.

- 60 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) Procedimiento general A: δ 8,28 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,24-7,06 (m, 5H), 4,97 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,89-3,87 (m, 4H), 3,20-3,17 (m, 4H), 1,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Compuesto 42

65

(S)-5-fluoro-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-((1-(oxazol-4-il)-etil)amino)quinolin-2(1H)-ona

La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: WatersXBridge 30*150 mm, 5 μ m, velocidad de flujo: 20 ml/min, fase móvil A: agua (0,1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-55 % (%B)). Se recogió la fracción deseada y se eliminaron los volátiles a presión reducida. La fase acuosa se liofilizó para proporcionar el compuesto 42 (10 mg, rendimiento del 9 %, pureza >99 %) como sólidos amarillos.

LC-MS (ESI) Procedimiento general A, método 2: $R_t = 1,0$ min, masa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_2$ 487,21, m/z encontrada 488,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) Procedimiento general A: δ 12,71 (d, $J = 22,5$ Hz, 1H), 11,81 (s, 1H), 11,47 (dd, $J = 43,6, 9,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (m, $J = 44,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,32 - 7,15 (m, 2H), 7,14 - 6,92 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,17 (s, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,58 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Parte analítica

LC-MS

Procedimiento general A para LC-MS

La medición LCMS se realizó usando un sistema Waters UPLC-QDa que comprende una bomba cuaternaria, un automuestreador, un horno de columna (ajustado a 50 °C, salvo que se indique lo contrario), un detector de matriz de fotodiodos (PDA) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió en un espectrómetro de MS. El detector de MS fue un detector QDa y se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron al escanear de 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar fue de 0,8 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 120 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1 (95:5)

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 μ m 2,1 x 50 mm) con un caudal de 0,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil C: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil D: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para mantener 95 % de C y 5 % de D durante 1,2 minutos, a continuación mantener 5 % de C y 95 % de D durante 0,8 minutos. Un volumen de inyección entre 0,3-5 μ l dependía de la concentración de muestra. El voltaje de cono fue de 15 V para el modo de ionización positiva.

Método 2 (90:10)

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 μ m 2,1 x 50 mm) con un caudal de 0,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil C: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil D: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para mantener 90 % de C y 10 % de D durante 1,2 minutos, a continuación mantener 5 % de C y 95 % de D durante 0,8 minutos. Un volumen de inyección entre 0,3-5 μ l dependía de la concentración de muestra. El voltaje de cono fue de 15 V para el modo de ionización positiva.

Método 3 (80:20)

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 μ m 2,1 x 50 mm) con un caudal de 0,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil C: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil D: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para mantener 80 % de C y 20 % de D durante 1,2 minutos, a continuación mantener 5 % de C y 95 % de D durante 0,8 minutos. Un volumen de inyección entre 0,3-5 μ l dependía de la concentración de muestra. El voltaje de cono fue de 15 V para el modo de ionización positiva.

Método 4 (70:30)

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 μ m 2,1 x 50 mm) con un caudal de 0,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil C: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil D: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para mantener 70 % de C y 30 % de D durante 1,2 minutos, a continuación mantener 5 % de C y 95 % de D durante 0,8 minutos. Un volumen de inyección entre 0,3-5 μ l dependía de la concentración de muestra. El voltaje de cono fue de 15 V para el modo de ionización positiva.

Procedimiento general B para LC-MS

La medición LCMS se realizó usando un sistema Shimadzu LC-MS2020 que comprende una bomba (LC-20AD) con desgasificador (DG-20A A), un automuestreador (SIL-20AHT), un horno de columna (CTO-20A) (establecido a 40 °C, salvo que se indique lo contrario), un detector de matriz de fotodiodos (PDA) (SPD-M20A), un detector de dispersión de luz por evaporación (ELSD)(Alltech 3300ELSD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a

continuación. El flujo de la columna se dividió en un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron al escanear de 80 a 1000. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos de Labsolution.

5 Método 1 (95:5)

Además del procedimiento general B: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en un SunFire C18 (5 µm 50*4,6 mm) con un caudal de 2,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para mantener 95 % de A y 5 % de B durante 1,6 minutos, a continuación mantener 5 % de A y 95 % de B durante 1,0 minuto. Un volumen de inyección entre 0,3-5 µl dependía de la concentración de muestra. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron al escanear desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barrido de 0,1 segundos.

15 Método 2 (90:10)

Además del procedimiento general B: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en un SunFire C18 (5 µm 50*4,6 mm) con un caudal de 2,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para mantener 90 % de A y 10 % de B durante 1,6 minutos, a continuación mantener 5 % de A y 95 % de B durante 1,0 minuto. Un volumen de inyección entre 0,3-5 µl dependía de la concentración de muestra. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron al escanear desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barrido de 0,1 segundos.

20 Método 3 (80:20)

Además del procedimiento general B: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en un SunFire C18 (5 µm 50*4,6 mm) con un caudal de 2,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para mantener 80 % de A y 20 % de B durante 1,6 minutos, a continuación mantener 5 % de A y 95 % de B durante 1,0 minuto. Un volumen de inyección entre 0,3-5 µl dependía de la concentración de muestra. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron al escanear desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barrido de 0,1 segundos.

30 Método 4 (30:70)

Además del procedimiento general B: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en un SunFire C18 (5 µm 50*4,6 mm) con un caudal de 2,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para mantener 30 % de A y 70 % de B durante 1,6 minutos, a continuación mantener 5 % de A y 95 % de B durante 1,0 minuto. Un volumen de inyección entre 0,3-5 µl dependía de la concentración de muestra. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron al escanear desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barrido de 0,1 segundos.

40 Método 5 (70:30)

Además del procedimiento general B: La UPLC de fase inversa se llevó a cabo en un SunFire C18 (5 µm 50*4,6 mm) con un caudal de 2,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) para mantener 70 % de A y 30 % de B durante 1,6 minutos, a continuación mantener 5 % de A y 95 % de B durante 1,0 minuto. Un volumen de inyección entre 0,3-5 µl dependía de la concentración de muestra. El voltaje de cono fue de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron al escanear desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barrido de 0,1 segundos.

50 Procedimiento general B-2

La medición de LC se realizó usando un sistema de HPLC Agilent 1200 que comprende un desgasificador, una bomba binaria, un muestreador automático, un calentador de columna, un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo desde el DAD se dividió en un espectrómetro de MS (Agilent 6110 o 6140) y un ELSD. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350 °C. El voltaje capilar fue de 2,5 V para el modo de ionización positiva y 3,0 V para el modo de ionización negativa. Los espectros de masas se adquirieron al escanear desde 100 hasta 1000 en un tamaño de paso 0,1. El tiempo de ciclo es de 0,89 segundos/ciclo. La adquisición de datos se realizó con una Chemstation B.04.03

60 Método 4

Además del procedimiento general B: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters XBridge Shield RP18 (50*2,1 mm 5 µm) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (Fase móvil A: agua con 0,05 % NH₃ • H₂O; fase móvil B: acetonitrilo) se usaron. Primero, el 100 % de A se mantuvo durante 1 minuto. A continuación, se aplicó un gradiente a 40 % de A y 60 % de B en 4 minutos y a continuación a 5 % de A y 95 % de B en 2,5 minutos. Finalmente

vuelve al 100 % de A en 2 minutos y se mantiene durante 0,5 minutos. El tiempo posterior fue de 0,5 minutos. La temperatura del horno fue de 40 °C. El volumen de inyección fue de 2 µl. (Polaridad de MS: positiva)

Método 5

Además del procedimiento general B: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Phenomenex Luna-C18 (5 µm, 2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: acetronilo con 0,05 % de TFA) se usaron. El 100 % de A se mantuvo durante 1 minuto, se aplicó un gradiente de 100 % de A a 40 % de A en 4 minutos y 40 % de A hasta 15 % de A en 2,5 minutos. Y a continuación se devuelve al 100 % de A en 2 minutos y se mantiene durante 0,5 minutos. El tiempo posterior fue de 0,5 min. La temperatura del horno fue de 50 °C. El volumen de inyección fue de 2 µl. (Polaridad de MS: positiva)

Método 6

Además del procedimiento general B: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Phenomenex Luna-C18 (5 µm, 2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: agua con TFA al 0,1 %; fase móvil B: acetronilo con 0,05 % de TFA) se usaron. Primero, el 90 % de A se mantuvo durante 0,8 minutos. A continuación se aplicó un gradiente a 20 % de A y 80 % de B en 3,7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Y a continuación se devuelve al 90 % de A en 2 minutos y se mantiene durante 0,5 minutos. El tiempo posterior fue de 0,5 min. La temperatura del horno fue de 50 °C. El volumen de inyección fue de 2 µl. (Polaridad de MS: positiva) RMN

Procedimiento general A para datos de RMN

Los experimentos de RMN a continuación se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance III400 a temperatura ambiente, usando un bloqueo interno de deuterio y equipado con 5 mm de PABBO (¹H, ¹³C, ¹⁵N, ³¹P, ¹⁹F) cabezal de sonda. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm).

Procedimiento general B para datos de RMN

Los experimentos de RMN a continuación se llevaron a cabo usando un espectrómetro Bruker Avance III 400 y un Varian 400 a temperatura ambiente, usando un bloqueo interno de deuterio y equipado con un cabezal de sonda BBO 400 MHz para el Bruker Avance III 400 y con el cabezal de sonda Varian 400 ASW PFG 4nuc (¹H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P) para el Varian 400. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm).

Parte farmacológica

Ensayos biológicos

Ensayo de cambio de movilidad de tipo silvestre FGFR3 (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 25 µl, 0,04 ng/µl de enzima natural de FGFR3 humano (dominio citoplasmático, de Carna Biosciences) se incubó con ATP 75 µM, sustrato de FL-péptido 30 1 µM y 250 nL del compuesto de prueba (DMSO al 1 % final) en regulador de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 0,003 % de Brij35, DTT 1 mM). Después de la incubación durante 50 minutos a 30 °C, la reacción se detuvo con 10 µl de EDTA 0,5 M pH 8,0, y después se transfirieron 25 µl de la mezcla de reacción a la placa de lectura y se midió en el lector de Caliper EZ II. La tasa de conversión del producto de sustrato se usó como datos sin procesar para la normalización y la curva de concentración-respuesta (10 puntos de dosis con dilución en serie 4 x, comenzando con 10 µM) se representó usando Prism para calcular la IC₅₀ (M), pIC₅₀ (-logIC₅₀) y el valor de pendiente (HillSlope).

Ensayo de cambio de movilidad de FGFR3 V555M (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 25 µl, 0,04 ng/µl de enzima de FGFR3 V555M (dominio citoplasmático que porta la mutación V555M, de Carna Biosciences) se incubó con ATP 30 µM, 1 µM de FL-péptido 30 sustrato y 250 nL del compuesto de ensayo (1 % de DMSO final) en regulador de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, 0,003 % de Brij35, DTT 1 mM). Después de la incubación durante 45 minutos a 30 °C, la reacción se detuvo con 10 µl de EDTA 0,5 M pH 8,0, y después se transfirieron 25 µl de la mezcla de reacción a la placa de lectura y se midió en el lector de Caliper EZ II. La tasa de conversión del producto de sustrato se usó como datos sin procesar para la normalización y la curva de concentración-respuesta (10 puntos de dosis con dilución en serie 4 x, comenzando con 10 µM) se representó usando Prism para calcular la IC₅₀ (M), pIC₅₀ (-logIC₅₀) y el valor de pendiente (HillSlope).

Ensayo de cambio de movilidad de FGFR3 V555L (ensayo enzimático)

En un volumen de reacción final de 25 µl, 0,04 ng/µl de enzima V555L humana de FGFR3 (dominio citoplasmático que porta la mutación V555L, de Carna Biosciences) se incubó con ATP 40 µM, 1 µM de FL-péptido 30 sustrato y 250 nL del compuesto de ensayo (1 % de DMSO final) en regulador de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4, 10 mM de MgCl₂, 0,003 % de Brij35, DTT 1 mM). Después de la incubación durante 50 minutos a 30 °C, la reacción se detuvo con 10 µl

de EDTA 0,5 M pH 8,0, y después se transfirieron 25 µl de la mezcla de reacción a la placa de lectura y se midió en el lector de Caliper EZ II. La tasa de conversión del producto de sustrato se usó como datos sin procesar para la normalización y la curva de concentración-respuesta (10 puntos de dosis con dilución en serie 4 x, comenzando con 10 µM) se representó usando Prism para calcular la IC₅₀ (M), pIC₅₀ (-logIC₅₀) y el valor de pendiente (HillSlope).

Ensayo de proliferación celular NIH/3T3 FGFR3 WT-TACC3

En el día 1, se sembraron 90 µl de suspensión celular (células NIH/3T3 que sobreexpresan proteína de fusión FGFR3 WT-TACC3) (30.000 células por pocillo en medio de crecimiento (DMEM que contiene 1 % de Glutamax, 10 % de FBS y 1 % Pen/Strep) en una placa de 96 pocillos y a continuación se incubaron durante la noche a 37 °C y 5 % de CO₂. En el día 2, se añadieron 10 µl de medio de crecimiento que contenía solución madre 10 veces del compuesto de prueba en cultivos celulares (9 puntos de dosis con 4 x dilución en serie, comenzando con 10 µM, 0,1 % de DMSO final). Después de 72 horas de incubación a 37 °C y 5 % de CO₂ en el día 5, se añadió un volumen de 50 µl de reactivo CellTiter Glo (CTG) en una placa de 96 pocillos que contenía células y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de medir las RLU (unidad de luz relativa) en un lector de microplacas con módulo de detección de luminiscencia. El valor de RLU se normalizó al % de supervivencia y la curva de concentración-respuesta se representó utilizando Prism para calcular la IC₅₀ (M), pIC₅₀ (-logIC₅₀) y el valor de pendiente (HillSlope).

Ensayo de proliferación celular NIH/3T3 FGFR3 V555M-TACC3

En el día 1, se sembraron 90 µl de suspensión celular (células NIH/3T3 que sobreexpresan proteína de fusión FGFR3 V555M-TACC3) (30.000 células por pocillo en medio de crecimiento (DMEM que contiene 1 % de Glutamax, 10 % de FBS y 1 % Pen/Strep) en una placa de 96 pocillos y a continuación se incubaron durante la noche a 37 °C y 5 % de CO₂. En el día 2, se añadieron 10 µl de medio de crecimiento que contenía solución madre 10 veces del compuesto de prueba en cultivos celulares (9 puntos de dosis con 4 x dilución en serie, comenzando con 10 µM, 0,1 % de DMSO final). Después de 72 horas de incubación a 37 °C y 5 % de CO₂ en el día 5, se añadió un volumen de 50 µl de reactivo CellTiter Glo (CTG) en una placa de 96 pocillos que contenía células y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de medir las RLU (unidad de luz relativa) en un lector de microplacas con módulo de detección de luminiscencia. El valor de RLU se normalizó al % de supervivencia y la curva de concentración-respuesta se representó utilizando Prism para calcular la IC₅₀ (M), pIC₅₀ (-logIC₅₀) y el valor de pendiente (HillSlope).

Ensayo de proliferación celular simulada de NIH/3T3

En el día 1, se sembraron 90 µl de suspensión celular (células NIH/3T3 transfectadas con el mismo vector de control que en los dos ensayos de proliferación anteriores) (30.000 células por pocillo en medio de crecimiento (DMEM que contenía Glutamax 1 %, FBS al 10 % y Pen/Strep al 1 %) en una placa de 96 pocillos y a continuación se incubaron durante la noche a 37 °C y 5 % de CO₂. En el día 2, se añadieron 10 µl de medio de crecimiento que contenía solución madre 10 veces del compuesto de prueba en cultivos celulares (9 puntos de dosis con 3 x dilución en serie, comenzando con 30 µM, 0,3 % de DMSO final). Después de 72 horas de incubación a 37 °C y 5 % de CO₂ en el día 5, se añadió un volumen de 50 µl de reactivo CellTiter Glo (CTG) en una placa de 96 pocillos que contenía células y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de medir las RLU (unidad de luz relativa) en un lector de microplacas con módulo de detección de luminiscencia. El valor de RLU se normalizó al % de supervivencia y la curva de concentración-respuesta se representó utilizando Prism para calcular la IC₅₀ (M), pIC₅₀ (-logIC₅₀) y el valor de pendiente (HillSlope). Este ensayo sirvió como un ensayo de recuento para los ensayos de proliferación de células NIH/3T3 WT/VM-TACC3 para indicar la toxicidad general de los compuestos de prueba causados por un efecto fuera de la diana.

Ensayo de fosfo-ERK celular NIH/3T3 FGFR3 WT-TACC3 (ensayo de PD in vitro)

Se sembraron 50 µl de suspensión celular (células NIH/3T3 que sobreexpresan proteína de fusión de FGFR3 WT-TACC3) (10.000 células por pocillo en medio de crecimiento (DMEM que contenía 1 % de Glutamax, 10 % de FBS y 1 % Pen/Strep) en una placa de 384 pocillos. Después de la incubación durante la noche a 37 °C y 5 % de CO₂, se añadieron 5,5 µl de medio de crecimiento que contenía 10 x compuesto de prueba en cultivos celulares (10 puntos de dosis con 4 x dilución en serie, comenzando con 10 µM, 0,1 % de DMSO final). Después de 1 hora de incubación a 37 °C y 5 % de CO₂ el medio se redujo y el kit de ensayo AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (de PerkinElmer) se aplicó para la detección del nivel de fosfo-ERK según las instrucciones del kit. Las RFU (unidades de fluorescencia relativa) se midieron en un lector de microplacas EnVision (ex. 680 nm, em; 615 nm) y la curva de concentración-respuesta se representó mediante el uso de Prism para calcular la IC₅₀ (M), pIC₅₀ (-logIC₅₀) y el valor de pendiente (HillSlope).

Ensayo de fosfo-ERK celular NIH/3T3 FGFR3 V555M-TACC3 (ensayo de PD in vitro)

Se sembraron 50 µl de suspensión celular (células NIH/3T3 que sobreexpresan proteína de fusión de FGFR3 V555M-TACC3) (10.000 células por pocillo en medio de crecimiento (DMEM que contenía 1 % de Glutamax, 10 % de FBS y 1 % Pen/Strep) en una placa de 384 pocillos. Después de la incubación durante la noche a 37 °C y 5 % de CO₂, se añadieron 5,5 µl de medio de crecimiento que contenía 10 x compuesto de prueba en cultivos celulares (10 puntos de dosis con 4 x dilución en serie, comenzando con 10 µM, 0,1 % de DMSO final). Después de 1 hora de incubación a 37 °C y 5 % de CO₂ el medio se redujo y el kit de ensayo AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (de PerkinElmer) se aplicó

para la detección del nivel de fosfo-ERK según las instrucciones del kit. Las RFU (unidades de fluorescencia relativa se midieron en un lector de microplacas EnVision (ex. 680 nm, em; 615 nm) y la curva de concentración-respuesta se representó mediante el uso de Prism para calcular la IC₅₀ (M), pIC₅₀ (-logIC₅₀) y el valor de pendiente (HillSlope).

5 Tabla 2: Datos farmacológicos (IC₅₀; unidad nM)

	Número del compuesto	Calibre de FGFR3 tipo silvestre	Calibre de FGFR3 V555M	Calibre de FGFR3 V555L	CTG SIMULADA DE NIH/3T3	CTG FGFR3 WT-TACC3 DE NIH/3T3	CTG FGFR3 V555M-TACC3 DE NIH/3T3	pERK de WT-TACC3 FGFR3 DE NIH/3T3	NIH/3T3 FGFR3 V555M-TACC3pERK
10	Compuesto 11a	32,57	11,98						
	Compuesto 13b	1,051	0,4493		1743	3,458	4,342		
	Compuesto 14	3,376	2,146		3013	52,16	140,9		
15	Compuesto 15	0,8513	0,3509		1191	12,42	24,93		
	Compuesto 2	0,3371	0,2134		15272	3,611	4,892	1,243	0,9457
	Compuesto 3	585,1	204,3		11022	58,47	41,82		
	Compuesto 16	16,63	2,659		2604	253	274,2		
20	Compuesto 17	4,895	0,9972		660,9	58,75	114,3		
	Compuesto 18	1,347	1,348		732,7	56,85	87,8		
	Compuesto 19	0,3666	0,3579		2446	46,07	66,45		
	Compuesto 20	0,8258	0,49		951,7	23,54	17,08		
25	Compuesto 4	2,593	1,343		7691	24,75	42,7	3,87	1,093
	Compuesto 21	5,037	2,748		13627	25,03	48,8	8,411	2,345
	Compuesto 22a	0,4454	0,4209		6393	13,3	6,478		
	Compuesto 23a	0,5907	0,2446		15336	8,339	13,39		
30	Compuesto 24	2,181	0,9286		13111	20,17	39,44	13,27	0,9593
	Compuesto 25a	1,222	1,035		2257	5,164	4,815		
	Compuesto 26a	0,3165	0,1779		2583	2,22	4,305		
	Compuesto 27a	0,4445	0,2553		3879	6,928	5,8		
35	Compuesto 28a	0,5523	0,3017		7219	5,491	8,353		
	Compuesto 29a	0,2424	0,1499		4686	8,463	10,78		
	Compuesto 30a	0,2815	0,1766	0,6172	2912	7,194	5,339		
	Compuesto 31a	0,8426	0,181		2921	25,71	14,29		
40	Compuesto 32a	0,368	0,1705	0,3639	2607	16,46	5,753		
	Compuesto 33a	0,5945	0,2375	0,6298	1080	9,245	6,412		
	Compuesto 34a	8,996	1,587		1320	43,09	70,42		
	Compuesto 35b	11,08	2,86		1679	127,1	197,5		
45	Compuesto 36b	7,317	2,348		1516	314,6	170,1		
	Compuesto 37b	29,26	20,16						
	Compuesto 37a	0,478	0,3255		898	11,66	4,181		
	Compuesto 39a	0,1745	0,1357		1602	6,581	6,468		
50	Compuesto 40a	0,3127	0,1675		2478	3,145	1,855		
	Compuesto 41b	39,41	19,45						
	Compuesto 41a	0,6681	0,4853		6972	7,077	5,01		
	Compuesto 43a	1,005	0,6426		8271	20,26	9,932		
55	Compuesto 44a	0,2439	0,1471		3037	9,458	3,98		
	Compuesto 45	1,173	0,4835		12721	25,27	12,17		
	Compuesto 46	1,174	0,7421		3908	19,95	15,93		
	Compuesto 47	0,6702	0,2697		547,2	15,95	12,29		
60	Compuesto 48a	19,9	5,407		5668	453,7	547,2		
	Compuesto 49a	27,04	7,067						
	Compuesto 50a	48,92	8,749						
	Compuesto 51a	1,31	0,2367		1175	30,06	30,17		
65	Compuesto 52a	0,8581	0,2085		1433	23,06	6,691		
	Compuesto 53b	35,17	15,31						

ES 2 996 878 T3

	Número del compuesto	Calibre de FGFR3 tipo silvestre	Calibre de FGFR3 V555M	Calibre de FGFR3 V555L	CTG SIMULADA DE NIH/3T3	CTG FGFR3 WT-TACC3 DE NIH/3T3	CTG FGFR3 V555M-TACC3 DE NIH/3T3	pERK de WT-TACC3 FGFR3 DE NIH/3T3	NIH/3T3 FGFR3 V555M-TACC3pERK
5	Compuesto 53a	0,4698	0,1858		1691	9,905	8,641		
	Compuesto 55	1,759	0,5377	1,246	460,1		34,31		
	Compuesto 56	0,1281	0,0676	0,1349	770,5		10,7		
	Compuesto 7	1,833	1,299		858,3	19,84	99,69		
10	Compuesto 6	0,8092	0,4839		795,3	32,3	61,68		
	Compuesto 57	61,87	19,17						
	Compuesto 58	0,545	0,382		8236	4,189	28,89		
	Compuesto 59	0,7882	0,3595		7287	31,86	61,73		
15	Compuesto 60	1,18	0,6034		> 30000	1278	1623		
	Compuesto 61	2,149	1,133		1837	113,5	111,1		
	Compuesto 62	2,914	1,214		12671	388,7	451,4		
	Compuesto 63	0,7089	1,647	1,388	636,7		51,44		
20	Compuesto 64	0,3695	0,2629	0,5043					
	Compuesto 65	0,3773	0,1933	0,246	164,8	5,93	8,189		
	Compuesto 48a	19,9	5,407		5668	453,7	547,2		
	Compuesto 49a	27,04	7,067						
25	Compuesto 50a	48,92	8,749						
	Compuesto 51a	1,31	0,2367		1175	30,06	30,17		
	Compuesto 52a	0,8581	0,2085		1433	23,06	6,691		
	Compuesto 53b	35,17	15,31						
30	Compuesto 53a	0,4698	0,1858		1691	9,905	8,641		
	Compuesto 55	1,759	0,5377	1,246	460,1		34,31		
	Compuesto 56	0,1281	0,0676	0,1349	770,5		10,7		
	Compuesto 7	1,833	1,299		858,3	19,84	99,69		
35	Compuesto 6	0,8092	0,4839		795,3	32,3	61,68		
	Compuesto 57	61,87	19,17						
	Compuesto 58	0,545	0,382		8236	4,189	28,89		
	Compuesto 59	0,7882	0,3595		7287	31,86	61,73		
40	Compuesto 60	1,18	0,6034		> 30000	1278	1623		
	Compuesto 61	2,149	1,133		1837	113,5	111,1		
	Compuesto 62	2,914	1,214		12671	388,7	451,4		
	Compuesto 63	0,7089	1,647	1,388	636,7		51,44		
45	Compuesto 64	0,3695	0,2629	0,5043					
	Compuesto 65	0,3773	0,1933	0,246	164,8	5,93	8,189		

50

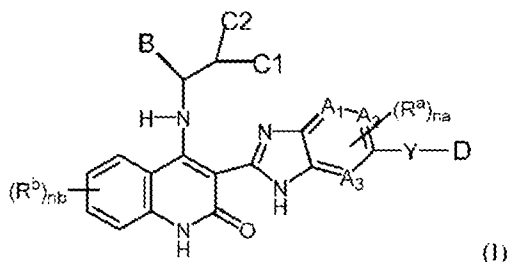
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

A₁, A₂ y A₃ representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

C₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

C₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo o alcoxi C₁₋₄;

o C₁ y C₂ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos;

Y es un enlace directo, -O-, C(=O), NR^y, S(=O)₂, o alquilo C₁₋₄

R^y es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

na es un número entero igual a 1 o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquiloxycarbonilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

nb es un número entero igual a 1 o 2;

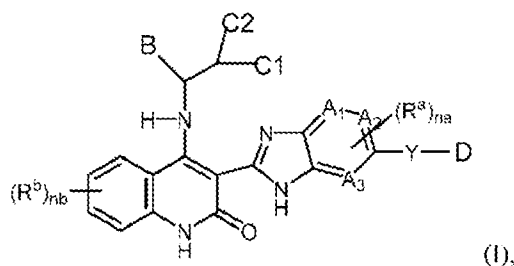
D es un heterociclilo de 3 o 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c; cada R^c es independientemente oxo, halo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-, -SO₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

B es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R;

cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, ciano, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-alquenilo C₂₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

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

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I)



incluyendo cualquier forma tautomérica y estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

A₁, A₂ y A₃ representan cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

C₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

C₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o hidroxilo;

o C₁ y C₂ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos;

Y es un enlace directo, -O-, C(=O), NR^y, S(=O)₂, o alquilo C₁₋₄

R^y es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloicarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, o un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S; na es un número entero igual a 1 o 2;

cada R^b es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₆, alquiloicarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)-N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o con fenilo o con un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

nb es un número entero igual a 1 o 2;

D es un heterociclilo de 3 o 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c;

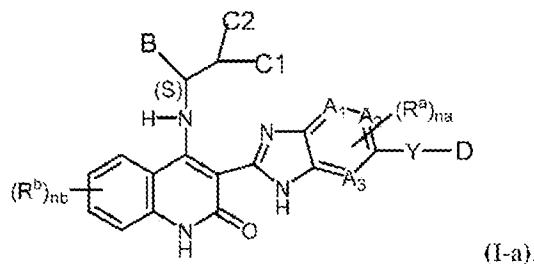
cada R^c es independientemente oxo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-C(=O)-, -SO₂-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclilo saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, o un heterociclilo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

B es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R;

cada R es independientemente alquilo C₁₋₆, ciano, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, oxo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NH-C(=O)-alqueno C₂₋₆, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-alqueno C₂₋₆, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o un heterociclilo monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S;

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

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2 que tiene la siguiente fórmula (I-a)



4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde D es piperazin-1-ilo, en donde dicho piperazin-1-ilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde D es morfolin-1-ilo, en donde dicho morfolin-1-ilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c.
- 5 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde D es un heterociclilo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R^c.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A₁, A₂ y A₃ representan cada uno un átomo de carbono.
- 10 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde uno de A₁, A₂ y A₃ es un átomo de nitrógeno y los sustituyentes A restantes son átomos de carbono.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y es un enlace directo.
- 15 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Y es -O-, C(=O), NR^y, S(=O)₂, o alquilo C₁₋₄.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde C₁ es hidrógeno y C₂ es alquilo C₁₋₄.
- 20 12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde C₁ y C₂ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^a es hidrógeno.
- 25 14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^b es hidrógeno.
15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde D está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes de R^c y cada R^c se selecciona independientemente entre oxo; alquilo C₁₋₆, en particular alquilo C₁₋₄, p. ej., metilo; haloalquilo C₁₋₆; haloalquiloxi C₁₋₆, p. ej., trifluorometoxi; HOOC-alquilo C₁₋₆, p. ej., -CH₂-COOH, carboxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, p. ej., -CH₂-C(=O)-O-CH₂-CH₃, alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-, p. ej., -C(=O)-O-CH₃.
- 30 16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde B es un carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo se sustituyen cada uno opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes de R.
17. El compuesto según la reivindicación 16, en donde B es un carbociclilo o heterociclilo aromático.
- 40 18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

A₁, A₂ y A₃ representan cada uno independientemente un carbono;

C₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

C₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o C₁ y C₂ se toman juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ junto con el átomo de carbono al que están unidos;

Y es un enlace directo, C(=O) o NR^y;

R^y es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o halo;

n_a es un número entero igual a 1;

cada R^b independientemente hidrógeno o halo;

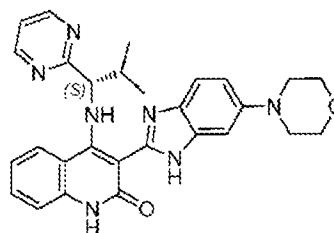
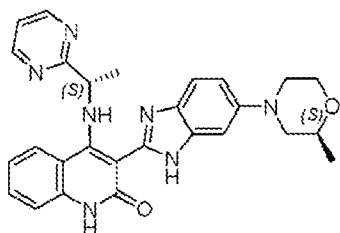
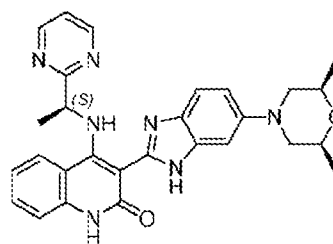
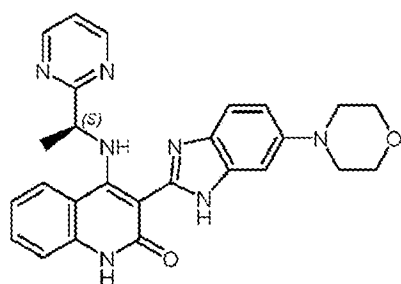
n_b es un número entero igual a 1;

D es un heterociclilo monocíclico saturado o aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes de R^c; o D es un heterociclo en puente que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes de R^c;

cada R^c es independientemente oxo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquiloxi C₁₋₆, carboxilo, HOOC-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆-O-C(=O)-;

B es un heterociclilo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1 sustituyente de R;

R es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 65 19. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto se selecciona de entre



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

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un portador farmacéuticamente aceptable.
21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para usar en terapia.
22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para usar en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por una quinasa del FGFR.
23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para usar en la profilaxis o el tratamiento del cáncer.