

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 569**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)
C07D 491/056	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/02	(2006.01)
A61P 15/00	(2006.01)	A61P 35/04	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)	C07D 213/80	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01)	C07D 237/24	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2019** **PCT/CN2019/102230**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2020** **WO20038460**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2019** **E 19851019 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024** **EP 3842425**

54 Título: **Nuevo inhibidor de derivado de quinolina**

30 Prioridad:

24.08.2018 CN 201810971406
23.11.2018 CN 201811403888
20.02.2019 CN 201910126817
06.06.2019 CN 201910490783

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2024

73 Titular/es:

TRANSTHERA SCIENCES (NANJING), INC.
(100.0%)
Floor 3, Building 9, Phase 2 Accelerator, Biotech
and Pharmaceutical Valley Jiangbei New Area
Nanjing, Jiangsu 210032, CN

72 Inventor/es:

WU, FRANK y
WAN, ZHONGHUI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 985 569 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

Nuevo inhibidor de derivado de quinolina

Campo técnico

La presente invención pertenece al campo de la medicina, en particular a un compuesto representado por la fórmula general (I) (que es un inhibidor de las quinasas de la familia TAM/ y de la quinasa CSF1R), una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero y un tautómero del mismo, una composición farmacéutica que comprende el mismo, una formulación farmacéutica y su uso. El compuesto de la presente invención puede inhibir selectivamente la familia TAM de tirosina quinasas/ y CSF1R quinasa, y puede utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la expresión anormal de receptores de la familia TAM de quinasas/ y CSF1R quinasa y/o ligandos de los mismos. Además, el compuesto de la presente invención puede utilizarse para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas causadas por NTRK, más específicamente, dicho compuesto puede utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas resistentes a fármacos causadas por mutaciones de NTRK.

Técnica anterior

La familia TAM incluye tres-miembros, a saber, Axl, Mer y Tyro-3. Esta familia contiene un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio quinasa intracelular conservador. El dominio extracelular consiste en unidades repetidas formadas por la unión de dos dominios similares a inmunoglobulinas con dos fibronectinas de tipo III. La secuencia conservadora de aminoácidos KW(IL)A(IL)ES en su dominio quinasa intracelular es una característica estructural única de la familia TAM. Esta familia tiene un ligando común: la proteína específica de detención del crecimiento 6 (GAS6), cuyo ligando puede unirse a todos los receptores TAM con diferentes intensidades de unión. Además, la familia TAM comprende otros receptores relevantes como la proteína S dependiente de la vitamina K (ProS), la proteína Tubby-like, la proteína humana recombinante Tubby-like 1 (Tulp1) y la galectina-3 (WU Yan jun, Chinese Journal of New Drugs 2016; Lu Ping, Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2016).

Entre otros, Axl (también denominado UFO, Ark, Tyro-7, JTK1), Mer (también denominado c-Mer, MERTK, EYK, NYK, Tyro-12), Tyro-3 (también denominado Sky, Byk, Rse, Dtk y similares), galectina-3, Gas6, ProS se expresan de forma aberrante en una amplia gama de tumores sólidos como el cáncer de pulmón, cáncer gástrico, y cáncer de hígado y tumores hematológicos tales como AML, ALL, y CML, y se asocian perceptiblemente al pronóstico pobre en enfermedades, a la progresión de la enfermedad, a la metástasis del tumor, a la resistencia de la droga del tumor y a los similares (Douglas K, revisiones de la naturaleza, 2014). En particular, se ha demostrado que Axl, como tirosina quinasa, es una de las razones de la resistencia a los inhibidores del EGFR en el CPNM, y está estrechamente relacionado con la metástasis de diversos tumores sólidos. Los fármacos desarrollados basados en esta diana también confirman que la inhibición de Axl puede retrasar la resistencia a los inhibidores del EGFR y la metástasis tumoral (T. Jimbo, Annals of Oncology, 2017; Sacha J. Holland, American Association for Cancer Research, 2010). Al mismo tiempo, los ligandos Axl, Mer, Tyro-3 y TAM también desempeñan un papel importante en la inmunización tumoral. La inhibición de la familia TAM y sus ligandos puede revertir el entorno inmunosupresor del tumor y mejorar la capacidad del sistema inmunitario para eliminar las células tumorales mediante la promoción de la polarización de los macrófagos a macrófagos M1, el aumento de la activación y la función de las células T efectoras y la mejora de la actividad antitumoral de las células NK (Yemsratch T. Akalu, Immunological Reviews, 2017; Greg Lemke, Nature Reviews Immunology, 2008). Por lo tanto, el desarrollo de tales inhibidores puede tener fuertes efectos inhibitorios y terapéuticos en diversos tumores sólidos y hematológicos inducidos por dicha familia, como el cáncer de pulmón, el cáncer de hígado, el cáncer de mama, el glioma cerebral, el melanoma, la AML, la ALL y la CML.

Además de las enfermedades tumorales mencionadas, los receptores de la familia TAM y sus ligandos pueden regular varias funciones fisiológicas, como la homeostasis del músculo liso vascular, la agregación plaquetaria, la estabilización de trombos, la eritropoyesis, la supervivencia de los oligodendrocitos, la función de los osteoclastos, la fagocitosis de células apoptóticas, la inflamación y la inmunidad innata. Por lo tanto, el inhibidor de la familia TAM también puede utilizarse para enfermedades relacionadas causadas por el trastorno de la vía de señalización de la familia TAM, como adenomiosis, enfermedad/lesión vascular, psoriasis, defecto/deterioro visual (causado por degeneración macular, diabetes, nacimiento prematuro y similares), enfermedad renal, artritis reumatoide y osteoporosis.

El receptor del factor estimulante de colonias 1 (Colony Stimulating Factor 1 Receptor, CSF1R), también denominado c-FMS, FMS, FIM2, MCSF y CD115, es una glicoproteína transmembrana de cadena única compuesta por 972 residuos de aminoácidos. Al igual que FLT-3, PDGFR y KIT, pertenece a la familia de los receptores tirosina quinasa (Receptor Tyrosine Kinase, RTK) de tipo III. El CSF1R sólo se expresa en la superficie de linajes de monocitos, como los macrófagos. Los ligandos del CSF1R de los que se tiene constancia actualmente incluyen el factor estimulante de colonias 1 (CSF1, factor estimulante de colonias de macrófagos, también denominado M-CSF) y la interleucina-34 (IL-34). El CSF1 afecta a varias funciones celulares de las líneas celulares de monocitos al unirse al CSF1R. La IL-34 puede unirse firmemente al CSF1R, promoviendo así la supervivencia, proliferación y diferenciación de las líneas celulares de monocitos. Constituyen la vía CSF1/IL-34/CSF1R.

En la vía CSF1/CSF1R, CSF1 y CSF1R forman un eje de señales para promover el crecimiento de macrófagos en el organismo y regular el desarrollo normal y la homeostasis de tejidos y órganos, mientras que el desequilibrio de la homeostasis del organismo puede causar diversas enfermedades como inflamación, enfermedades del sistema inmunitario y tumores. Aunque los macrófagos tienen el potencial de destruir células tumorales, los macrófagos asociados

a tumores (Tumor Associated Macrophages, TAM) ejercen principalmente efectos inmunosupresores. En particular, las células supresoras derivadas de los mieloides (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSC) pueden incitar a los macrófagos a despreciar selectivamente la presencia de células tumorales mediante una elevada expresión de CSF1R, lo que favorece aún más el desarrollo tumoral y la metástasis. En la actualidad, se ha detectado un aumento de la expresión de CSF1/CSF1R en diversos tumores como el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón y el linfoma de Hodgkin (O' Brien J, Am J Pathol, 2010). La sobreexpresión de CSF1/CSF1R se asocia con la invasividad maligna y el mal pronóstico de los tumores. Se puede detectar una alta expresión de CSF1R en fibroblastos y células epiteliales inducidos por CSF1, y finalmente se forman tumores en ratones desnudos, lo que sugiere que el eje CSF1/CSF1R promueve la proliferación y la supervivencia de las células tumorales, y desempeña un papel vital en la tumorigénesis y el desarrollo tumoral. Además, en la metástasis ósea, el CSF1R desempeña un papel en la destrucción ósea osteolítica (Ono, Mol. Cancer Ther, 2006). Por lo tanto, la inhibición de la vía de señalización CSF1/IL-34/CSF1R puede aliviar el efecto inmunosupresor de los tumores y potenciar la actividad del sistema inmunitario, inhibiendo así el desarrollo y la metástasis de los tumores. También se ha informado de que los inhibidores de CSF1R pueden reducir significativamente los tumores, por ejemplo, el volumen de tumores como el tumor glioblasto, y reduce la invasividad y proliferación tumoral (Pyonteck Stephanie M, Nature Medicine, 2013). En resumen, la inhibición de la vía del CSF1R se ha convertido en una de las principales dianas terapéuticas contra el cáncer.

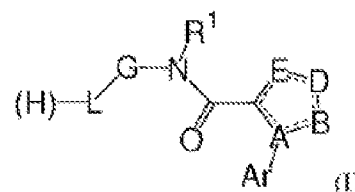
Tanto los inhibidores de TAM como de CSF1R pueden mejorar el entorno inmunosupresor de los tumores y potenciar la capacidad del sistema inmunitario para eliminar las células tumorales. Sin embargo, teniendo en cuenta la complejidad de la patogénesis tumoral, si pueden dirigirse simultáneamente a estas dos dianas, pueden ejercer su doble efecto inmunoterápico sobre los tumores. En la actualidad, los inhibidores de CSF1R utilizados clínicamente se combinan generalmente con PD-1 en la terapia, y no hay ningún inhibidor dirigido simultáneamente a TAM/ y CSF1R disponible en el mercado.

El gen NTRK contiene NTRK1, NTRK2 y NTRK3, que son responsables de la síntesis de las proteínas de la familia de las quinasas relacionadas con la tropomiosina (Tropomyosin-Related Kinase, TRK) TRKA, TRKB y TRKC, respectivamente. Los estudios de expresión génica indican que el gen NTRK se expresa principalmente en el sistema nervioso y también se expresa durante el desarrollo embrionario y en adultos. Cuando se activa por inducción de señales, TRK puede autofosforilarse y activar vías de señalización corriente abajo para lograr una variedad de funciones fisiológicas. Las moléculas de señalización de TRK incluyen SHC, FRS2, PLC γ , MAPK, PI3K y PKC. La mayoría de estas moléculas de señalización están estrechamente relacionadas con las funciones de intercambio de energía, supervivencia y proliferación celular. Si TRK es disfuncional, las funciones fisiológicas de las células pueden estar fuera de control, de las cuales las células pueden incluso transformarse en células cancerosas. Por lo tanto, cuando se produce una variación cromosómica en términos de fusión del gen NTRK, la proteína de fusión TRK estará en un estado continuamente activo, desencadenando así una cascada permanente de vías de señalización descendentes que impulsan la propagación y el crecimiento de los tumores de fusión TRK (Yekaterina B. Khotskaya, Pharmacology & Therapeutics, 2017).

La fusión del gen NTRK puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo y se encuentra en una variedad de tumores sólidos en adultos y niños, incluyendo el carcinoma mamario análogo secretor (Mammary Analogue Secretory Carcinoma, MASC), cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides y varios sarcomas. La fusión de NTRK se produce con una frecuencia baja de menos del 5% en tipos comunes de cáncer, como el cáncer de colon y el cáncer de pulmón; sin embargo, se encuentra en algunos tipos raros de cáncer, como el tumor renal congénito, el sarcoma infantil, el cáncer de glándulas salivales y el cáncer de mama secretor, con una tasa de mutación muy alta, y la frecuencia de aparición de tipos individuales de cáncer es superior al 90% (Clinical Medication Journal, Vol. 15, n.º 12, dic, 2017). Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores de NTRK tiene un gran valor clínico.

Aunque la primera generación de inhibidores de NTRK dirigidos a la fusión del gen NTRK, como Larotrectinib y Entrectinib ya están disponibles, la terapia TKI (inhibidor de la tirosina quinasa) dirigida a NTRK todavía se enfrenta al problema de la resistencia adquirida a los fármacos. Actualmente, se encuentra en algunos pacientes que habían recibido la terapia de inhibidor de TRK que algunos TRK generaron mutaciones en sitios de quinasa, como NTRK1-LMNA-G667C y NTRK1-LMNA-V573M, lo que resulta en la aparición de la resistencia secundaria a los medicamentos de las células cancerosas, incluyendo el cáncer de colon, MASC y similares (Marangela Russo, Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, 2015; A. Drilon, Anales de Oncología, 2016). Estas mutaciones emergentes impiden que los inhibidores de NTRK de primera generación, Entrectinib y Larotrectinib, se unan a la quinasa, lo que hace que el fármaco sea ineficaz. Por lo tanto, la farmacoresistencia adquirida a la terapia con inhibidores de NTRK de primera generación es un desafío continuo, y los inhibidores de NTRK de segunda generación se necesitan con urgencia para abordar algunos problemas de farmacoresistencia.

El documento WO 2015/100117 se refiere a derivados de pirazolo[1,5-a]piridina y su uso como inhibidores de las cinasas AXL y c-MET.



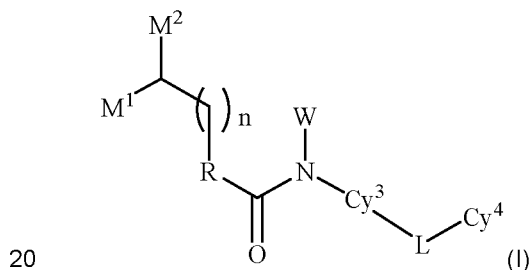
El documento WO 2013/022766 se refiere a compuestos de la Fórmula (I): y sales farmacéuticamente aceptables, como moduladores de quinasas, compatibles con la inhibición de Tipo-II de quinasas.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto inhibidor novedoso y una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero, y un tautómero del mismo (en lo sucesivo, a veces referido como el compuesto de la presente invención). El compuesto de la presente invención tiene un efecto inhibidor sobre las quinasas de la familia TAM. Además, el compuesto de la presente invención también puede dirigirse a la cinasa CSF1R, y tiene un efecto inhibitorio sobre la cinasa CSF1R. El compuesto de la presente invención puede utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la expresión anormal de los receptores de quinasas de la familia TAM y/o ligandos de los mismos. Además, el compuesto de la presente invención puede utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la expresión anormal de receptores de quinasas de la familia TAM/ y CSF1R quinasa y/o ligandos de los mismos. El compuesto de la presente invención, mediante la inhibición de la familia TAM quinasas/ y CSF1R quinasa, invierte la inmunosupresión en el microambiente tumoral, inhibe el crecimiento tumoral, la migración, y/o el rendimiento de resistencia a fármacos, y ejerce el efecto de inmunidad tumoral y el efecto antitumoral. Además, el compuesto de la presente invención puede utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas causadas por NTRK, en particular, enfermedades relacionadas resistentes a fármacos causadas por mutaciones de NTRK.

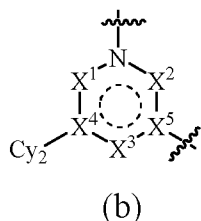
Específicamente, las soluciones técnicas según la presente invención comprenden lo siguiente:

Un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo:



en la que W se selecciona entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (b):



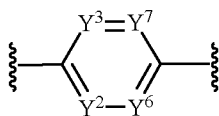
en la fórmula (b), la fracción  N está unida mediante un grupo de enlace a los grupos M¹ y M²;

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente entre CR^a, y NR^b y X³ es C=O;

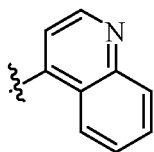
X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente C;

M¹ y M² se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno y C₁₋₆alquilo, o M¹ y M² junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3-8-miembros;

Cy² es fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más R², R² se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, nitro, -NR^bR^c, -C(O)R^d, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^d, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi y haloC₁₋₆alcoxi;



- 5 Cy^3 es opcionalmente sustituido por uno o más R^3 , en el que Y^2 e Y^3 se seleccionan independientemente entre CH y N, y al menos uno de Y^2 e Y^3 es N, Y^6 e Y^7 se seleccionan cada uno independientemente entre CH y N, y R^3 se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, nitro, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, C_{1-6} alquilo, hidroxilalquilo, aminalquilo, haloalquilo, C_{1-6} alcoxi y haloalcoxi;



- 10 Cy^4 es opcionalmente sustituido por uno o más R^4 , R^4 se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, C_{1-6} alquilo, hidroxilalquilo, aminalquilo, haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, haloalcoxi, C_{1-6} alcoxilalquilo, C_{1-6} alcoxilalcoxi, C_{1-6} alcoxilalcoxilalquilo y heterocíclico de 3-14-miembros;

- 10 L se selecciona entre $-NR^b$ -, $-O$ - y $-S$ -;

R^a está ausente, o en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, y haloalquilo;

R^b y R^c están ausentes o, en cada caso, se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo;

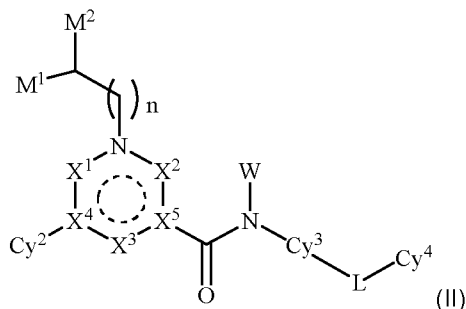
R^d está ausente o, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo;

- 15 n es un número entero de 0-1;



en el grupo representado por la fórmula (b) representa una fracción de doble enlace que está opcionalmente presente en la estructura cíclica.

- 20 En una realización preferente, el mencionado compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, tiene una estructura representada por la fórmula general (II),



en el que

X^1 es N, X^2 es CR^a , y X^3 es $C=O$; o bien

X^1 es CR^a , X^2 es N, y X^3 es $C=O$; o bien

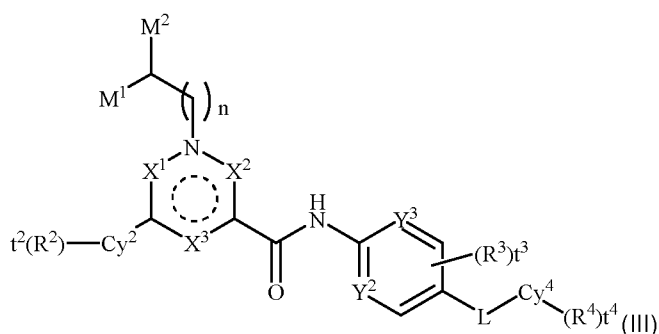
- 25 X^1 es CR^a , X^2 es CR^a , y X^3 es $C=O$;



representa una fracción de doble enlace presente opcionalmente en la estructura cíclica;

y todos los demás símbolos tienen el mismo significado que los anteriores.

- 30 En otra realización preferente, el mencionado compuesto representado por la fórmula (I) o la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, tiene una estructura representada por la fórmula general (III),



en el que

t^2 , t^3 y t^4 se seleccionan cada uno independientemente entre un número entero de 1-5;  representa una fracción de doble enlace que está opcionalmente presente en la estructura cíclica;

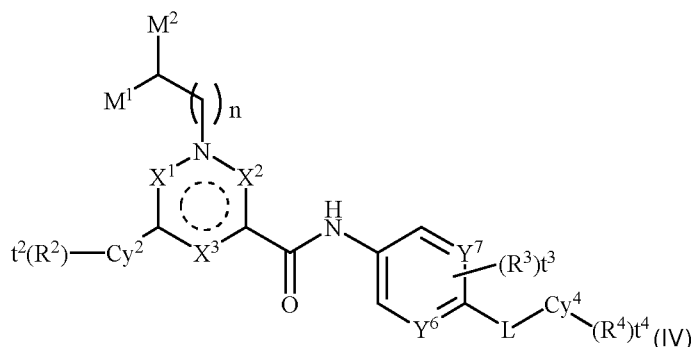
5 y todos los demás símbolos tienen el mismo significado que en la fórmula (I) anterior,

preferentemente, X^1 es N, X^2 es CR^a , y X^3 es $C=O$;

preferiblemente, X^1 es CR^a , X^2 es N, y X^3 es $C=O$;

preferiblemente, X^1 es CR^a , X^2 es CR^a , y X^3 es $C=O$.

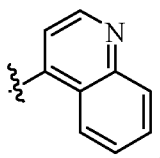
10 En otra realización preferente, el mencionado compuesto representado por la fórmula (I) o la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, tiene una estructura representada por la fórmula general (IV),



donde X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente de CR^a , o NR^b , y X^3 es $C=O$;

Cy^2 se selecciona entre fenilo;

15 Y^6 e Y^7 se seleccionan cada uno independientemente entre CH o N, y al menos uno de Y^6 e Y^7 es N;



Cy^4 es

M^1 y M^2 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno y C_{1-6} alquilo, o M^1 y M^2 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3-6-miembros;

20 R^2 se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, nitro, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, C_{1-6} alquilo, hidroxil C_{1-6} alquilo, aminol C_{1-6} alquilo, halol C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y halol C_{1-6} alcoxi;

R^3 se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, nitro, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, C_{1-6} alquilo, hidroxil C_{1-6} alquilo, aminol C_{1-6} alquilo, halol C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y halol C_{1-6} alcoxi;

25 R^4 se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, C_{1-6} alquilo, hidroxil C_{1-6} alquilo, aminol C_{1-6} alquilo, halol C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halol C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, o heterociclilo de 3-14-miembros;

L se selecciona entre $-NR^b-$, $-O-$ o $-S-$;

R^a está ausente, o en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, C₁₋₆alquilo, o halo C₁₋₆alquilo;

R^b y R^c están ausentes o, en cada caso, se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆-alquilo;

R^d está ausente o, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆-alquilo;

5 n es un número entero de 0-2;

t², t³ y t⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un número entero de 1-5;



representa una fracción de doble enlace presente opcionalmente en la estructura cíclica;

preferentemente, X¹ es N, X² es CR^a, y X³ es C=O;

preferiblemente, X¹ es CR^a, X² es N, y X³ es C=O;

10 preferiblemente, X¹ es CR^a, X² es CR^a, y X³ es C=O.

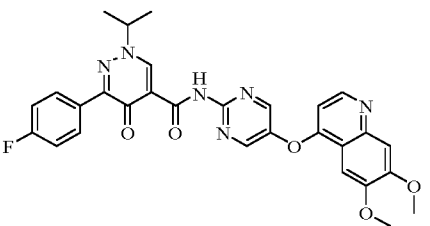
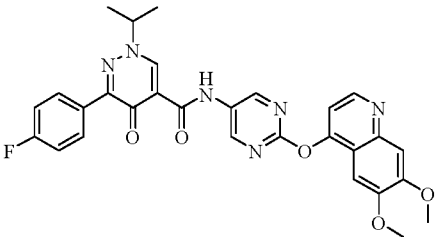
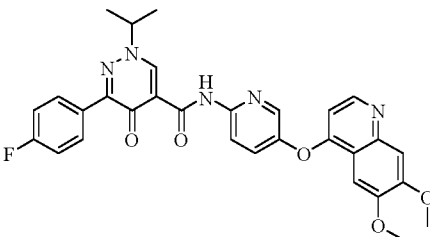
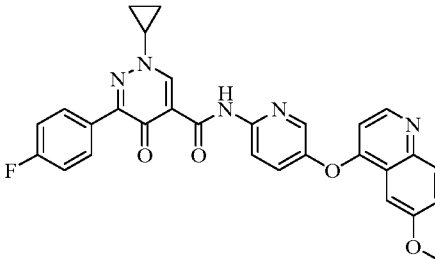
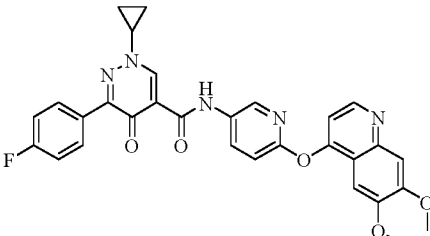
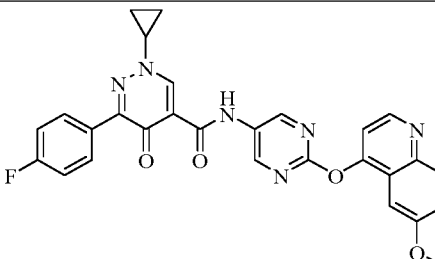
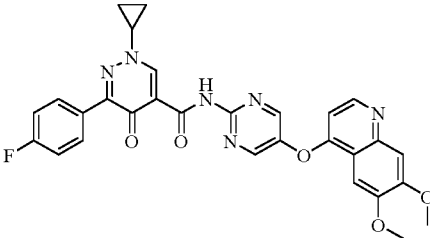
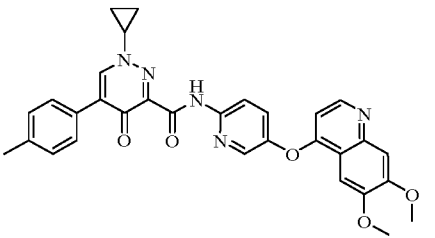
Las realizaciones preferidas de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

En una realización de la presente invención, se proporciona el compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero, o un tautómero del mismo, dicho compuesto es:

No.	Estructura	No.	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
		10	

No.	Estructura	No.	Estructura
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
		26	

No.	Estructura	No.	Estructura
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

No.	Estructura	No.	Estructura
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero de los mismos.

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, y que puede comprender opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, que opcionalmente comprende uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización de la presente invención, la composición o formulación farmacéutica antes mencionada puede comprender además uno o más segundos agentes terapéuticamente activos.

15 En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, y que puede comprender opcionalmente al menos un segundo agente terapéuticamente activo.

20 En una realización de la presente invención, el segundo agente terapéuticamente activo es al menos uno seleccionado de entre: antimetabolitos, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la mitosis, hormonas antitumorales, agentes de alquilación, metales del grupo del platino, inhibidores de la topoisomerasa, hormonas, inmunomoduladores, genes supresores de tumores, vacunas contra el cáncer, puntos de control inmunitario o anticuerpos relacionados con la inmunoterapia de tumores, fármacos moleculares pequeños y agentes de terapia celular.

En una realización de la presente invención, la composición o formulación farmacéutica puede administrarse por cualquier medio adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, por vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecalmente y epiduralmente), transdérmicamente, rectalmente, nasalmente, transpulmonarmente, tópicamente (incluyendo oralmente y sublingualmente), vaginalmente, intraperitonealmente, intrapulmonarmente e intranasalmente, a un paciente o sujeto que necesite dicha prevención y/o tratamiento.

En una realización de la presente invención, la composición o formulación farmacéutica puede elaborarse en preparaciones sólidas convencionales, como comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos; o también puede elaborarse en preparaciones líquidas orales, como soluciones orales, suspensiones orales y jarabes. Para preparaciones orales, pueden añadirse cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y similares. Para la administración parenteral, la composición farmacéutica puede transformarse en inyecciones, incluyendo polvo estéril para inyección y solución concentrada para inyección. Una vez inyectada, se pueden utilizar los métodos de producción convencionales conocidos en el campo farmacéutico, y al formular la inyección, puede no añadirse un agente adicional, o puede añadirse un agente adicional adecuado en función de las propiedades del fármaco. Para la administración rectal, la composición farmacéutica puede elaborarse en forma de supositorios y similares. Para la administración transpulmonar, la composición farmacéutica puede prepararse en inhalaciones o aerosoles y similares.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) mencionadas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, la composición farmacéutica mencionada anteriormente, o la formulación anteriormente mencionada para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la expresión anormal de los receptores de quinasa de la familia TAM y/o ligandos de los mismos, en el que las enfermedades mediadas por la expresión anormal de los receptores de quinasa de la familia TAM y/o ligandos de los mismos comprenden al menos una de las siguientes enfermedades: tumor, inmunidad tumoral, adenomiosis, enfermedad/lesión vascular, psoriasis, defecto/deterioro visual (causado por degeneración macular, diabetes, nacimiento prematuro), enfermedad renal, artritis reumatoide y osteoporosis.

En una realización de la presente invención, un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) mencionadas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, la composición farmacéutica mencionada anteriormente, o la formulación arriba mencionada es para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la expresión anormal de los receptores de quinasa de la familia TAM y/o ligandos de los mismos, en donde las enfermedades mediadas por la expresión anormal de los receptores de quinasa de la familia TAM y/o ligandos de los mismos comprenden al menos una de las siguientes enfermedades: tumor, inmunidad tumoral, adenomiosis, enfermedad/lesión vascular, psoriasis, defecto/deterioro visual (causado por degeneración macular, diabetes, nacimiento prematuro), enfermedad renal, artritis reumatoide y osteoporosis.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) mencionadas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, la composición farmacéutica mencionada anteriormente, o la formulación anteriormente mencionada para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la expresión anormal de quinasas de la familia TAM/ y receptores de quinasa CSF1R y/o ligandos de los mismos, en el que las enfermedades mediadas por la expresión anormal de quinasas de la familia TAM/ y receptores de quinasa CSF1R y/o ligandos de los mismos comprenden al menos una de las siguientes enfermedades: tumor, inmunidad tumoral, adenomiosis, enfermedad/lesión vascular, psoriasis, defecto/deterioro visual (causado por degeneración macular, diabetes, nacimiento prematuro), enfermedad renal, artritis reumatoide y osteoporosis.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) mencionadas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero del mismo, la composición farmacéutica mencionada anteriormente, o la formulación arriba mencionada es para uso en un método para tratar y/o prevenir enfermedades mediadas por la expresión anormal de quinasas de la familia TAM/ y receptores de quinasa CSF1R y/o ligandos de los mismos, en el que las enfermedades mediadas por la expresión anormal de quinasas de la familia TAM/ y receptores de quinasa CSF1R y/o ligandos de los mismos comprenden al menos una de las siguientes enfermedades: tumor, inmunidad tumoral, adenomiosis, enfermedad/lesión vascular, psoriasis, defecto/deterioro visual (causado por degeneración macular, diabetes, nacimiento prematuro), enfermedad renal, artritis reumatoide y osteoporosis.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) mencionadas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero de los mismos, la composición farmacéutica mencionada anteriormente o la formulación mencionada anteriormente para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas causadas por NTRK, en particular, enfermedades relacionadas resistentes a fármacos causadas por mutaciones de NTRK, en las que las enfermedades relacionadas causadas por NTRK comprenden, pero no se limitan a, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, carcinoma secretor análogo mamario, sarcoma, astrocitoma, glioblastoma, melanoma tipo Spitz, colangiocarcinoma, carcinoma papilar de tiroides, cáncer secretor de mama, cáncer de mama de tipo patológico desconocido.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV) como arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero, o un tautómero del mismo, la composición farmacéutica antes mencionada, o la formulación antes mencionada es para uso en

el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas causadas por NTRK, en particular enfermedades relacionadas resistentes a fármacos causadas por mutaciones de NTRK, en las que las enfermedades relacionadas causadas por NTRK comprenden, pero no se limitan a, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, carcinoma secretor análogo mamario, sarcoma, astrocitoma, glioblastoma, melanoma tipo Spitz, colangiocarcinoma, carcinoma papilar de tiroides, cáncer secretor de mama, cáncer de mama de tipo patológico desconocido y similares.

En una realización de la presente invención, un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) mencionadas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero de los mismos, la composición farmacéutica mencionada anteriormente o la formulación mencionada anteriormente es para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas causadas por NTRK, en particular, enfermedades relacionadas resistentes a fármacos causadas por mutaciones de NTRK.

En una realización de la presente invención, el tumor incluye sarcoma, linfoma y cáncer, específicamente cáncer de pulmón, carcinoma escamoso, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer peritoneal, cáncer de mama, carcinoma ductal de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de endometrio, carcinoma del cuerpo uterino, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de pelvis renal, cáncer de esófago, adenocarcinoma de esófago, glioma, próstata, cáncer de tiroides, cáncer del aparato reproductor femenino, carcinoma in situ, linfoma, neurofibromatosis, cáncer óseo, cáncer de piel, cáncer cerebral, cáncer de colon, cáncer testicular, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer oral, cáncer de faringe, mieloma múltiple, leucemia, linfoma no Hodgkin, adenoma vellosa de colon, melanoma, tumor celular y sarcoma.

La presente invención proporciona además un método para preparar el compuesto representado por la fórmula general (I) según la reivindicación 11 anexa y un intermedio según la reivindicación 12 anexa.

Efectos de la invención

El compuesto de la presente invención tiene un efecto inhibidor sobre las quinasas de la familia TAM. Además, el compuesto de la presente invención también puede dirigirse a la cinasa CSF1R, y tiene un efecto inhibitorio sobre la cinasa CSF1R. El compuesto de la presente invención puede utilizarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la expresión anormal de los receptores de quinasa de la familia TAM y/o ligandos de los mismos. Además, el compuesto de la presente invención puede usarse para el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la expresión anormal de quinasas de la familia TAM/ y receptores de quinasa CSF1R y/o ligandos de los mismos. El compuesto de la presente invención, al dirigirse e inhibir simultáneamente las quinasas de la familia TAM y la quinasa CSF1R, invierte la inmunosupresión en el microambiente tumoral, inhibe el crecimiento tumoral, la migración y/o el rendimiento resistente, y ejerce el efecto de inmunidad tumoral y el efecto antitumoral.

Además, el compuesto de la presente invención tiene una actividad diana mutante de NTRK muy buena, tiene una buena perspectiva de aplicación en los pacientes resistentes adquiridos tratados con la primera generación de inhibidores de NTRK, y puede tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas causadas por NTRK, en particular, enfermedades relacionadas resistentes a fármacos causadas por mutaciones de NTRK.

Además, el compuesto de la presente invención tiene una larga vida media in vivo, tiene una excelente estabilidad metabólica in vivo, tiene una excelente capacidad de formación de fármaco, y por lo tanto el compuesto de la presente invención puede mejorar el efecto terapéutico del fármaco, reducir la carga del paciente para la administración, y mejorar el cumplimiento del paciente.

Descripción detallada de las realizaciones

Las realizaciones de la presente invención se describirán con más detalle a continuación con referencia a las realizaciones específicas, pero los expertos en la materia entenderán que las realizaciones específicas descritas a continuación sólo se utilizan para ilustrar la invención, y no deben considerarse como el límite del alcance de protección de la presente invención. Más bien, la invención pretende abarcar todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que se incluyen en el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la invención pueden combinarse de cualquier manera, a menos que se indique lo contrario. Las conversiones, variaciones y modificaciones de las soluciones técnicas así obtenidas también se incluyen en el ámbito de la presente invención y no se apartan del mismo.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se defina explícitamente de otro modo, o que el significado escape a la comprensión de los expertos en la materia, para los hidrocarburos o grupos derivados de hidrocarburos que tengan 3 o más átomos de carbono (tales como propilo, propoxi, butilo, butano, buteno, butenilo, hexano y similares), debe entenderse que el término sin modificación por un prefijo de "n-" tiene el mismo significado que con modificación por un prefijo de "n-". Por ejemplo, el término propilo se entiende generalmente que representa n-propilo, mientras que butilo se entiende generalmente que representa n-butilo, a menos que se defina explícitamente lo contrario.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la descripción tienen el significado convencionalmente entendido por los expertos en la materia. En caso de conflicto, prevalecerá la definición de la presente descripción.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se defina explícitamente de otro modo, cualquier característica o medio técnico no tratado específicamente se entenderá con los significados conocidos en la técnica sin ninguna modificación sustancial. Además, cualquier realización descrita en la descripción puede asociarse libremente con otra u otras realizaciones descritas en la descripción, y la solución técnica o idea formada a partir de la misma se considera

como parte de la divulgación original o registro original, pero no puede considerarse como un nuevo contenido no divulgado o esperado por la descripción, a menos que los expertos en la materia crean que la combinación es obviamente inviable.

En la presente invención, la expresión “grupo C_{a-b}” (a y b representan números enteros de uno o más, a < b) significa que el “grupo” tiene a-b átomos de carbono, por ejemplo, C₁₋₄alquilo representa un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, C₁₋₄alcoxi representa un alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono, C₃₋₁₀cicloalquilo representa un cicloalquilo que tiene 3-10 átomos de carbono, y C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo representa un grupo formado uniendo un alcoxi que tiene 1-4 átomos de carbono a un alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono.

En la presente invención, “-ilo” y “grupo” significan un grupo monovalente o un grupo divalente o superior que se ajusta a la regla de valencia según se requiera, por ejemplo, “cicloalquilo (también expresado como grupo cicloalquilo)” incluye un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del hidrocarburo correspondiente, o un grupo divalente o superior obtenido mediante la eliminación de dos o más átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de dos o más átomos de carbono diferentes del hidrocarburo correspondiente. Cuando se utiliza “cicloalquilo” como grupo terminal, se trata naturalmente de un grupo monovalente, y cuando se utiliza un grupo cicloalquilo como grupo de enlace en la estructura, se trata de un grupo divalente o superior. En la presente invención, un grupo monovalente o divalente o superior significa generalmente un grupo monovalente o un grupo divalente, pero el grupo puede tener una valencia superior (por ejemplo, trivalente, tetravalente, pentavalente, hexavalente y similares), según sea necesario. Los expertos en la materia pueden determinar sin ambigüedad el número de valencia representado por “-il” y “grupo”. Tal como se utiliza en el presente documento, el grupo “obtenido mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno” se refiere a grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno, grupo bivalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, grupo trivalente obtenido mediante la eliminación de tres átomos de hidrógeno, grupos tetravalentes obtenidos mediante la eliminación de cuatro átomos de hidrógeno. El número del átomo de hidrógeno que debe eliminarse puede determinarse en función de la valencia del grupo (por ejemplo, monovalente, bivalente, trivalente, tetravalente y similares).

Como se menciona en la presente invención, “átomo de halógeno” se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

De acuerdo con la presente invención, “halo” se refiere a tal condición, en la que el/los átomo(s) de hidrógeno en cualquier átomo de carbono en un grupo sustituyente es/son sustituido(s) por uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes. “Átomo de halógeno” es como se ha definido anteriormente.

Como se menciona en la presente invención, “C₁₋₆-alquilo” se refiere a un alquilo lineal o ramificado obtenido derivativamente mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno de un alcano que contiene 1-6 átomos de carbono, que comprende C₁₋₆-alquilo lineal y C₁₋₆-alquilo ramificado. De hecho, es bien sabido por los expertos en la materia que, en caso de que el C₁₋₆-alquilo tenga una cadena ramificada (C₁₋₆-alquilo ramificado), tiene al menos tres átomos de carbono. Como ejemplo de “C₁₋₆alquilo”, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, neo-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, iso-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1-metil-2-metilpropilo y similares. Dicho “C₁₋₄-alquilo” se refiere a aquellos que contienen 1-4 átomos de carbono en los ejemplos mencionados anteriormente.

Como se menciona en la presente invención, “hidroxiC₁₋₆alquilo, cianoC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilaminoC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo” se refiere a los grupos formados mediante la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de C₁₋₆alquilo respectivamente e independientemente con uno o más grupos hidroxi, ciano, amino, C₁₋₆alquilamino, halógeno y C₁₋₆alcoxi.

Los grupos que contienen “C₁₋₆alquilo” tales como “C₁₋₆alquilamino”, “(C₁₋₆alquil)2amino”, “C₁₋₆alquilaminocarbonilo”, “C₁₋₆alquilcarbonilo”, “C₁₋₆alquilcarboniloxi”, “C₁₋₆alquilsulfonamido”, “C₁₋₆alquilsulfonil” y “C₁₋₆alquiltio” se refieren a los grupos formados uniendo C₁₋₆alquilo a los grupos correspondientes tales como -NH-, -CO-O-, -NH-CO-, -CO-, -SO₂NH-, -SO₂- o -S- respectivamente. Por ejemplo, se pueden ejemplificar los grupos formados uniendo los grupos ejemplificados en el “C₁₋₆alquilo” mencionado anteriormente a los grupos correspondientes tales como -NH-, -CO-O-, -NH-CO-, -CO-, -SO₂NH-, -SO₂-, o -S- respectivamente.

Como se menciona en la presente invención, “C₂₋₈alqueniilo” se refiere a un alqueniilo lineal o ramificado obtenido derivadamente mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno de un alqueno que contiene al menos un doble enlace C-C y 2-8 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1,3-butadieno-1-ilo, 1-penteno-3-ilo, 2-penteno-1-ilo, 3-penteno-1-ilo, 3-penteno-2-ilo, 1,3-pentadieno-1-ilo, 1,4-pentadieno-3-ilo, 1-hexeno-3-ilo, 1,4-hexadieno-1-ilo. Preferiblemente, “C₂₋₈alqueniilo” contiene un doble enlace C-C.

Como se menciona en la presente invención, “C₂₋₈alquinilo” se refiere a un alquinilo lineal o ramificado obtenido derivativamente mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno de un alquino que contiene al menos un enlace triple C-C y 2-8 átomos de carbono, Por ejemplo, etil, propinil, 2-butin-1-il, 2-pentin-1-il, 3-pentin-1-il, 4-metil-2-pentin-1-il, 2-hexin-1-il, 2-hexin-2-il, 3-hexin-1-il, 3-hexin-2-il y similares. Preferiblemente, “C₂₋₈alquinilo” contiene un enlace triple C-C.

Como se menciona en la presente invención, “C₁₋₆alcoxi” se refiere al grupo obtenido a partir del “C₁₋₆alquilo” definido anteriormente mediante la unión al grupo padre a través de un átomo de oxígeno, es decir, el grupo “C₁₋₆alquilo-O-”, por

ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, tert-butoxi, n-pentiloxi, neo-pentiloxi y n-hexiloxi, y similares. "C₁₋₄alcoxi" se refiere a los que contienen 1-4 átomos de carbono en los ejemplos mencionados anteriormente, es decir, el grupo "C₁₋₄alquilo-O-".

Como se menciona en la presente invención, los grupos que contienen "C₁₋₆alcoxi" tales como "haloC₁₋₆alcoxi", "C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi" y "C₁₋₆alquilC₁₋₆alcoxi" se refieren a los grupos formados mediante la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de C₁₋₆alcoxi respectivamente y de forma independiente con uno o más grupos correspondientes tales como halógeno, C₁₋₆alcoxi, grupos C₁₋₆alquilo.

Como se menciona en la presente invención, "anillo policíclico" se refiere a un sistema de anillo policíclico formado por dos o más estructuras cíclicas y en forma de anillo fusionado, anillo puenteado y espiroanillo. Dicho anillo fusionado se refiere a una estructura de anillo policíclico formada a partir de dos o más estructuras cíclicas, en la que cada dos estructuras cíclicas comparten dos átomos de anillo adyacentes (es decir, utilizan comúnmente un enlace). Dicho anillo puenteado se refiere a una estructura de anillo policíclico formada a partir de dos o más estructuras cíclicas, en la que cada dos estructuras cíclicas comparten dos átomos de anillo no adyacentes. Dicho espiroanillo se refiere a una estructura de anillo policíclico formada por dos o más estructuras cíclicas, en la que cada dos estructuras cíclicas comparten un átomo de anillo.

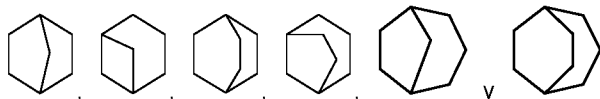
Como se menciona en la presente invención, "cicloalquilo" o "grupo cicloalquilo" (en lo sucesivo denominados colectivamente "cicloalquilo") se refiere a un grupo monovalente o a un grupo divalente o superior (según se requiera) formado a partir de un cicloalcano. Dicho cicloalcano comprende un cicloalcano monocíclico o un cicloalcano policíclico. Se trata, por ejemplo, de un "cicloalquilo de 3-12-miembros", es decir, que puede tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono constituyentes de anillo. A menos que se especifique lo contrario, los cicloalquilos de X-miembros comprenden todos los anillos monocíclicos y policíclicos posibles (incluidos los anillos fusionados, los espiroanillos y los anillos con puente). El cicloalquilo puede ser un grupo monovalente de 3-12-miembros o un grupo divalente o superior (según se requiera), un grupo monovalente de 3-10-miembros o un grupo divalente o superior (según se requiera), un grupo monovalente de 3-8-miembros o un grupo divalente o superior (según se requiera), un grupo monovalente de 3-6-miembros o un grupo divalente o superior (según se requiera), un grupo monovalente de 4-6-miembros o un grupo divalente o superior (según se requiera), o un grupo monovalente de 5-7-miembros o un grupo divalente o superior (según se requiera).

Específicamente, (el grupo monovalente o divalente o superior) cicloalquilo monocíclico puede ser cicloalquilo de 3-12-miembros, cicloalquilo de 3-10-miembros, cicloalquilo de 3-8-miembros, cicloalquilo de 3-6-miembros, cicloalquilo de 4-6-miembros, cicloalquilo de 5-6-miembros, cicloalquilo de 5-7-miembros. Su ejemplo incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,4-diilo, cicloheptano-1,4-diilo y similares.

El cicloalquilo policíclico (monovalente o divalente o superior) comprende el cicloalquilo fusionado, el cicloalquilo puenteado, el espirocicloalquilo.

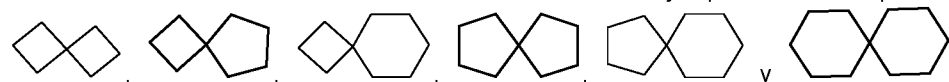
El cicloalquilo fusionado (monovalente o divalente o superior) puede ser un cicloalquilo fusionado de 6-11-miembros, o un cicloalquilo fusionado de 7-10-miembros. Su ejemplo representativo incluye, pero no se limita a, un grupo monovalente o un grupo divalente o superior obtenido a partir de biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano.

El cicloalquilo de anillo puenteado (monovalente o divalente o superior) puede ser un grupo monovalente formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un anillo puenteado de 6-12-miembros o de un anillo puenteado de 7-11-miembros, o según se requiera, un grupo divalente o superior formado mediante la eliminación de dos o más átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes. El ejemplo de dicho anillo puenteado



incluye, pero no se limita a,

(El cicloalquilo monovalente o divalente o superior) de anillo espiro puede ser un grupo monovalente formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del anillo espiro de 7-12-miembros o del anillo espiro de 7-11-miembros, o según se requiera, un grupo divalente o superior formado mediante la eliminación de dos o más átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes. El ejemplo de dicho espiroanillo incluye, pero no se limita a,



Como se menciona en la presente invención, "cicloalqueno" se refiere al grupo derivable del cicloalquilo mencionado anteriormente pero que tiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, puede ser "cicloalqueno de 3-12-miembros", es decir, puede tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono constituyentes de anillo. A menos que se especifique lo contrario, el cicloalqueno de X-miembros comprende todos los anillos monocíclicos y policíclicos posibles (incluidos el anillo fusionado, el espiroanillo y el anillo con puente). El cicloalqueno puede ser cicloalqueno de 3-12-miembros, cicloalqueno de 3-8-miembros, cicloalqueno de 4-6-miembros, cicloalqueno de espiroanillo de 7-11-miembros, cicloalqueno de anillo fusionado de 7-11-miembros, cicloalqueno de anillo puenteado de 6-11-miembros y similares. El ejemplo de cicloalqueno incluye, pero no se limita a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, 1,4-

ciclohexadieno-1-ilo, cicloheptenilo, 1,4-cicloheptadieno-1-ilo, ciclooctenilo, 1,5-ciclooctadieno-1-ilo y similares.

Como se menciona en la presente invención, "heterociclo" comprende un hidrocarburo cíclico no aromático que contiene al menos un heteroátomo (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1) seleccionado entre O, S y N como átomo constituyente del anillo en el anillo. Puede ser un heterociclo con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos constituyentes del anillo. Opcionalmente, puede haber al menos un doble enlace en el anillo. El heterociclo de la presente invención puede ser un sistema monocíclico, y también puede ser un sistema policíclico (en forma de anillo fusionado, espiroanillo y anillo puentado). Como ejemplo de heterociclo, el heterociclo monocíclico como pirrolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, dihidropiridina, dihidropiridazina, 1,4-dioxano, oxatiolaneoxatolano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiazol y tetrahidroisotiazol; y heterociclos policíclicos como indolina, isoindolina, benzopirano, benzo-1,4-dioxano, tetrahidroquinolina, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, tetrahidrobenzotiofeno. Además, puede ejemplificarse el heterociclo obtenido mediante la sustitución de al menos un átomo de carbono del anillo del mencionado espiroanillo de 7-12-miembros, espiroanillo de 7-11-miembros, anillo con puente de 6-12-miembros o anillo con puente de 7-11-miembros por un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, preferiblemente 1-4 heteroátomos. Además, se pueden ejemplificar los siguientes grupos según la presente invención: grupo de anillos fusionados de 6-12-miembros, grupo de anillos fusionados de 7-10-miembros, grupo de anillos fusionados de 6-10-miembros, grupo de anillos fusionados saturados de 6-12-miembros, espiroheterociclo de 6-12-miembros, espiroheterociclo de 7-11-miembros, espiroheterociclo saturado de 6-12-miembros, espiroheterociclo saturado de 7-11-miembros, heterociclo puentado de 6-12-miembros, heterociclo puentado de 7-11-miembros, heterociclo puentado saturado de 6-12-miembros y heterociclo puentado saturado de 7-8-miembros.

Como se menciona en la presente invención, "heterociclo" o "grupo heterocíclico" (en lo sucesivo denominados colectivamente "heterociclo") se refiere a un grupo monovalente o divalente o superior obtenido de forma derivada del "heterociclo" antes mencionado. Además, como se menciona en la presente invención, el "heterociclilo" puede ser también un grupo cíclico no aromático monovalente o divalente o superior obtenido de forma derivada mediante la sustitución de al menos un átomo de carbono del anillo del cicloalquilo o cicloalquenilo mencionado anteriormente por al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos. Además, el heterociclilo también comprende una situación de este tipo, en la que el átomo de carbono o el átomo de azufre está oxidado o nitrado, por ejemplo, el átomo de carbono o azufre está sustituido por C(=O), S(=O), S(=O)₂, o S(=O)(=N).

En concreto, un "heterociclilo" puede ser un grupo heterocíclico con 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos constituyentes de anillo. Puede ser heterociclilo de 3-14-miembros, heterociclilo de 3-10-miembros, heterociclilo de 4-10-miembros, heterociclilo de 3-8-miembros, heterociclilo de 4-8-miembros, heterociclilo de 4-6-miembros, heterociclilo de 3-12-miembros, heterociclilo de 4-12-miembros, incluyendo heterociclilo monocíclico o heterociclilo policíclico.

Además, "heterociclilo" se refiere a heterociclilo monocíclico monovalente o (según se requiera) divalente o superior, sistema heterocíclico bicíclico monovalente o (según se requiera) divalente o superior o sistema heterocíclico policíclico monovalente o (según se requiera) divalente o superior (también denominado sistema de anillos policíclicos), incluido el heterociclilo saturado o parcialmente saturado, pero excluido el anillo aromático. A menos que se especifique lo contrario, se incluyen todos los anillos monocíclicos y policíclicos posibles, saturados o parcialmente saturados (incluidos los anillos fusionados, los anillos espiro y los anillos puente). Puede ser, por ejemplo, "heterociclilo de 3-14-miembros".

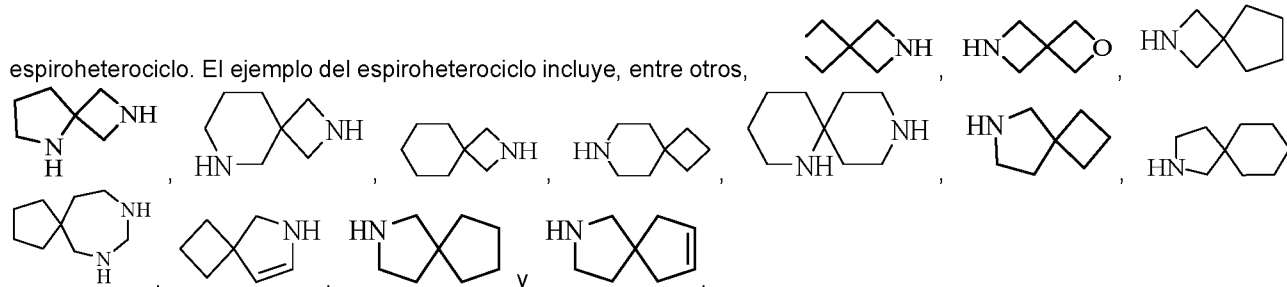
El heterociclilo monovalente o (según se requiera) divalente o superior puede ser heterociclilo de 3-14-miembros, heterociclilo de 3-12-miembros, heterociclilo de 3-10-miembros, heterociclilo de 4-10-miembros, heterociclilo de 3-8-miembros, heterociclilo saturado de 3-8-miembros, heterociclilo de 4-8-miembros, heterociclilo de 3-6-miembros, heterociclilo de 4-6-miembros, heterociclilo de 4-7-miembros, heterociclilo de 5-7-miembros, heterociclilo de 5-6-miembros, heterociclilo oxigenado de 5-6-miembros, heterociclilo nitrogenado de 3-8-miembros, heterociclilo nitrogenado de 5-6-miembros, heterociclilo saturado de 5-6-miembros y similares. Además, también puede ser un heterociclilo oxigenado de 3-14-miembros, un heterociclilo nitrogenado de 3-14-miembros, un heterociclilo oxigenado de 3-12-miembros, un heterociclilo azufrado de 3-12-miembros, un heterociclilo sulfurilado(S(O)₂)-de 3-12-miembros, un heterociclilo sulfóxido(S(O))-de 3-12-miembros y similares. El ejemplo de "heterociclilo" incluye, pero no se limita a, azaciclopropilo, oxaciclopropilo, tiaciclopropilo, azaciclobutilo, oxaciclobutilo, tiaciclobutilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidrotiofenilo, imidazolalquilo, pirazolalquilo, 1,2-oxazolalquilo, 1,3-oxazolalquilo, 1,2-tiazolalquilo, 1,3-tiazolalquilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-dioxaciclohexilo, 1,4-oxatociclohexilo; 4,5-dihidroisoxazolilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 2,5-dihidrooxazolilo, 2,3-dihidrooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-pirrolilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-pirazolilo, 4,5-dihidro-3H-pirazolilo, 4,5-dihidrotiazolilo, 2,5-dihidrotiazolilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-tiopiranilo, 4H-tiopiranilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinilo, 1,2-isoxazinilo, 1,4-isoxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo y similares.

El heterociclo policíclico monovalente o (según se requiera) divalente o superior incluye el heterociclilo fusionado, el espiroheterociclilo y el heterociclilo puentado, que pueden ser saturados, parcialmente saturados o insaturados, pero no aromáticos. El heterociclilo policíclico puede ser un heterociclilo obtenido por fusión del heterociclilo antes mencionado con un arilo de 6-14-miembros (p. ej. anillo bencénico), cicloalquilo de 3-12-miembros, cicloalquenilo de 3-12-miembros, heterociclilo de 3-14-miembros o heteroarilo de 3-14-miembros, cicloalquilo monocíclico de 5-6-miembros, cicloalquenilo monocíclico de 5-6-miembros, heterociclilo monocíclico de 5-6-miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6-miembros, heterociclilo monocíclico de 5-6-miembros.

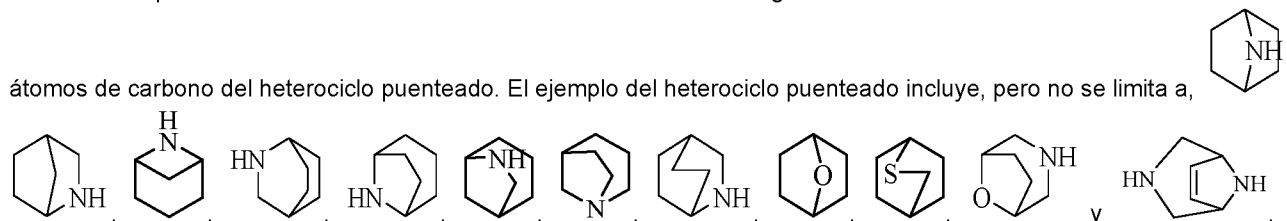
Dicho heterociclo fusionado puede ser un grupo de anillos fusionados de 6-12-miembros, un grupo de anillos fusionados de 7-10-miembros, un grupo de anillos fusionados de 6-10-miembros o un grupo de anillos fusionados saturados de 6-12-

miembros. El ejemplo representativo incluye, pero no se limita a, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptilo, 3,8-diazabicyclo[4.2.0]octilo, 3,7-diazabicyclo[4.2.0]octilo, octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazinilo, octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridinilo, 2,3-dihidrobenzofurano-2-ilo, 2,3-dihidrobenzofurano-3-ilo, indolina-1-ilo, indolina-2-ilo, indolina-3-il, 2,3-dihidrobenzotiofeno-2-il, octahidro-1H-indolil, octahidrobenzofuranoil, octahidrociclopenta[c]pirrol, hexahidrociclopenta[c]furano, 2,2-dioxohexahidrociclopenta[c]tiofeno, 2-imino-2-oxo-octahidrociclopenta[c]tiofeno.

Dicho espiroheterociclo puede ser un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del espiroheterociclo de 6-12-miembros, del espiroheterociclo de 7-11-miembros, del espiroheterociclo saturado de 6-12-miembros o del espiroheterociclo saturado de 7-miembros, o según se requiera, un grupo divalente o superior obtenido mediante la eliminación de átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de diferentes átomos de carbono del



Dicho heterociclo puenteado puede ser un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del heterociclo puenteado de 6-12-miembros, del heterociclo puenteado de 7-11-miembros, del heterociclo puenteado saturado de 6-12-miembros o del heterociclo puenteado saturado de 7-8-miembros, o según se requiera, un grupo divalente o superior obtenido mediante la eliminación de átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de diferentes



Según la presente invención, "anillo aromático" se refiere al hidrocarburo cíclico carbónico que tiene la propiedad aromática. El grupo monovalente o divalente o superior (según se requiera) se obtiene derivadamente del hidrocarburo cíclico carbónico aromático. Dicho hidrocarburo cíclico carbónico aromático incluye un anillo aromático de 6-14-miembros, un anillo aromático de 6-10-miembros, un hidrocarburo aromático monocíclico de 6-8-miembros y un hidrocarburo aromático policíclico de 8-14-miembros. El arilo monocíclico de 6-8-miembros es, por ejemplo, el fenilo. Los arilos policíclicos de 8-14-miembros son, por ejemplo, naftalenilo, fenantrenilo, antracenilo y similares. Cuando se trata de un grupo divalente, se pueden ejemplificar fenileno, naftalenodiilo y similares.

Como se menciona en la presente invención, "arilo" o "grupo aromático" (en lo sucesivo denominados colectivamente "arilo") se refiere a un grupo monovalente o divalente o superior (según se requiera) obtenido derivadamente de un hidrocarburo cíclico carbónico aromático. Comprende arilo de 6-14-miembros, o arilo de 6-10-miembros. Los arilos de 6-14-miembros son, por ejemplo, fenilo, naftalenilo, fenantrenilo y antracenilo. Los arilos de 6-10-miembros son, por ejemplo, fenilo y naftalenilo. Cuando se trata de un grupo divalente, se pueden ejemplificar fenileno, naftalenodiilo y similares.

Como se menciona en la presente invención, "anillo heteroaromático" se refiere al hidrocarburo cíclico que tiene la propiedad aromática y que tiene al menos un (por ejemplo, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1) heteroátomo constituyente de anillo seleccionado entre O, S y N. Puede ser un grupo cíclico aromático de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14-miembros, preferentemente con 1-3 heteroátomos. Además, el anillo heteroaromático de la presente invención puede ser un sistema monocíclico, y también puede ser un sistema policíclico (en forma de anillo fusionado, espiroanillo y anillo puenteado). Específicamente, pueden ejemplificarse anillos heteroaromáticos monocíclicos como pirrol, pirazina, pirazol, indol, tetrazol, furano, tiofeno, piridina, imidazol, triazol, tetrazol, triazina, piridazina, pirimidina, pirazina, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol; anillo heteroaromático policíclico como isoindol, indazol, indolizina, isoindolina, quinoleína, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, naftiridina, quinoxalina, purina, pteridina, benzoimidazol, benzoisoxazol, benzooxazol, benzooxadiazole, benzoisothiazole, benzothiazole, benzothiadiazole, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, benzotriazole, imidazolopyridine, triazolopyridine, imidazolothiazole, pyrazinopyridazine, benzoimidazoline puede ser ejemplificado más lejos.

Como se menciona en la presente invención, "heteroarilo" o "grupo heteroaromático" (en lo sucesivo denominados colectivamente "heteroarilo") se refiere a un grupo monovalente o superior derivado del "anillo heteroaromático" antes mencionado. Además, como se menciona en la presente invención, "heteroarilo" también puede ser un hidrocarbilo cíclico aromático que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que tenga un número de átomos constituyentes de anillo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14. A saber, puede ser heteroarilo de 5-14-miembros, heteroarilo

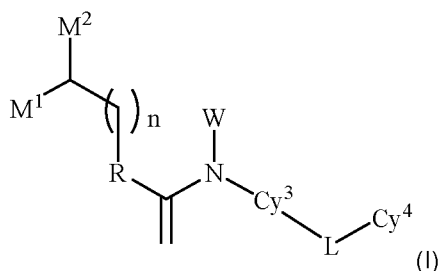
de 5-10-miembros, heteroarilo de 5-6-miembros. El heteroarilo puede tener 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos como átomo constituyente del anillo. Además, el heteroarilo también comprende una situación de este tipo, en la que el átomo de carbono o el átomo de azufre está oxidado o nitridizado, por ejemplo, el átomo de carbono o azufre está sustituido por C(=O), S(=O), S(=O)₂, o S(=O)(=N). Los heteroarilos comprenden heteroarilos monocíclicos y heteroarilos policíclicos. A menos que se especifique lo contrario, los heteroarilos de X-miembros comprenden todos los anillos monocíclicos y policíclicos posibles, que son completamente aromáticos o parcialmente aromáticos. El heteroarilo monocíclico puede ser un heteroarilo de 5-7-miembros, o un heteroarilo de 5-6-miembros. Su ejemplo incluye, pero no se limita a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, triazolilo y triazinilo. En algunas realizaciones, heteroarilo policíclico se refiere a un grupo obtenido por fusión de un anillo heteroaromático monocíclico con fenilo, cicloalquenilo, heteroarilo, o cicloalquilo, heterocíclico. El heteroarilo policíclico puede ser un heteroarilo fusionado de 8-12-miembros, o un heteroarilo fusionado de 9-10-miembros. Su ejemplo incluye, pero no se limita a, benzoimidazolilo, benzofuranoilo, benzotiofenilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, 5,6-dihidroquinolina-2-ilo, 5,6-dihidroisoquinolina-1-ilo, fupiridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, purinilo, quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina-4-ilo, 5,6,7, 8-tetrahidroisoquinolina-1-il, tienopiridinil, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazolil y 6,7-dihydrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-one-il. Dicho heteroarilo también puede ser el grupo divalente derivado de los grupos anteriormente mencionados.

Como se menciona en la presente invención, "grupo cíclico de 5-14-miembros" se refiere a un grupo que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos constituyentes de anillo, que pueden ser aquellos que tienen 5-14 átomos constituyentes de anillo como se mencionó anteriormente para el cicloalquilo, cicloalquenilo, grupo heterocíclico, grupo cíclico aromático o grupo heteroaromático de la presente invención. Puede ser específicamente un grupo cíclico de 5-10-miembros, o un grupo cíclico de 5-6-miembros. Además, como se menciona en la presente invención, "grupo cíclico de 5-6-miembros" se refiere a una estructura cíclica que tiene 5-6 átomos de anillo químicamente viables, y el átomo de anillo puede seleccionarse opcionalmente entre C, N, O, S, C(=O), S(=O), S(=O)₂, y S(=O)(=N). La estructura cíclica formada puede ser un anillo monocíclico o policíclico, que puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático. Su ejemplo incluye, pero no se limita a, un grupo obtenido derivadamente de pirrolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, dihidropiridina, dihidropiridazina, 1,4-dioxano, oxatiolano, tetrahidrotiopirano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiazol, tetrahidroisotiazol, pirrol, pirazina, pirazol, indol, tetrazol, furano, tiofeno, piridina, imidazol, triazol, tetraazol, triazina, piridazina, pirimidina, pirazina, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol, benceno y similares. Preferiblemente, se trata de un grupo cíclico oxigenado de 5-6-miembros, es decir, un grupo cíclico que tiene al menos un átomo de oxígeno y un número de átomos constituyentes del anillo de 5 o 6.

Como se menciona en la presente invención, "uno o más" significa que el número de los sustituyentes puede ser el número de todos los sitios en los que el grupo a sustituir puede ser químicamente sustituido, preferiblemente 1-6, más preferiblemente 1-5, más preferiblemente 1-3, aún más preferiblemente 1-2, más preferiblemente 1.

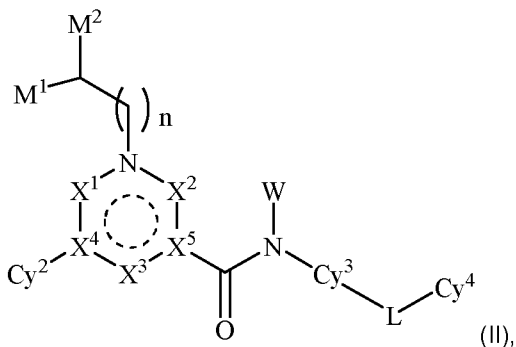
Como se menciona en la presente invención, en el término "opcionalmente sustituido por un sustituyente", el número de sustituyente(s) puede ser 0 (es decir, no sustituido), o de 1 al número de todos los sitios en los que el grupo a sustituir puede ser sustituido químicamente, preferiblemente 1-6, más preferiblemente 1-5, más preferiblemente 1-4, aún preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1-2, aún más preferiblemente 1.

Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero, o un tautómero del mismo:



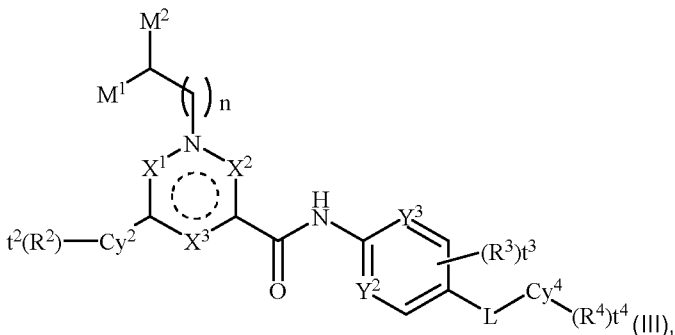
donde todos los símbolos tienen el mismo significado que en la reivindicación 1 anexa.

En otra realización de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero, o un tautómero del mismo está representado por la siguiente fórmula (II).



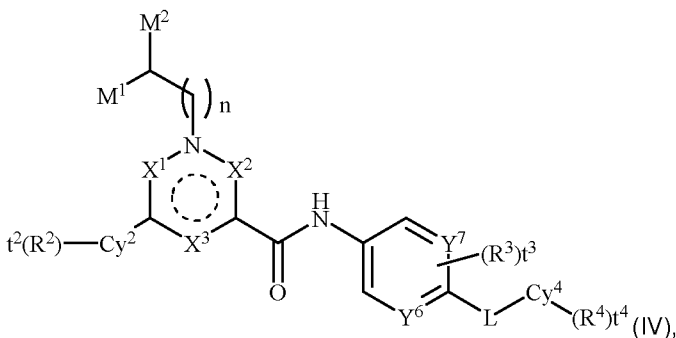
donde todos los símbolos tienen el mismo significado que en la reivindicación 2 anexa.

5



donde todos los símbolos tienen el mismo significado que en la reivindicación 3 anexa.

10



donde todos los símbolos tienen el mismo significado que en la reivindicación 4 anexa.

En una realización de la presente invención, M¹ y M² se selecciona cada uno independientemente de H, C₁₋₆-alquilo, o M¹ y M² junto con los átomos a los que están unidos pueden formar cicloalquilo de 3-8-miembros.

15

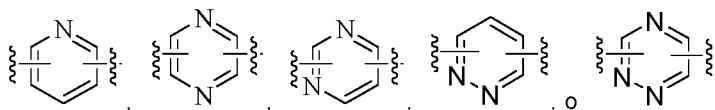
En una realización de la presente invención, M¹ y M² son cada uno independientemente C₁₋₆-alquilo, o M¹ y M² junto con los átomos a los que están unidos pueden formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

En una realización de la presente invención, X^1 es NR^b , X^2 es CR^aR^a , y X^3 es $\text{C}=\text{O}$.

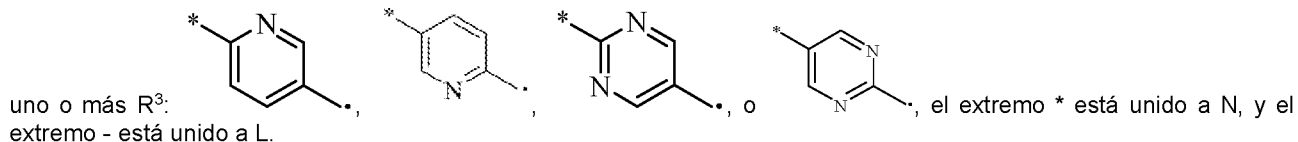
20

En una realización de la presente invención, X^1 es CR^aR^a , X^2 es CR^aR^a , y X^3 es $C=O$.

En una realización de la presente invención, Cy³ se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos por uno o más R³:



En una realización de la presente invención, Cy³ se selecciona de los siguientes grupos opcionalmente sustituidos por



5 En una realización de la presente invención, R² se selecciona cada uno independientemente de H, hidroxilo, halógeno, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi o haloC₁₋₆alcoxi; preferentemente, R² se selecciona cada uno independientemente de H, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo o C₁₋₄alquilo.

10 En una realización de la presente invención, R³ se selecciona cada uno independientemente de H, hidroxilo, halógeno, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi o haloC₁₋₆alcoxi; preferentemente, R³ se selecciona cada uno independientemente de H, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo o C₁₋₄alquilo.

En una realización de la presente invención, preferiblemente, R⁴ se selecciona cada uno independientemente de H, hidroxilo, halógeno, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloC₁₋₆alcoxi y C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi.

15 En una realización de la presente invención, R⁴ se selecciona entre H, hidroxilo, mercapto, halógeno, C₁₋₄-alquilo, haloC₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi, C₁₋₄-alcoxiC₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alquilC₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi y haloC₁₋₄alcoxi.

20 En una realización de la presente invención, el sustituyente en dicho "opcionalmente sustituido por un sustituyente" se selecciona cada uno independientemente de hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquiloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilamino, (C₁₋₆alquil)2amino, C₁₋₆alquilaminocarbonilo, (C₁₋₆alquil)2aminocarbonilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, C₁₋₆alquilcarboniloxi, C₁₋₆alquilcarbonilamino, C₁₋₆alquilsulfonamido, haloC₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alquiltio, cicloalquilo de 3-8-miembros, arilo de 6-10-miembros, heterocicilo de 3-8-miembros, heteroarilo de 5-6-miembros y oxo.

25 En una realización de la presente invención, el sustituyente en dicho "opcionalmente sustituido por un sustituyente" se selecciona cada uno independientemente de hidroxilo, mercapto, amino, carboxilo, ciano, nitro, halógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilC₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilamino, (C₁₋₄alquil)2amino, C₁₋₄alquilaminocarbonilo, (C₁₋₄alquil)2aminocarbonilo, C₁₋₄alquilcarbonilo, C₁₋₄alquilcarboniloxi, C₁₋₄alquilcarbonilamino, C₁₋₄alquilsulfonamido, haloC₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄alquiltio, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, naftalenilo, oxaciclopropilo, oxaciclobutilo, oxaciclopentilo, oxaciclohexilo, oxacicloheptilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y oxo.

En una realización de la presente invención, n es 0, 1 o 2.

30 En la presente invención, L se selecciona de -NR^b-, -O- o -S-.

En un embodiment de la invención presente, en el compuesto representado por fórmula (I) de la invención presente, no hay tal situación en qué tres o más átomos de nitrógeno como anillo-constituyendo los átomos son directamente conectados.

35 En un embodiment de la invención presente, en el compuesto representado por fórmula (I) de la invención presente, no hay tal situación en qué dos o más carbonyl grupos (C=O) es directamente conectado en el anillo.

En la invención presente, X¹ y X² es cada independientemente seleccionado de CR^aR^a y NR^b, X³ representa C=O.

En una realización de la presente invención, X¹ o X² es NR^b, X³ representa C=O.

40 Como se menciona en la presente invención, "éster" se refiere a un éster farmacéuticamente aceptable formado a partir del compuesto de la presente invención, más específicamente, el éster tal como éster de ácido fórmico, éster de ácido acético, éster de ácido propiónico, éster de ácido butírico, éster de ácido acrílico y éster de ácido etil succínico del compuesto de la presente invención, pero sin limitarse a ellos.

45 Como se menciona en la presente invención, "una sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptable o a un solvato de la misma. Dicha sal farmacéuticamente aceptable incluye una sal de un ácido tal como: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fórmico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido hidroyódico y ácido alcanico (como el ácido acético, HOOC-(CH₂)_n-COOH (donde n es 0-4)); una sal de una base: sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de amonio y similares. Los expertos en la materia conocen una variedad de sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

50 El átomo de hidrógeno, el átomo de flúor, el átomo de carbono, el átomo de nitrógeno, el átomo de oxígeno, el átomo de azufre y similares en la presente invención también incluyen sus respectivos radioisótopos o isótopos estables.

Según la presente invención, "tumor" comprende sarcoma, linfoma y cáncer, y específicamente puede comprender cáncer de pulmón, carcinoma escamoso, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer peritoneal, cáncer de mama, carcinoma ductal de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de endometrio, carcinoma del cuerpo uterino, cáncer rectal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de pelvis renal, cáncer de esófago, adenocarcinoma de esófago, glioma, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer del aparato reproductor femenino, carcinoma in situ, linfoma, neurofibromatosis, cáncer óseo, cáncer de piel, cáncer cerebral, cáncer de colon, cáncer testicular, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer oral, cáncer de faringe, mieloma múltiple, leucemia, linfoma no Hodgkin, adenoma vellosos de colon, melanoma, tumor celular y sarcoma.

Como se menciona en la presente invención, las "enfermedades relacionadas causadas por NTRK" comprenden el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer colorrectal, el carcinoma secretor análogo mamario, el sarcoma, el astrocitoma, el glioblastoma, el melanoma tipo Spitz, el colangiocarcinoma, el carcinoma papilar de tiroides, el cáncer secretor de mama, el cáncer de mama de tipo patológico desconocido y similares.

Según la presente invención, la expresión "A/y B" se refiere a A solo, o tanto a A como a B. Por ejemplo, "la cinasa de la familia TAM/y la cinasa CSF1R" se refiere a "la cinasa de la familia TAM" sola, o tanto a "la cinasa de la familia TAM" como a "la cinasa CSF1R".

"Estereoisómeros" de los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) de la presente invención significa que cuando existe un átomo asimétrico en los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV), pueden generarse enantiómeros; cuando existe un doble enlace carbono-carbono o una estructura cíclica en los compuestos, se generarán isómeros cis y trans. Todos los enantiómeros, diastereómeros, isómeros racémicos, isómeros cis y trans, isómeros geométricos, epímeros de los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV), y sus mezclas están incluidos en el alcance de la invención. La definición del compuesto de la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros y mezclas de los mismos. En particular, incluye las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tengan las actividades indicadas. La forma racémica puede resolverse mediante métodos físicos como la cristalización fraccionada, la separación o cristalización de derivados diastereoméricos o la separación mediante cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir del racemato por métodos convencionales, como la formación de sales con un ácido ópticamente activo seguida de cristalización.

"Tautómeros" de los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) de la presente invención significa que cuando un determinado átomo en los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) se mueve rápidamente entre dos posiciones, se generarán isómeros de grupo funcional y se denominan tautómeros; cuando el hidrógeno en la posición α de un grupo funcional que contiene un grupo carbonilo está unido al carbono α , se generará un tautómero ceto, y cuando el hidrógeno en la posición α de un grupo funcional que contiene un grupo carbonilo está unido al átomo de oxígeno del grupo carbonilo, se generará un tautómero alcohólico.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene al menos uno de los compuestos representados por la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero de los mismos.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene los compuestos representados por la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster, un estereoisómero o un tautómero de los mismos y opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por cualquier medio adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, por vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epiduralmente), transdérmica, rectal, nasal, transpulmonar, tópica (incluyendo oral y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal, a un paciente o sujeto que necesite dicha prevención y/o tratamiento.

La composición farmacéutica de la presente invención puede elaborarse en preparaciones sólidas convencionales, como comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos; o también puede elaborarse en preparaciones líquidas orales, como soluciones orales, suspensiones orales y jarabes. Para la elaboración de preparados orales, pueden añadirse adecuadamente uno o varios excipientes, diluyentes, edulcorantes, solubilizantes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes de comprimidos, estabilizantes, conservantes o materiales de encapsulación. Para la administración parenteral, la composición farmacéutica puede transformarse en inyecciones, incluyendo polvo estéril para inyección y solución concentrada para inyección. En la fabricación de las inyecciones, pueden utilizarse los métodos de producción convencionales conocidos en el campo farmacéutico, y en la formulación de la inyección, puede no añadirse ningún aditivo, o puede añadirse un aditivo adecuado en función de las propiedades del fármaco. Para la administración rectal, la composición farmacéutica puede elaborarse en forma de supositorios y similares. Para la administración transpulmonar, la composición farmacéutica puede prepararse en inhalaciones o aerosoles y similares. Según la presente invención, los portadores sólidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, celulosa, glucosa, lactosa, manitol, estearato de magnesio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio, sacarina sódica, sacarosa, dextrina, talco, almidón, pectina, gelatina, tragacanto, acacia, alginato de sodio, parabenos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de baja fusión, manteca de cacao y similares. Los portadores líquidos adecuados incluyen, entre otros, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares), aceite vegetal, glicérido y mezclas de los mismos.

Los métodos para preparar la composición farmacéutica de la presente invención son generalmente conocidos. La preparación de la composición farmacéutica de la presente invención de manera conocida incluye métodos

convencionales de mezclado, granulación, tableteo, recubrimiento, disolución o liofilización.

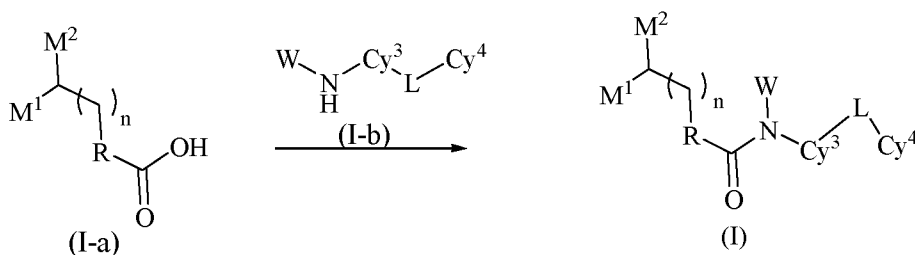
5

10

Método para preparar el compuesto de fórmula general (I) de la presente invención

15

20



25

añadiendo la fórmula (I-a) y la fórmula (I-b) a una base, añadiendo a continuación gota a gota un reactivo de acoplamiento, haciendo reaccionar la mezcla resultante completamente bajo agitación, y realizando la separación para producir la fórmula (I),

en la que M^1 , M^2 , R , n , W , Cy^3 , L y Cy^4 son como se han definido anteriormente.

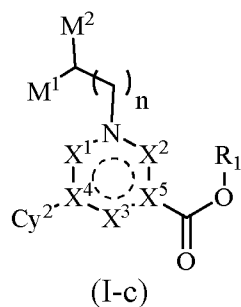
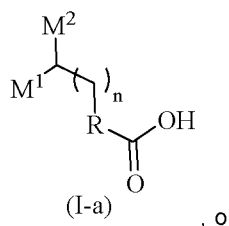
30

35

el reactivo de acoplamiento peptídico se selecciona entre: 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), y una mezcla de los mismos;

40

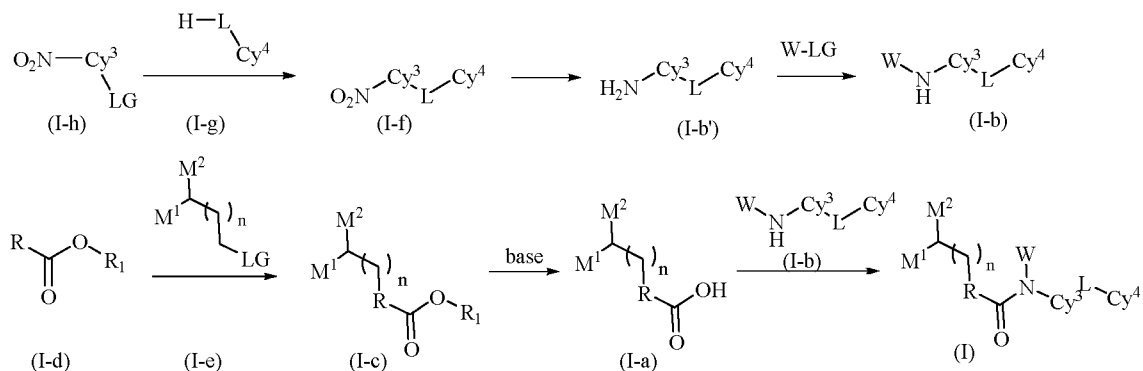
Los productos intermedios de preparación para el compuesto de fórmula general (I) tienen las estructuras representadas por la fórmula (I-a) o (I-c):



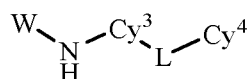
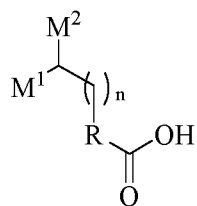
en el que R^1 es C_{1-6} -alquilo,

$\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5, \text{M}^1, \text{M}^2, \text{R}, \text{Cy}^2, n$ y  son como se han definido anteriormente.

5 Fórmula de reacción



El compuesto de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-a) con un compuesto de fórmula (I-b):



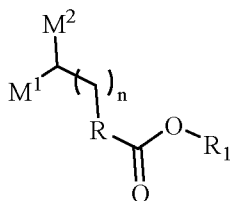
en el que $\text{M}^1, \text{M}^2, \text{R}, n, \text{W}, \text{Cy}^3, \text{L}$ y Cy^4 son como se han definido anteriormente.

Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (I-a) y el compuesto de fórmula (I-b) según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I-a) con el compuesto de fórmula (I-b):

por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-a) se añade a un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y similares, preferentemente *N,N*-dimetilformamida), al que se añade un reactivo de acoplamiento peptídico adecuado (preferentemente 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato), y a continuación una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina y similares, preferentemente *N,N*-diisopropiletilamina). La mezcla resultante se enfría a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C), y se agita durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 10-30 minutos). Se añade el compuesto de fórmula (I-b), y la mezcla resultante se agita a una temperatura adecuada (p. ej., 0°C a temperatura ambiente) durante un periodo de tiempo adecuado (p. ej., 1-16 horas). El licor de reacción se concentra a presión reducida. Se añade una cantidad adecuada de agua y la mezcla resultante se extrae con un extractante adecuado (por ejemplo, acetato de etilo). El extracto se concentra. El producto bruto se separa mediante un método de purificación convencional (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para obtener el compuesto de fórmula (I).

También por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-a) y el compuesto de fórmula (I-b) se añaden a una base adecuada (por ejemplo, piridina), y la mezcla resultante se enfría a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C). Se añade gota a gota un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, oxiclورو de fósforo). Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agita durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 0,5-3 horas) hasta que se complete la reacción. El licor de reacción se concentra a presión reducida. Se añade una cantidad adecuada de agua y la mezcla resultante se extrae con un extractante adecuado (por ejemplo, acetato de etilo). El extracto se concentra. El producto bruto se separa mediante un método de purificación convencional (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para obtener el compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I-a) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (I-c):



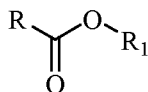
(I-c)

en el que R^1 es C_{1-6} -alquilo, y M^1 , M^2 , R y n son como se han definido anteriormente.

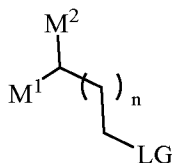
Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I-a) a partir del compuesto de fórmula (I-c) según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-a) a partir del compuesto de fórmula (I-c):

por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-c) se disuelve en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano y similares, preferentemente metanol), y se añade una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, preferentemente hidróxido de litio). La mezcla resultante se agita a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 0,5-3 horas). Tras la finalización de la reacción, la mezcla se concentra a presión reducida, se ajusta con una solución acuosa de un ácido adecuado (como ácido clorhídrico y ácido cítrico) a un intervalo de pH adecuado (p. ej., 2-5), y se filtra para producir el compuesto de fórmula (I-a).

El compuesto de fórmula (I-c) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I-d) con el compuesto de fórmula (I-e):



(I-d)



(I-e)

en el que R y R^1 son los definidos anteriormente; LG es un grupo saliente como cloro, bromo, yodo, mesilato o bencenosulfonato, ácido bórico o borato; M^1 , M^2 y n son los definidos anteriormente.

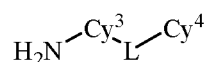
Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I-c) a partir del compuesto de fórmula (I-d) y el compuesto de fórmula (I-e) según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona

esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-c) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I-d) con el compuesto de fórmula (I-e):

por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-d) y el compuesto de fórmula (I-e) (LG es un grupo saliente) se disuelven en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida y similares, preferentemente *N,N*-dimetilformamida), y se añade una base adecuada (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, preferentemente carbonato de potasio). La mezcla resultante se hace reaccionar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 50°C) bajo agitación durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 10-16 horas). Una vez finalizada la reacción, se añaden agua y un extractor adecuado. El producto bruto se separa por un medio de purificación convencional (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para producir el compuesto de fórmula (I-c).

También por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-d) y el compuesto de fórmula (I-e) (LG es ácido bórico o borato) se disuelven en un disolvente adecuado (p. ej., acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, piridina, *N,N*-dimetilformamida y similares, preferentemente *N,N*-dimetilformamida), y se añaden una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, piridina y similares) y un catalizador adecuado (por ejemplo, acetato de cobre, cloruro de cobre y similares). La mezcla resultante se hace reaccionar en condiciones de aire u oxígeno a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente a 50°C) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 14 horas). Tras la finalización de la reacción, la mezcla se somete al postratamiento convencional (como extracción y concentración) para obtener un producto bruto. El producto crudo se somete a la purificación convencional (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para obtener un producto.

El compuesto de fórmula (I-b) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I-b') con W-LG:



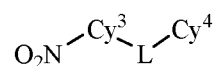
(I-b')

en el que Cy^3 , L, Cy^4 , W y LG son como se han definido anteriormente.

Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I-b) a partir del compuesto de fórmula (I-b') según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-b) a partir del compuesto de fórmula (I-b'):

por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-b') y el compuesto de fórmula W-LG se disuelven en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida y similares, preferentemente *N,N*-dimetilformamida), y se añade una base adecuada (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares, preferentemente carbonato de potasio). La mezcla resultante se hace reaccionar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 50°C) bajo agitación durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 10-16 horas). Una vez finalizada la reacción, se añaden agua y un extractor adecuado. El producto bruto se separa por un medio de purificación convencional (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para producir el compuesto de fórmula (I-b).

El compuesto de fórmula (I-b) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (I-f):



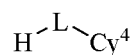
(I-f)

en el que Cy^3 , L y Cy^4 son como se han definido anteriormente.

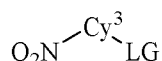
Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I-b) a partir del compuesto de fórmula (I-f) según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-b) a partir del compuesto de fórmula (I-f):

por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-f) y un agente reductor adecuado (por ejemplo, polvo de hierro, polvo de cinc, cloruro de estaño, ditionito de sodio y similares, preferentemente polvo de hierro) se añaden a un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, una solución acuosa de cloruro de amonio, ácido acético, una mezcla de etanol y una solución acuosa de cloruro de amonio, y similares). La mezcla resultante se hace reaccionar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 80°C) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 4 horas). Una vez finalizada la reacción, la mezcla se filtra, se concentra a presión reducida, se extrae con un extractante adecuado (por ejemplo, diclorometano) y se concentra a presión reducida para obtener un producto.

El compuesto de fórmula (I-f) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I-g) con el compuesto de fórmula (I-h):



(I-g)



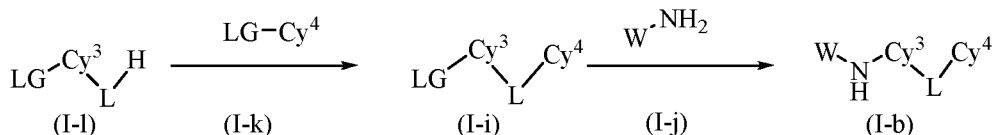
(I-h)

en el que L, Cy⁴, Cy³ y LG son como se han definido anteriormente.

Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I-f) a partir del compuesto de fórmula (I-g) y el compuesto de fórmula (I-h) según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-f) a partir del compuesto de fórmula (I-g) y el compuesto de fórmula (I-h):

por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-g) y el compuesto de fórmula (I-h) se añaden a un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y similares, preferentemente *N,N*-dimetilformamida), y una base adecuada (por ejemplo, carbonato potásico, carbonato sódico, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y similares, preferentemente carbonato potásico). La mezcla resultante se agita a una temperatura adecuada (por ejemplo, de temperatura ambiente a 80°C) durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 14 horas). Tras la finalización de la reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (p. ej., filtración, extracción, etc.) para obtener un producto bruto. El producto crudo se separa por un medio de purificación convencional (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para producir un producto.

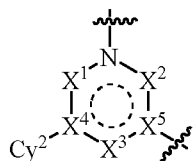
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-b) puede prepararse mediante las siguientes reacciones:



en las que LG, Cy³, L, Cy⁴ y W son como se han definido anteriormente. Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I-b) a partir del compuesto de fórmula (I-l) según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-b) a partir del compuesto de fórmula (I-l):

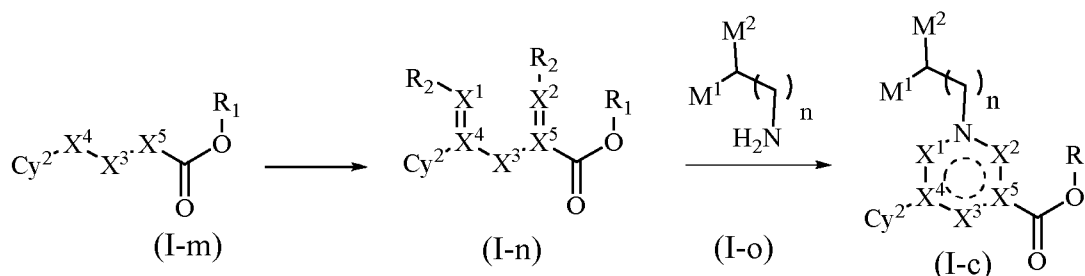
por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-l) y el compuesto de fórmula (I-k) se añaden a un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, xileno, trimetilbenceno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y similares, preferentemente xileno). La mezcla resultante se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, 140°C) y se agita durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Tras la finalización de la reacción, la mezcla se somete al postratamiento convencional (p. ej., filtración, extracción y similares) para proporcionar el compuesto de fórmula (I-i). El compuesto de fórmula (I-i) y el compuesto de fórmula (I-j) se añaden a un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, agua y similares). La mezcla resultante se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, 90°C). Tras la finalización de la reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (p. ej., concentración, extracción, filtración y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-b).

Específicamente, cuando R representa el grupo representado por la fórmula general (b), el compuesto de fórmula (I-c) puede prepararse mediante la siguiente reacción.



(b)

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-c) puede prepararse mediante las siguientes reacciones:



en la que X¹, X², X⁵ y X⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre C, CH o CH₂; X³ es C=O; R² es alcoxi o

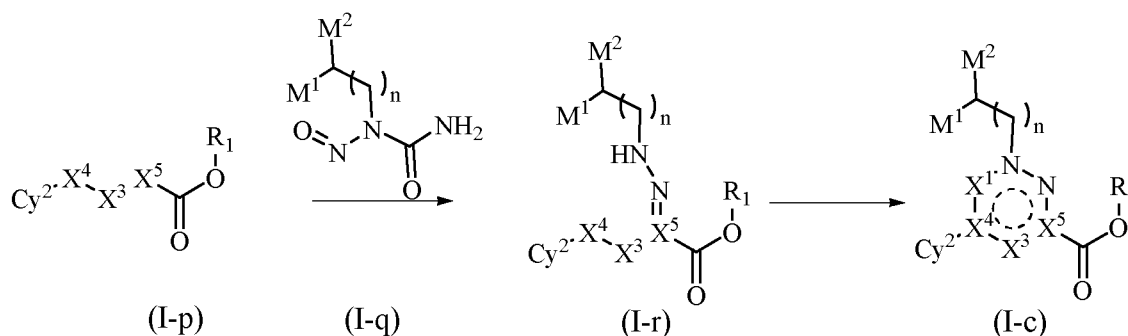
amino di-sustituido; Cy^2 , R^1 , M^1 , M^2 y n son como se han definido anteriormente.

Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I-c) a partir del compuesto de fórmula (I-m) según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-c) a partir del compuesto de fórmula (I-m):

5 por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-m) se añade a un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, xileno, trimetilbenceno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y similares, preferentemente tolueno), y un reactivo adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, trimetil ortoformato y similares, preferentemente *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal). La mezcla resultante se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, 100°C) y se agita durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Una vez completada la
10 reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-n).

El compuesto de fórmula (I-n) y el compuesto de fórmula (I-o) se añaden a un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, isopropanol, tolueno y similares). La mezcla resultante se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, 100°C) y se hace reaccionar durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 3 h). Después de la finalización de la reacción, la
15 mezcla se somete a la purificación convencional (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para producir el compuesto de fórmula (I-c).

En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I-c) puede prepararse mediante las siguientes reacciones:



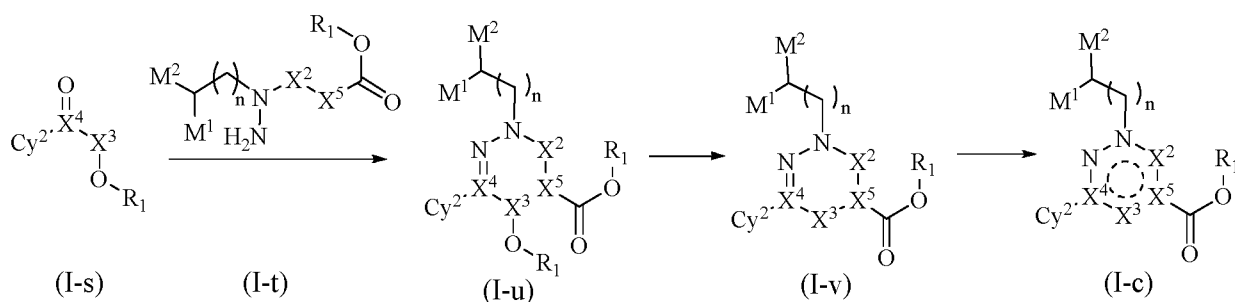
20 en la que X^1 , X^5 y X^4 se seleccionan cada uno independientemente de C, CH o CH^2 ; X^3 es $C=O$; Cy^2 , R^1 , M^1 , M^2 y n son como se han definido anteriormente.

Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I-c) a partir del compuesto de fórmula (I-p) según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-c) a partir del compuesto de fórmula (I-p):

25 por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-p) y el compuesto de fórmula (I-q) se añaden a un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, preferentemente diclorometano), y la mezcla resultante se enfría a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C). Se añade una base adecuada (p. ej., carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico y similares, preferentemente carbonato potásico), y la mezcla resultante se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se hace reaccionar durante un periodo de tiempo adecuado (p. ej., 3-15 horas). Tras la finalización de la reacción, la mezcla se somete a la purificación convencional (por ejemplo, cromatografía en
30 columna de gel de sílice) para producir el compuesto de fórmula (I-r).

El compuesto de fórmula (I-r) se añade a un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, xileno, trimetilbenceno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y similares, preferentemente tolueno), y se añade un reactivo adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, trimetil ortoformato, trietil ortoformato y similares, preferentemente *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal). La mezcla resultante se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, 110°C) y se
35 agita durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Después de la finalización de la reacción, la mezcla se somete al post-tratamiento convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para producir el compuesto de fórmula (I-c).

En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I-c) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en la que X^2 , X^5 y X^4 se seleccionan cada uno independientemente de C, CH o CH_2 ; X^3 es C=O ; Cy^2 , R_1 , M^1 , M^2 y n son como se han definido anteriormente.

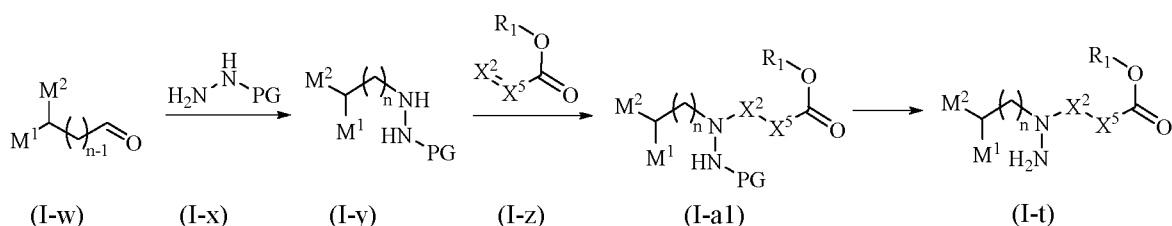
Los expertos en la materia pueden preparar el compuesto de fórmula (I-c) a partir del compuesto de fórmula (I-s) según métodos convencionales en la materia, y a continuación se proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-c) a partir del compuesto de fórmula (I-s):

por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-s) y el compuesto de fórmula (I-t) se añaden a un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y similares, preferentemente etanol). La mezcla resultante se hace reaccionar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 80°C) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Tras la finalización de la reacción, la mezcla se somete a la purificación convencional (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para producir el compuesto de fórmula (I-u).

El compuesto de fórmula (I-u) se añade a un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, etanol y similares, preferiblemente 2-metiltetrahidrofurano), y la mezcla resultante se enfría a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C). Se añade una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, etóxido de sodio y similares, preferiblemente terc-butoxido de potasio). Después de completar la adición, la mezcla resultante se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente) y se agita durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Después de completar la reacción, el líquido de reacción se ajusta a un valor de pH adecuado (por ejemplo, 5-6). La mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para producir el compuesto de fórmula (I-v).

El compuesto de fórmula (I-v) se añade a un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo), y se añade un oxidante adecuado (por ejemplo, cloruro de cobre). La mezcla resultante se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, 80°C) y se hace reaccionar durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 2-4 horas). Después de la finalización de la reacción, la mezcla se somete al post-tratamiento convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para producir el compuesto de fórmula (I-c).

El compuesto de fórmula (I-t) puede ser preparado según el siguiente esquema de reacción:



donde, X^2 y X^5 son cada uno independientemente seleccionados de CH o CH_2 ; PG es un grupo protector (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, benzylocarbonilo, acetilo, p-metoxibencilo y similares); R_1 , M^1 , M^2 y n están definidos como se mencionó anteriormente, con $n \geq 1$.

Los expertos en el campo pueden preparar el compuesto de fórmula (I-t) a partir del compuesto de fórmula (I-w) según métodos convencionales en el arte, y lo siguiente proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-t) a partir del compuesto de fórmula (I-w):

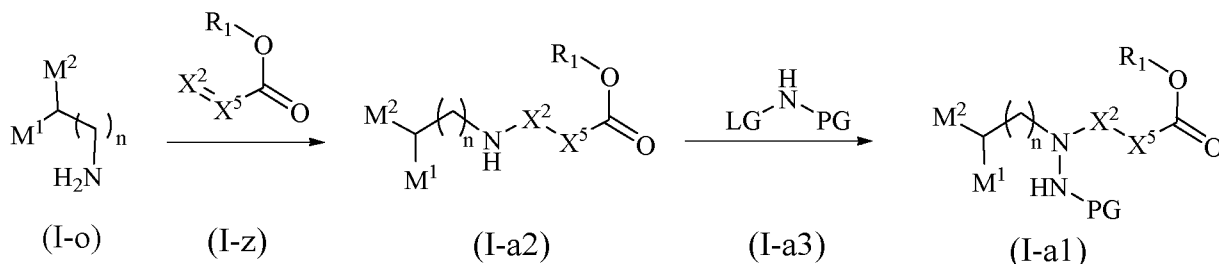
por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-w) y el compuesto de fórmula (I-x) se agregan a un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, metanol, etanol y similares, preferiblemente diclorometano), al que se añade un ácido adecuado (por ejemplo, ácido acético) y un agente deshidratante (por ejemplo, sulfato de magnesio), y luego se agrega un agente reductor adecuado (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares). La mezcla resultante se hace reaccionar a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiente) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Después de completar la reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-y).

El compuesto de fórmula (I-y) y el compuesto de fórmula (I-z) se agregan a un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol).

La mezcla resultante se hace reaccionar a una temperatura adecuada (por ejemplo, 80°C) durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Después de completar la reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice) para producir el compuesto de fórmula (I-a1).

- 5 El compuesto de fórmula (I-a1) es tratado mediante un proceso de desprotección adecuado (por ejemplo, ácido, base, hidrogenación, oxidación y similares), y luego se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna de gel de sílice y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-t).

- 10 En algunos otros modos de realización, el compuesto de fórmula (I-a1) se puede preparar según el siguiente esquema de reacción:



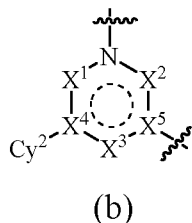
donde, X^2 y X^5 son cada uno independientemente seleccionados de CH o CH_2 ; PG es un grupo protector (por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, benziloxi carbonilo, acetilo, p-metoxibencilo y similares); LG es un grupo saliente (por ejemplo, benzensulfonato, mesilato y similares); R^1 , M^1 , M^2 y n están definidos como se mencionó anteriormente.

- 15 Los expertos en el campo pueden preparar el compuesto de fórmula (I-a1) a partir del compuesto de fórmula (I-o) según métodos convencionales en el arte, y lo siguiente proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-a1) a partir del compuesto de fórmula (I-o):

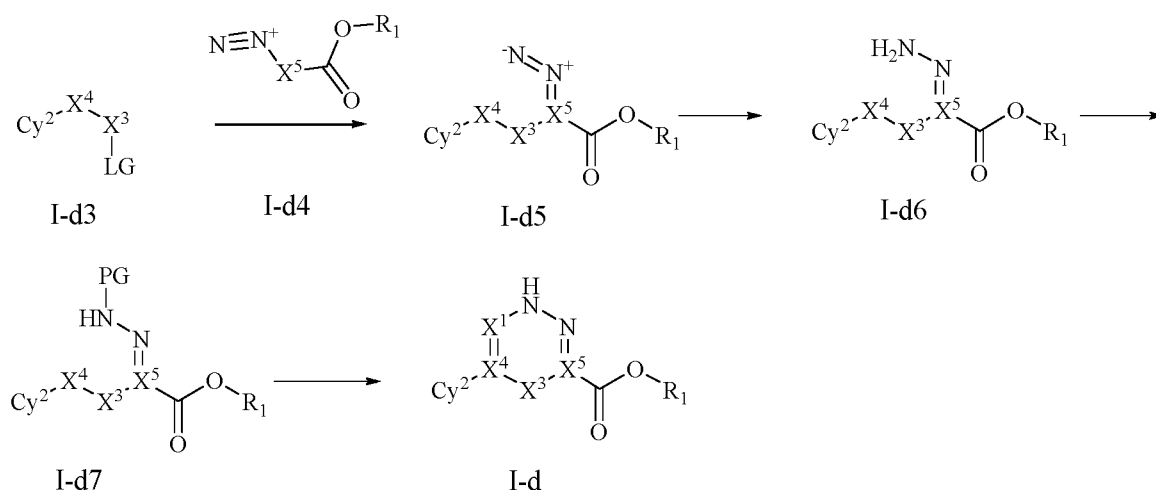
- por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-o) se disuelve en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol), y se agrega el compuesto de fórmula (I-z) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de 0°C a temperatura ambiente). La mezcla resultante se hace reaccionar durante un período de tiempo adecuado (2-15 horas). Después de completar la reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna de gel de sílice y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-a2).

- 25 El compuesto de fórmula (I-a2) se agrega a un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano y similares), y se agrega una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y similares). La mezcla resultante se enfría a una temperatura adecuada (por ejemplo, -5°C). Se agrega el compuesto de fórmula (I-a3), y la mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y se hace reaccionar durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 14 horas). Después de completar la reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna de gel de sílice y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-a1).

Cuando R representa el grupo representado por la fórmula general (b),



- 35 donde X^1 , X^4 y X^5 son cada uno independientemente seleccionados de C, CH o CH_2 ; X^2 es N; X^3 es C=O; y Cy^2 es como se define anteriormente, el compuesto de fórmula (I-d) puede ser preparado según el siguiente esquema de reacción:



donde, LG es un grupo saliente (por ejemplo, cloro); PG es un grupo protector (preferiblemente terc-butoxicarbonilo); y R¹ es como se define anteriormente.

Los expertos en el campo pueden preparar el compuesto de fórmula (I-d) a partir del compuesto de fórmula (I-d3) según métodos convencionales en el arte, y lo siguiente proporciona esquemáticamente un método para preparar el compuesto de fórmula (I-d) a partir del compuesto de fórmula (I-d3):

por ejemplo, el compuesto de fórmula (I-d3) se disuelve en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetato de etilo). La mezcla resultante se enfría a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C). Se agrega el compuesto de fórmula (I-d4), y la mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y se hace reaccionar durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Después de completar la reacción, la mezcla se neutraliza agregando una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio), y luego se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna de gel de sílice y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-d5).

El compuesto de fórmula (I-d5) se disuelve en un disolvente adecuado (por ejemplo, éter metil terbutil), y la mezcla resultante se enfría a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C). Se añade un agente reductor adecuado (por ejemplo, trifenilfosfina, trin-butilfosfina y similares, preferiblemente trin-butilfosfina), y la mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y se hace reaccionar durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Después de completar la reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna de gel de sílice y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-d6).

El compuesto de fórmula (I-d6) se disuelve en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano y similares), y la mezcla resultante se enfría a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C). Se añade una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio y similares, preferiblemente trietilamina) y un agente de protección adecuado (por ejemplo, dicarbonato de dietilbutilo). La mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y se hace reaccionar durante un período de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Después de completar la reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna de gel de sílice y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-d7).

El compuesto de fórmula (I-d7) se añade a un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, xileno, trimetilbenceno, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y similares, preferiblemente tolueno), y se añade un reactivo adecuado (por ejemplo, dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida, ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo y similares, preferiblemente dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida). La mezcla resultante se calienta a una temperatura adecuada (por ejemplo, 60°C) y se agita durante un periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, 15 horas). Después de completar la reacción, la mezcla se somete al tratamiento posterior convencional (por ejemplo, filtración, extracción, concentración y similares) y la purificación (por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna de gel de sílice y similares) para producir el compuesto de fórmula (I-d).

En la síntesis del compuesto de la presente invención, se puede utilizar un solvente comúnmente usado en el campo como solvente de reacción, incluyendo pero no limitado a éteres, alcanos, alcanos halogenados, hidrocarburos aromáticos, alcoholes y similares. Específicamente, pueden ejemplificarse los siguientes solventes como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno, xileno, trimetilbenceno y similares), hidrocarburos saturados (por ejemplo, ciclohexano, hexano y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter etílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo y similares), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona y similares), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo y similares), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, terbutilo y similares), agua y solventes mixtos de los mismos.

En la síntesis del compuesto de la presente invención, la base a utilizarse puede ser una base comúnmente utilizada en el campo, incluyendo una base orgánica y una base inorgánica. Como base orgánica, pueden ejemplificarse metilamina, etilamina, propilamina, N,N-dii sopropiletilamina, trimetilamina, trietilamina, dicianohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, dietanolamina, etilendiamina, piridina, picolina, quinolina y similares; como base inorgánica, se pueden ejemplificar hidróxido, carbonato y bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio y cesio); hidróxido, carbonato y bicarbonato de metal alcalinotérreo (magnesio, calcio, estroncio y bario); tert-butoxido de sodio, tert-butoxido de potasio, etóxido de sodio y similares.

En la síntesis del compuesto de la presente invención, el ácido a utilizarse puede ser un ácido comúnmente utilizado en el campo, incluyendo un ácido orgánico y un ácido inorgánico. Como ácido orgánico, pueden ejemplificarse ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metilsulfónico y ácido etilsulfónico; como ácido inorgánico, pueden ejemplificarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico y similares.

En la síntesis del compuesto de la presente invención, el agente reductor a utilizar puede ser un agente reductor de uso común en la técnica, incluyendo pero no limitado a, trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, polvo de hierro, polvo de zinc, cloruro de estaño, ditionito de sodio, hidrógeno, y similares.

En la síntesis del compuesto de la invención presente, el agente oxidante para ser utilizado puede ser un agente oxidante normalmente utilizado en el arte, incluyendo pero no limitado a, cloruro de cobre, dióxido de manganeso, permanganato, dichromate, ácido peracetic, peroxybenzoic ácido, y similares.

En la síntesis del compuesto de la presente invención, el catalizador a utilizar puede ser un catalizador comúnmente utilizado en el arte, incluyendo pero no limitado a, por ejemplo, acetato de cobre, cloruro de cobre, paladio sobre carbono, cloruro de hierro, acetato de paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloruro de paladio y similares.

25 Ejemplos

La presente invención puede comprenderse mejor a partir de los siguientes ejemplos y ensayos. Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que el contenido de estos ejemplos y ensayos es sólo ilustrativo de la presente invención, y que la invención reivindicada en las reivindicaciones adjuntas no puede ni debe limitarse por estos ejemplos y ensayos.

En caso de que las condiciones específicas de reacción no se indiquen en los ejemplos, estos ejemplos se llevan a cabo de acuerdo con las condiciones convencionales o las condiciones recomendadas por el fabricante. En caso de que no se indiquen los fabricantes de los reactivos o instrumentos utilizados, dichos reactivos o instrumentos son productos convencionales disponibles en el mercado.

En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, (i) la temperatura se expresa en grados Celsius (°C), y a menos que se indique lo contrario, la operación se lleva a cabo a temperatura ambiente; (ii) la reacción se rastrea mediante cromatografía en capa fina (Thin-Layer Chromatography, TLC) o LC-MS; (iii) los productos finales tienen datos claros de espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones (¹H-NMR) y datos de espectrometría de masas (Mass Spectrometry, MS). Las abreviaturas y expresiones en inglés utilizadas en la presente invención tienen los siguientes significados.

DAST: trifluoruro de dietilaminosulfuro

40 DCM: diclorometano

- Boc: terc-butoxicarbonilo

TEA: trietilamina

TBSCl: terc-butildimetilclorosilano

TBS-: terc-butildimetilsililo

45 DMSO: dimetilsulfóxido

NaHMDS: hexametildisilazida sódica

TBAF: fluoruro de tetrabutylamonio

MsCl: cloruro de metanosulfonilo

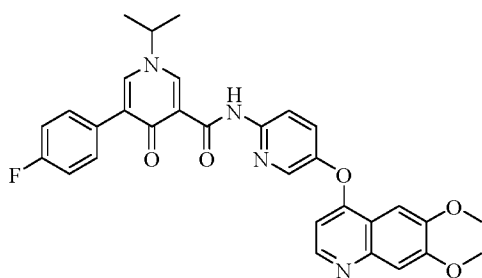
TFA: ácido trifluoroacético

50 DMF: N,N-dimetilformamida

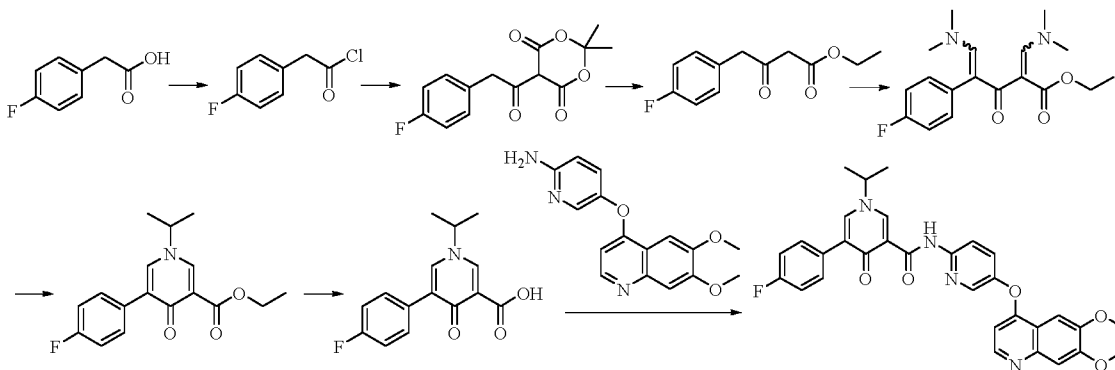
Pd₂(dba)₃: tris(dibencilideneacetona)dipaladio

conc.HCl: ácido clorhídrico concentrado

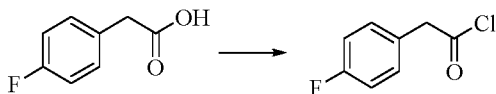
- NBS: *N*-bromosuccinimida
 AIBN: azodiisobutironitrilo
 THF: tetrahidrofurano
 TMSCN: trimetilsililcianuro
 5 CPBA: ácido *m*-cloroperoxibenzoico
 TMSI: trimetilsilil imidazol
 BHT: dibutilhidroxitolueno
 Pd(PPh₃)₂Cl₂: bis(trifenilfosfina)dicloropaladio
 EA: acetato de etilo
 10 EtOH: etanol
 MTBE: metiltert-butil éter
 PE: éter de petróleo
 HATU 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-tetrametiluronio hexafluorofosfato
 reflujo: reflujo
 15 piridina: piridina
 tolueno: tolueno
 PBu₃: tributilfosfina
 1,4-dioxano: 1,4-dioxano
 DMF-DMA: *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal
 20 DIPEA/DIEA: *N,N*-diisopropiletilamina
 DEC: dicloroetano
 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂: Complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]diclorometano de dicloruro de paladio
 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
 rt: temperatura ambiente
 25 Ejemplo 1: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Compuesto 14)



Esquema:

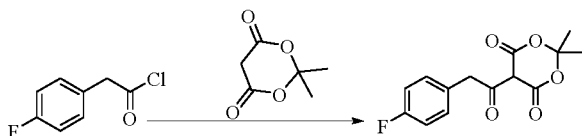


Paso 1: Síntesis de cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo



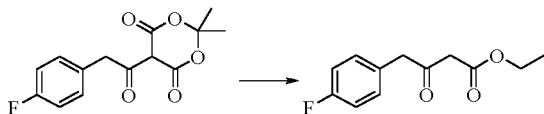
El ácido 2-(4-fluorofenil)acético (50,0 g, 324,380 mmol, 1,0 eq) y el cloruro de tionilo (77,18 g, 648,761 mmol, 2,0 eq) se disolvieron en diclorometano (250,0 mL). La mezcla se calentó a 60°C bajo la protección de nitrógeno, y reaccionó a reflujo durante 3 horas. La TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se concentró a presión reducida, al que se añadió una cantidad adecuada de diclorometano, y la mezcla resultante se concentró. El proceso anterior se repitió dos veces para obtener un producto aceitoso amarillo.

Paso 2: Síntesis de 5-(2-(4-fluorofenil)acetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



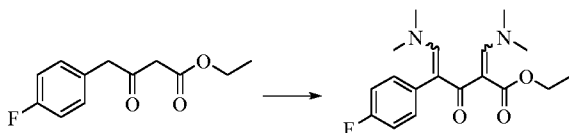
La 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (56,10 g, 389,3 mmol, 1,2 eq) y la trietilamina (78,78 g, 7798,5 mmol, 2,4 eq) se disolvieron en diclorometano (250,0 mL). La mezcla se enfrió a 0°C bajo protección de nitrógeno. El producto bruto cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo obtenido en el paso anterior se diluyó con diclorometano (100,0 mL) y se añadió lentamente gota a gota al licor de reacción. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se lavó tres veces con HCl 1 mol/L, y el pH de la fase acuosa fue 3-4. El licor de reacción se lavó de nuevo dos veces con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó y se concentró a presión reducida para obtener un producto aceitoso amarillo.

Paso 3: Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo



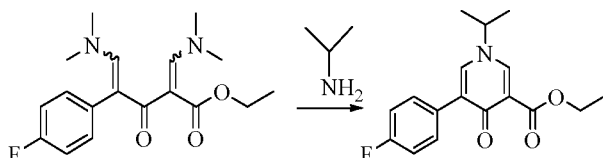
La 5-(2-(4-fluorofenil)acetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona se disolvió en etanol (250,0 mL). La mezcla se calentó a 100°C y reaccionó a reflujo durante 3 horas. La TLC mostró la incompleción de la reacción. Se añadió HCl concentrado (10,0 mL). Después de 2 horas, la TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA=75: 1-10: 1) para obtener un producto aceitoso amarillo (35,0 g, rendimiento en tres pasos: 48,1%).

Paso 4: Síntesis de 5-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(4-fluorofenil)-3-oxopent-4-enoato de etilo



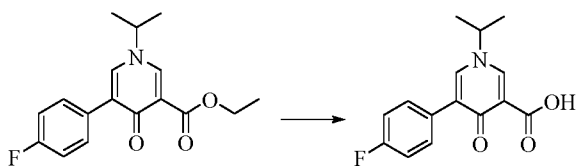
El 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (2,0 g, 8,92 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tolueno (20,0 mL) y se añadió DMF-DMA (3,188 g, 26,76 mmol, 3,0 eq). La mezcla se calentó a 100°C y reaccionó durante la noche. La TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto (2,5 g, producto bruto).

Paso 5: Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



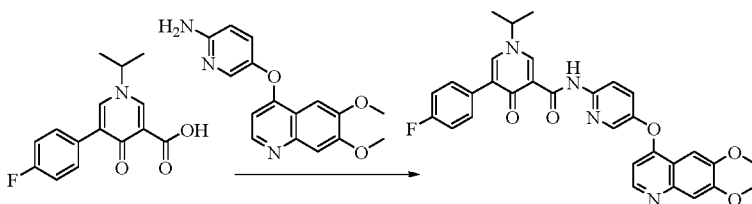
El 5-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)-4-(4-fluorofenil)-3-oxopent-4-enoato de etilo (3,5 g, producto bruto) se disolvió en etanol (20,0 mL) y se añadió isopropilamina (791,0 mg, 13,38 mmol, 1,5 eq). La mezcla se calentó a 100°C y reaccionó durante 3 horas. La TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA=50: 1-2: 1) para obtener un producto (1,0 g, rendimiento en dos etapas: 50%).

Paso 6: Síntesis del ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



El 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,297 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (10,0 mL), y se añadió 1 mol/L de una solución acuosa de LiOH (5,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida y se ajustó a un pH de 4-5. Se precipitó una gran cantidad de sólido y la mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para obtener un producto sólido blanco (700,0 mg, rendimiento: 70%).

Paso 7: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

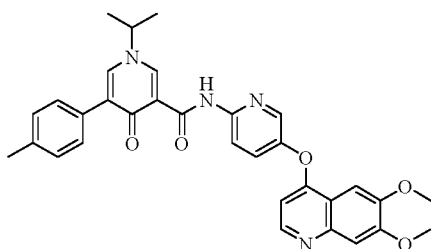


El ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (250,0 mg, 0,91 mmol, 1,0 eq) y la *N,N*-diisopropiletilamina (352,0 mg, 2,72 mmol, 3,0 eq) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2,5 mL), y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió HATU (518,0 mg, 1,362 mmol, 1,5 eq) bajo la protección de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Se añadió 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina (270,0 mg, 0,908 mmol, 1,0 eq), y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 1 hora, la TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se lavó con agua cuatro veces, se secó y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, que se trató con cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 150 : 1-30 : 1). El sólido obtenido se disolvió en tetrahidrofurano y se añadió HCl 1 mol/L para ajustar el pH a 7-8. La mezcla se agitó durante 0,5 minutos. La mezcla se agitó durante 0,5 horas y se filtró por succión. La torta del filtro se lavó con agua y se secó para obtener un producto (313,0 mg, rendimiento: 62,0%).

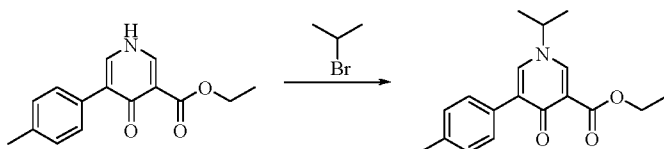
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 13,47(s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,69-8,68 (d, 1H), 8,48-8,44 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,01 (s, 6H), 1,54-1,52 (d, 6H).

Fórmula molecular: C₃₁H₂₇FN₄O₅, peso molecular: 554,58 LC-MS (Pos, *m/z*)=555,35 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Compuesto 1)



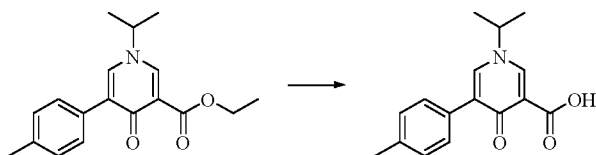
Paso 1: Síntesis de 1-isopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



Se añadieron 4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (2,00 g, 7,77 mmol, 1,0 eq), bromuro de isopropilo (1,15 g, 9,33 mmol, 1,2 eq) y carbonato de potasio (3,22 g, 23,32 mmol, 3,0 eq) a DMF (20 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 50°C con agitación durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y la torta de filtración se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (20 mL). La mezcla se lavó sucesivamente con agua destilada (10 mL × 4) y salmuera saturada (10 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE : EA = 4 : 1-1 : 4) para obtener un

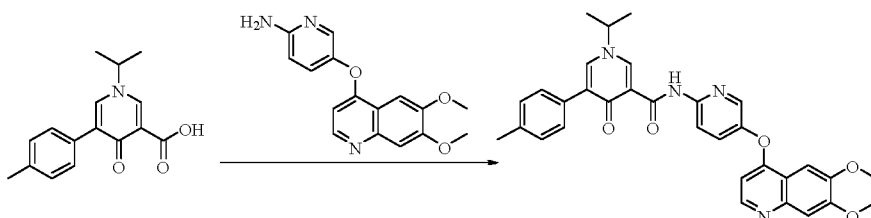
producto (1,60 g, rendimiento: 68,8%).

Paso 2: Síntesis del ácido 1-isopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



El 1-isopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1,60 g, 5,34 mmol, 1,0 eq) se disolvió en metanol (20 mL) y se añadió una disolución acuosa (10 mL) de hidróxido de litio monohidratado (1,01 g, 24,05 mmol, 4,5 eq). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se precipitó un sólido. Se añadió agua y se agitó la mezcla hasta que se disolvió el sólido. La mezcla se ajustó con HCl concentrado a un pH de 3-4 bajo un baño de hielo, y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta del filtro se disolvió en diclorometano. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (1,00 g, rendimiento: 69,0%).

Paso 3: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-isopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

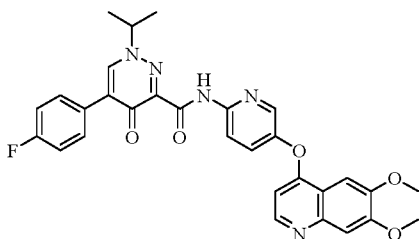


El ácido 1-isopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (200,0 mg, 0,74 mmol, 1,2 eq.) se disolvió en DMF (2 mL). Se añadieron HATU (350,4 mg, 0,62 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (238,2 mg, 1,84 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina (182,6 mg, 0,62 mmol, 1,0 eq). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (10 mL). La mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL), agua (5 mL $\times$ 4) y salmuera saturada (5 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (agente revelador: acetato de etilo) para obtener un producto (216 mg, rendimiento: 53,2%).

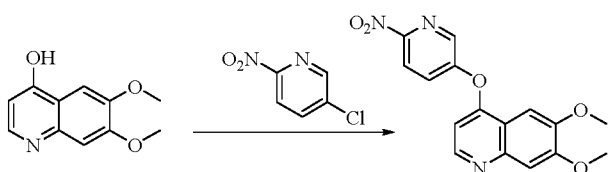
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13,47 (s, 1H), 8,78-8,77 (d, 1H), 8,51-8,50 (d, 1H), 8,45-8,43 (d, 1H), 8,38-8,37 (d, 1H), 8,22-8,21 (d, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,61-7,59 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, 2H), 6,58-6,56 (d, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,96-3,95 (d, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,53-1,52 (d, 6H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$, peso molecular: 550,61 LC-MS (Pos, m/z)= 551,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (Compuesto 15)



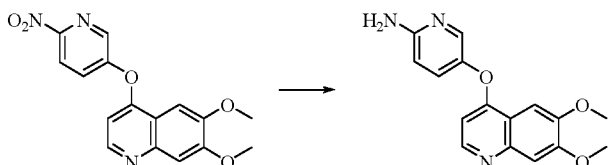
Paso 1: Síntesis de 6,7-dimetoxi-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)quinoleína



Se añadieron 6,7-dimetoxiquinolin-4-ol (15,00 g, 73,10 mmol, 1,0 eq), 5-cloro-2-nitropiridina (11,60 g, 73,10 mmol, 1,0 eq) y carbonato potásico (20,20 g, 146,11 mmol, 2,0 eq) a DMF (120 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 80°C durante toda

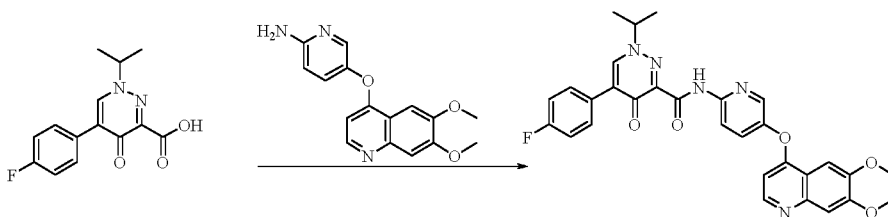
la noche con agitación bajo la protección de nitrógeno. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y la torta del filtro se eluyó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y se disolvió en diclorometano (50 mL). La mezcla se lavó sucesivamente con agua destilada (20 × 4 mL) y salmuera saturada (20 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE : EA = 1 : 9-EA) para obtener un producto (4,70 g, rendimiento: 19,6%).

Paso 2: Síntesis de 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina



Se añadieron 6,7-dimetoxi-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)quinoleína (4,70 g, 14,36 mmol, 1,0 eq), polvo de hierro reducido (4,81 g, 86,16 mmol, 6,0 eq) y NH₄Cl (9,22 g, 172,32 mmol, 12,0 eq) a un disolvente mixto de etanol (100 mL) y agua (40 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 80°C bajo agitación durante 4 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró en caliente y la torta del filtro se eluyó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron por succión. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (4,07 g, rendimiento: 95,3%).

Paso 3: Síntesis de *N*-5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida

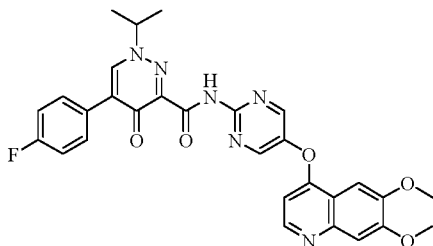


El ácido 1-isopropil-4-oxo-5-(4-fluorofenil)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (149,0 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq) y la 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina (192,4 mg, 0,65 mmol, 1,2 eq) se disolvieron en piridina anhidra (2 mL), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente POCl₃ gota a gota hasta que se disolvió el sólido. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (10 mL) para disolver el sólido, y la mezcla se lavó sucesivamente con HCl 1 mol/L (5 mL), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), agua (5 mL × 2) y salmuera saturada (5 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE : EA = 1 : 1) para obtener un producto (151 mg, rendimiento: 50,4%).

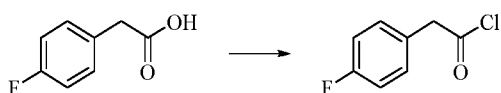
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 13,08 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,52-8,50 (d, 1H), 8,44-8,42 (t, 2H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,91-7,88 (q, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37-7,33 (t, 2H), 6,60-6,58 (d, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 3,96-3,95 (d, 6H), 1,54-1,53 (d, 6H).

Fórmula molecular: C₃₀H₂₆FN₅O₅, peso molecular: 555,57 LC-MS (Pos, *m/z*)= 556,33[M+H]⁺.

Ejemplo 4: Síntesis de *N*-5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (Compuesto 16)



Paso 1: Síntesis de cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo

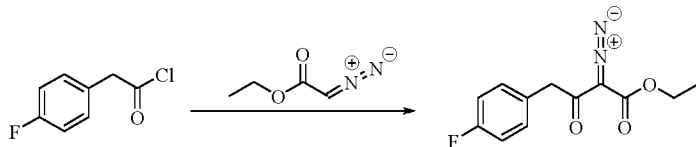


Se disolvió ácido 2-(4-fluorofenil)acético (100,0 g, 0,649 mol, 1,0 eq) en diclorometano (200 mL), y se añadió cloruro de

tionilo (193,0 g, 1,62 mol, 2,5 eq). La mezcla se hizo reaccionar a 50°C bajo agitación durante 2 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener un producto (116,0 g, producto bruto).

Paso 2: Síntesis de 2-diazo-4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo

5

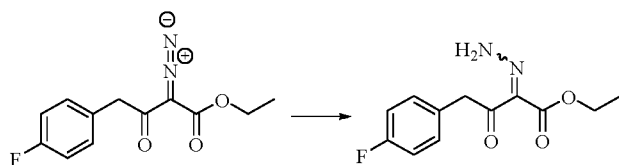


10

El cloruro de 2-(4-fluorofenil)acetilo (116,0 g, producto bruto) se disolvió en acetato de etilo (50 mL), y se añadió 2-diazoacetato de etilo (153,3 g, 1344 mmol, 2,0 eq) bajo un baño de hielo. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de carbonato potásico (100 mL) bajo un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se sometió a separación de líquidos. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 100 : 1-60 : para producir un producto (60,3 g, rendimiento en dos pasos: 37,1%).

Paso 3: Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-2-hidrazono-3-oxobutanoato de etilo

15

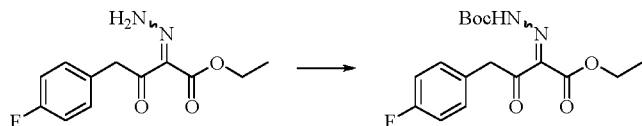


20

El 2-diazo-4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (57,1 g, 228 mmol, 1,0 eq) se disolvió en metil terc-butil éter (270,0 mL), y se añadió tributilfosfina (55,4 g, 273 mmol, 1,2 eq) bajo un baño de hielo. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (150 mL) y agua (200 mL), y la mezcla se sometió a la separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (125,3 g, producto bruto).

Paso 4: Síntesis de 2-(1-etoxi-4-(4-fluorofenil)-1,3-dioxobutano-2-ilideno)hidracina-1-carboxilato de terc-butilo

25

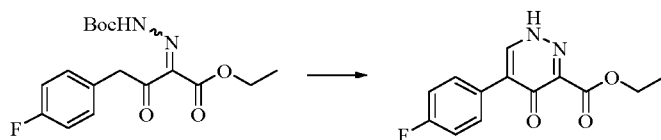


30

El 4-(4-fluorofenil)-2-hidrazono-3-oxobutanoato de etilo (93,0 g, producto bruto) se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (37,2 g, 368 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (96,5 g, 442,0 mmol), y DMAP (13,4 g, 110,0 mmol) en tandas. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (300 mL) y agua (500 mL), y la mezcla se sometió a la separación de líquidos. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un producto (52,0 g, producto crudo).

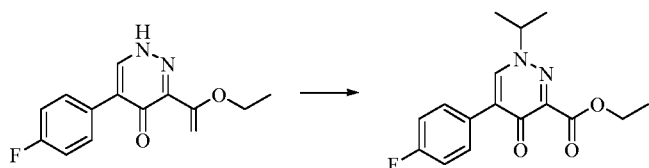
Paso 5: Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo

35



El 2-(1-etoxi-4-(4-fluorofenil)-1,3-dioxobutano-2-ilideno)hidracina-1-carboxilato de terc-butilo (52,0 g, producto bruto) se disolvió en tolueno (100 mL). Se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (35,1 g, 338 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La detección LC-MS mostró la finalización de la reacción. El sistema se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para obtener un producto (22,1 g, rendimiento en tres pasos: 49,8%).

Paso 6: Síntesis de 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo

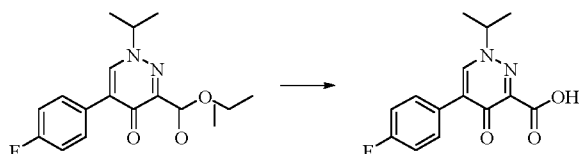


5

El 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo (8,80 g, 33,5 mmol, 1,0 eq) se disolvió en DMF (30 mL). Se añadieron carbonato potásico (9,26 g, 67,0 mmol, 2,0 eq) y bromoisopropano (6,18 g, 50,3 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 50°C bajo la protección del nitrógeno durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (150 mL) y agua (200 mL), y la mezcla se sometió a la separación de líquidos. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 10 : 1-3 : 1) para obtener un producto (8,49 g, rendimiento: 84,0%).

Paso 7: Síntesis del ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico

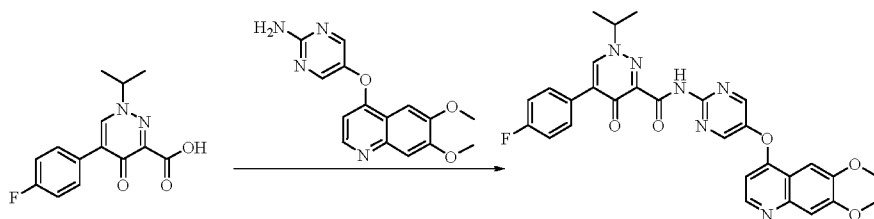
10



15

El 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo (7,47 g, 24,0 mmol, 1,0 eq) se disolvió en metanol (30,0 mL). Se añadió una solución acuosa (15,0 mL) de hidróxido de litio monohidratado (3,08 g, 73,0 mmol, 3,0 eq). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 0,5 hora. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida, se ajustó con HCl (1 mol/L, 4,0 mL) hasta un pH de aproximadamente 4, se agitó durante 20 minutos y se filtró por succión. La torta del filtro se secó para obtener un producto (6,29 g, rendimiento: 94,8%).

Paso 8: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



20

Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxílico (2,0 g, 7,23 mmol, 1,0 eq) y 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina (2,15 g, 7,23 mmol, 1,0 eq) a piridina (8 mL) y se añadió oxicloruro de fósforo (0,5 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 80 : 1-60 : 1) para obtener un producto (2,1 g, rendimiento: 51,2%).

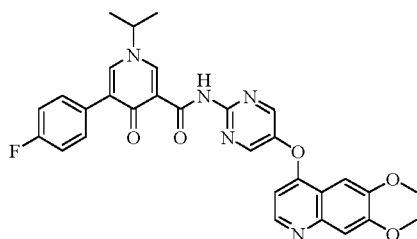
25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,89 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,50-8,51 (m, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 6,68-6,69 (d, 1H), 4,72-4,75 (m, 1H), 3,95-3,96 (m, 6H), 1,50-1,52 (m, 6H).

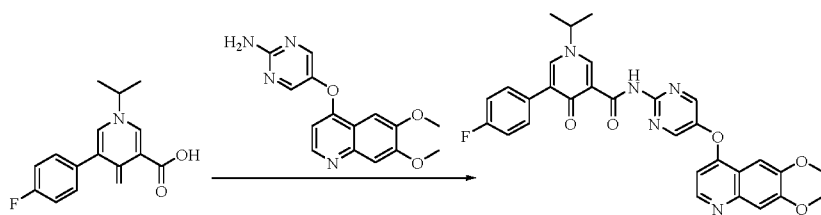
Fórmula molecular: C₂₉H₂₅FN₆O₅, peso molecular: 556,55 LC-MS (Pos, *m/z*)=557,38[M+H]⁺.

30

Ejemplo 5: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Compuesto 20)



Paso 1: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

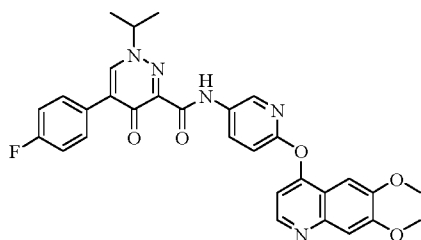


Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (450,0 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq) y 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina (487, 31 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq) se añadieron a piridina (18 mL), y oxocloruro de fósforo (0,2 mL) se añadió lentamente gota a gota bajo un baño de hielo. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y reaccionó durante 3 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadieron acetato de etilo (10 mL) y agua (20 mL), y la mezcla se sometió a la separación de líquidos. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano : metanol = 100 : 1-10 : 1) para obtener un producto (200,0 mg, rendimiento: 22,1%).

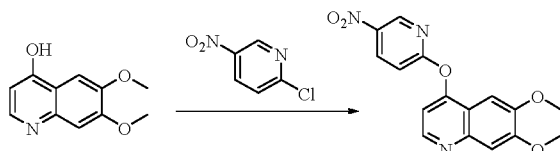
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,67 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,77-8,76 (d, 1H), 8,52-8,51 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,71-6,70 (d, 1H), 4,68-4,65 (t, 1H), 3,97-3,96 (d, 6H), 1,53-1,52 (d, 6H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$, peso molecular: 555,57 LC-MS (Pos, m/z)=556,3[M+H] $^+$.

Ejemplo 6: Síntesis de *N*-(6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-isopropil-4-oxo-5-para-fluorofenil-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (Compuesto 29)

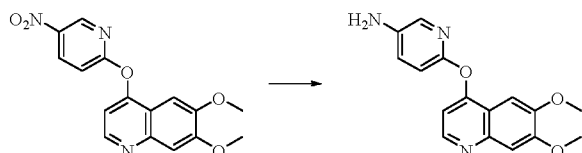


Paso 1: Síntesis de 6,7-dimetoxi-4-((5-nitropiridin-2-il)oxi)quinoleína



Se añadieron 6,7-dimetoxiquinolin-4-ol (5,00 g, 24,36 mmol, 1,0 eq), 2-cloro-5-nitropiridina (3,86 g, 24,36 mmol, 1,0 eq) y carbonato potásico (6,73 g, 48,73 mmol, 2,0 eq) a DMF (50 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 40°C con agitación bajo la protección del nitrógeno durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y la torta del filtro se eluyó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (20 mL) y metanol (20 mL) para disolver el producto bruto. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 80 : 1-30 : 1) para obtener un producto (0,60 g, rendimiento: 7,52%).

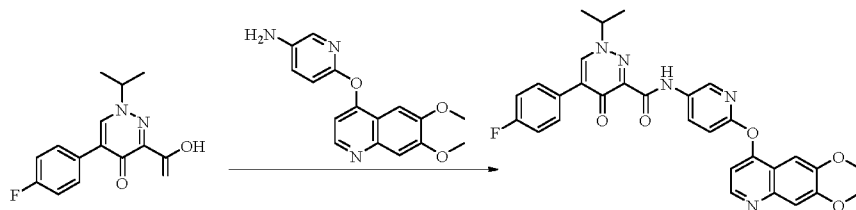
Paso 2: Síntesis de 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-amina



Se añadieron 6,7-dimetoxi-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)quinoleína (366,0 mg, 1,12 mmol, 1,0 eq), polvo de hierro reducido (374,7 mg, 6,71 mmol, 6,0 eq) y NH_4Cl (717,8 mg, 13,42 mmol, 12,0 eq) a un disolvente mixto de etanol (10 mL) y agua (5 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 80°C bajo agitación durante 4 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió celita a la disolución, la mezcla se filtró en caliente y la torta de filtración se eluyó con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida y se extrajo con diclorometano (5 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron por succión. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (188,0 mg, rendimiento: 56,6%).

Paso 3: Síntesis de *N*-(6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-il)-1-isopropil-4-oxo-5-para-fluorofenil-1,4-

dihidropiridazina-3-carboxamida

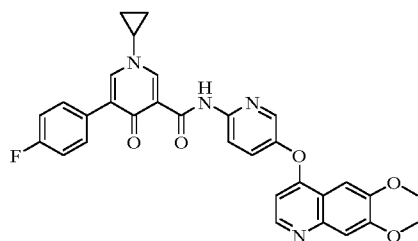


El ácido 1-isopropil-4-oxo-5-para-fluorofenil-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (184,6 mg, 0,66 mmol, 1,1 eq) se disolvió en DMF (2 mL). Se añadieron HATU (346,4 mg, 0,91 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (235,4 mg, 1,82 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-amina (180,6 mg, 0,61 mmol, 1,0 eq). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (10 mL). La mezcla se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL), agua (5 mL $\times$ 4) y salmuera saturada (5 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM : MeOH = 15 : 1) para obtener un producto (230 mg, rendimiento: 67,9%).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,38 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,63-8,62 (d, 1H), 8,59-8,58 (d, 1H), 8,40-8,37 (t, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 6,91-6,90 (d, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,53-1,51 (d, 6H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$, peso molecular: 555,57 LC-MS (Pos, m/z)= 556,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-ciclopropil-4-oxo-5-para-fluorofenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Compuesto 30)

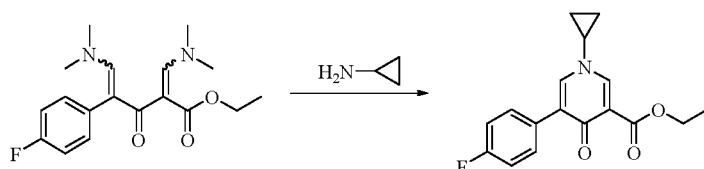


Paso 1: Síntesis de 5-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)-4-para-fluorofenil-3-oxopentan-4-enoato de etilo



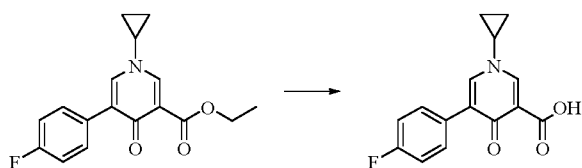
Se añadieron 4-para-fluorofenil-3-oxobutanoato de etilo (5,00 g, 22,30 mmol, 1,0 eq) y DMF-DMA (15,94 g, 133,79 mmol, 6 eq) a tolueno (50 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 100°C con agitación durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, que se utilizó directamente en el paso siguiente sin purificación.

Paso 2: Síntesis de 1-ciclopropil-4-oxo-5-para-fluorofenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



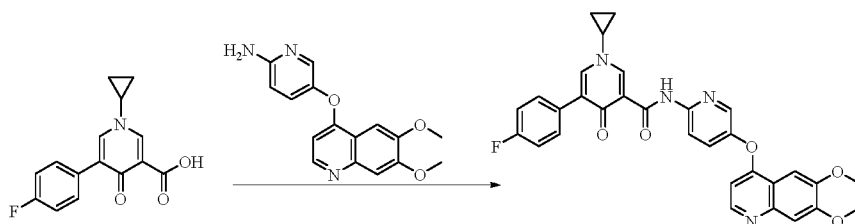
El producto bruto obtenido en el paso anterior, 5-(dimetilamino)-2-((dimetilamino)metileno)-4-para-fluorofenil-3-oxopentan-4-enoato de etilo y ciclopropil amina (1,91 g, 33,45 mmol, 1,5 eq) se añadieron a EtOH (30 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 80°C con agitación durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (20 mL). La mezcla se lavó con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 20 : para producir un producto (2,67 g, rendimiento en dos pasos: 39,7%).

Paso 3: Síntesis del ácido 1-ciclopropil-4-oxo-5-para-fluorofenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



El 1-ciclopropil-4-oxo-5-para-fluorofenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (2,67 g, 8,86 mmol, 1,0 eq) se disolvió en metanol (40 mL). Se añadió una solución acuosa (20 mL) de hidróxido de litio monohidratado (1,67 g, 39,87 mmol, 4,5 eq). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua agitando hasta la completa disolución del sólido. La mezcla se ajustó con HCl concentrado a un pH de 3-4 bajo un baño de hielo, y se agitó durante 30 minutos. El sólido se filtró y se disolvió en diclorometano. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (1,25 g, rendimiento: 51,6%).

Paso 4: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-1-ciclopropil-4-oxo-5-para-fluorofenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

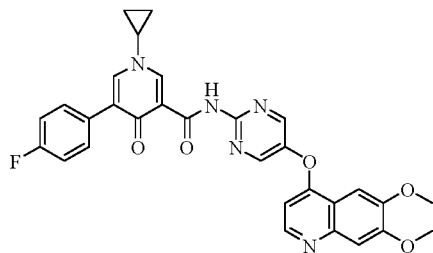


El ácido 1-ciclopropil-4-oxo-5-para-fluorofenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (150,0 mg, 0,55 mmol, 1,1 eq) se disolvió en DMF (1,5 mL). Se añadieron HATU (285,0 mg, 0,75 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (193,0 mg, 1,50 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina (148,0 mg, 0,50 mmol, 1,0 eq). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (10 mL). La mezcla se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (5 mL), una solución saturada de cloruro amónico (5 mL), agua (5 mL $\times$ 4) y salmuera saturada (5 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM : MeOH = 15 : 1) para obtener un producto (140,0 mg, rendimiento: 50,7%).

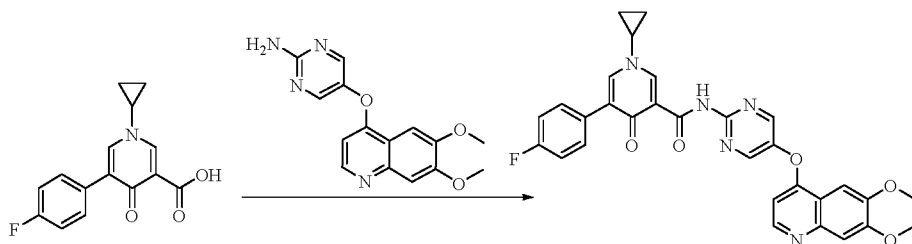
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13,29 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50-8,49 (d, 1H), 8,43-8,37 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30-7,28 (d, 2H), 6,57-6,56 (d, 1H), 3,95 (d, 7H), 1,26 (s, 2H), 1,11 (s, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$, peso molecular: 552,56 LC-MS (Pos, m/z)=553,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (Compuesto 32)



Paso 1: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



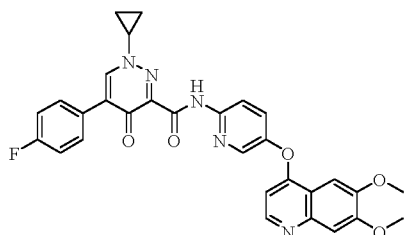
Ácido 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (227,0 mg, 0,83 mmol, 1,0 eq) y 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina (247, 8 mg, 0,83 mmol, 1,0 eq) a piridina (4 mL), y se añadió oxiclórico de

5 fósforo (0,3 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (20 mL) y agua (15 mL), y la mezcla se sometió a la separación de líquidos. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano:metanol =15:1) para obtener un producto (110,0 mg, rendimiento: 23,9%).

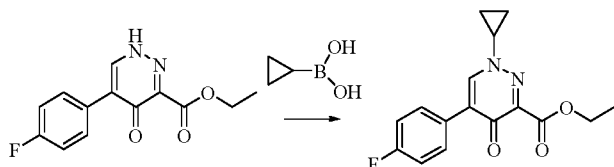
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,53 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,63 (m, 1H), 8,51-8,52 (m, 1H), 8,13-8,14 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 6,69-6,71 (m, 1H), 3,95-3,96 (s, 6H), 3,88-3,91 (m, 1H), 1,23-1,25 (m, 2H), 1,08-1,09 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5$, peso molecular: 553,55 LC-MS (Pos, m/z)=554,26[M+H] $^+$.

10 Ejemplo 9: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetilquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (Compuesto 31)

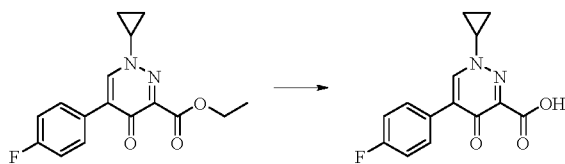


Paso 1: Síntesis de 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo



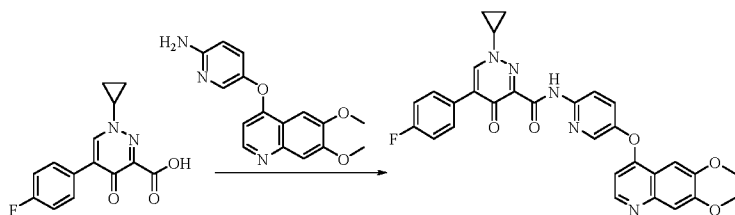
15 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 7,627 mmol, 1,0 eq), ácido ciclopropilborónico (1,965 g, 22,880 mmol, 3,0 eq), trietilamina (3,858 g, 38,133 mmol, 5,0 eq), piridina (4,826 g, 61,013 mmol, 8,0 eq) y acetato de cobre (1,385 g, 7,627 mmol, 1,0 eq) se disolvieron en DMF (20,0 mL), y la mezcla se hizo reaccionar a 50°C durante la noche en condiciones de oxígeno. La TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM : MeOH = 40 : 1) para obtener un producto (38,0 mg, rendimiento: 1,65%).

Paso 2: Síntesis de ácido 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico



25 El etil 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato (38,0 mg, 0,126 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL). Se añadió una solución acuosa de LiOH (1 mol/L). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (15,0 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (6,0 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un producto (59,0 mg, producto crudo).

30 Paso 3: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetilquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



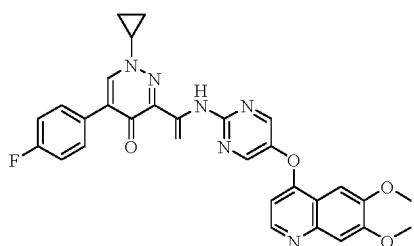
El ácido 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (59,0 mg, producto crudo) y *N,N*-diisopropiletilamina (48,7 mg, 0,377 mmol, 3,0 eq) se disolvieron en DMF (1,0 mL). La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió

HATU (71,7 mg, 0,188 mmol, 1,5 eq) bajo protección de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-ilo)oxi)piridin-2-amina (37,0 mg, 0,126 mmol, 1,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción fue vertido en agua (20,0 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10,0 mL × 2). La fase orgánica fue lavada sucesivamente con una solución saturada de carbonato de sodio acuoso (3,0 mL), una solución saturada de NH₄Cl acuoso (3,0 mL) y una solución saturada de cloruro de sodio acuoso (3,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en capa fina preparativa (DCM: MeOH = 20 : 1 para producir un producto (40,0 mg, rendimiento en dos pasos: 57,5%).

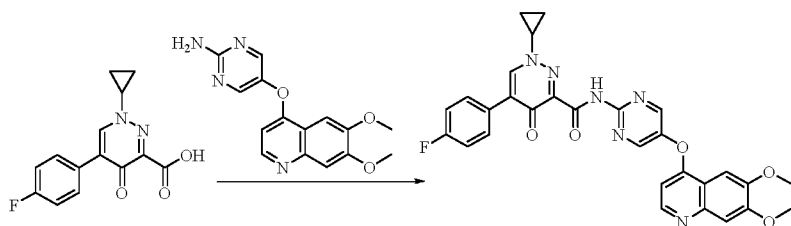
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,98 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 8,43-8,40 (m, 2H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 6,60-6,57 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,97-3,95 (d, 6H), 1,35-1,23 (m, 2H), 1,15-1,14 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₃₀H₂₄FN₅O₅, peso molecular: 553,55 LC-MS (Pos, *m/z*)=554,32 [M+H]⁺.

Ejemplo 10: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-ilo)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (Compuesto 33).



Paso 1: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-ilo)oxi)pirimidin-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida

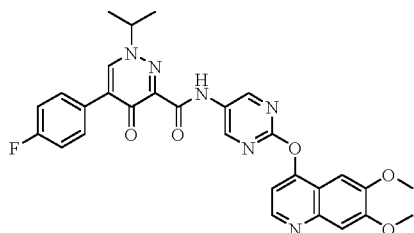


El ácido 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (200,0 mg, 0,729 mmol, 1,0 eq) y 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-ilo)oxi)pirimidin-2-amina (217,5 mg, 0,729 mmol, 1,0 eq) se disolvieron en piridina (4,0 mL). La mezcla se enfrió a 0°C. Cloruro de fosforilo (0,2 mL) se agregó gota a gota bajo protección de nitrógeno. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 hora. La TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se vertió en agua (20,0 mL) y se ajustó a un valor de pH de 6-7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10,0 mL × 2). La fase orgánica fue lavada con solución de HCl 2 mol/L (2,0 mL × 2), seca sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 100 : 1-20 : 1) para obtener un producto (200,0 mg, rendimiento: 49,5%).

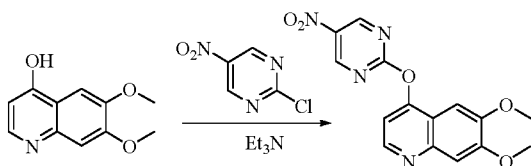
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,82 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86-8,80 (m, 2H), 8,52-8,50 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,70-6,69 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 1H), 3,97-3,95 (d, 6H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,13-1,11 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₉H₂₃FN₅O₅, peso molecular: 554,54 LC-MS (Pos, *m/z*)=554,66 [M+H]⁺.

Ejemplo 11: Síntesis de *N*-(2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-ilo)oxi)pirimidin-5-il)-5-*para*-fluorofenil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (Compuesto 34).

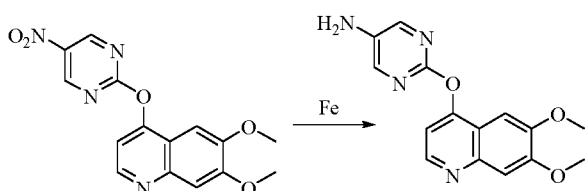


Paso 1: Síntesis de 6,7-dimetoxi-4-((5-nitropirimidin-2-il)oxi)quinolina



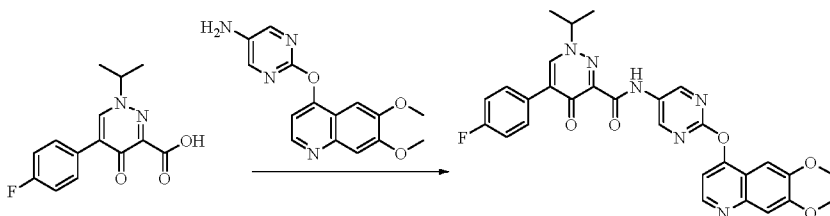
Se agregaron 6,7-dimetoxiquinolin-4-ol (3,86 g, 18,81 mmol, 1,0 eq.), 2-cloro-5-nitropirimidina (3,00 g, 18,81 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (2,28 g, 22,57 mmol, 1,2 eq.) a DMF (60 mL). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación y protección de nitrógeno durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió salmuera saturada (30 mL). La mezcla fue extraída con diclorometano ($20\text{ mL} \times 3$). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice de 200-300 mallas (DCM: MeOH = 150 : 1-120 : 1) para obtener un producto (1,70 g, rendimiento: 27,5%).

Paso 2: Síntesis de 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidina-5-amina



6,7-dimetoxi-4-((5-nitropirimidina-2-il)oxi)quinolina (1,70 g, 5,18 mmol, 1,0 eq.), polvo de hierro reducido (1,74 g, 31,07 mmol, 6,0 eq.) y NH_4Cl (3,32 g, 62,14 mmol, 12,0 eq.) se añadieron a una mezcla de solventes de etanol (30 mL) y agua (15 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 80°C bajo agitación durante 2 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró en caliente y la torta del filtro se eluyó con diclorometano. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y extraída con diclorometano ($10\text{ mL} \times 3$). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron por succión. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (0,93 g, rendimiento: 60,2%).

Paso 3: Síntesis de *N*-(2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidina-5-il)-5-para-fluorofenil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida

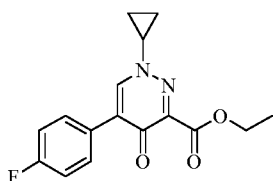


El ácido 5-para-fluorofenil-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (947,4 mg, 3,43 mmol, 1,1 eq.) se disolvió en DMF (12 mL). DIPEA (1208,8 mg, 9,35 mmol, 3,0 eq.) y HATU (1778,2 mg, 4,68 mmol, 1,5 eq.) se añadieron sucesivamente con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se añadió 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidina-5-amina (930,0 mg, 3,12 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar bajo agitación durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El solvente fue removido por evaporación bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (20 mL) para disolver el sólido. La mezcla fue lavada sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL), agua destilada ($10\text{ mL} \times 4$) y salmuera saturada (10 mL), seca sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa (el agente de desarrollo es DCM). MeOH = 15 : 1 para obtener un producto (1410,0 mg, rendimiento: 81,3%).

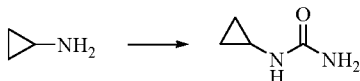
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,50 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H) 7,46 (s, 1H), 7,36-7,32 (t, 2H), 7,23-7,20 (t, 2H), 4,78-4,72 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,52-1,51 (d, 6H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5$, peso molecular: 556,55 LC-MS (Pos, m/z)= 557,31[M+H] $^+$.

Ejemplo 12: Síntesis del etil 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato como un intermediario.



Paso 1: Síntesis de 1-ciclopropilurea



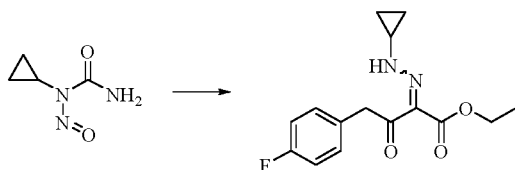
5 Se añadieron ciclopropilamina (10,0 g, 0,175 mol) y cianato de potasio (16,8 g, 0,21 mol) a agua (60 mL). La mezcla se dejó reaccionar a 100°C bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió alcohol isopropílico. La mezcla se calentó a 85°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el residuo del filtro se lavó con alcohol isopropílico. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (6,0 g, rendimiento: 34,3%).

Paso 2: Síntesis de 1-ciclopropil-1-nitrosourea



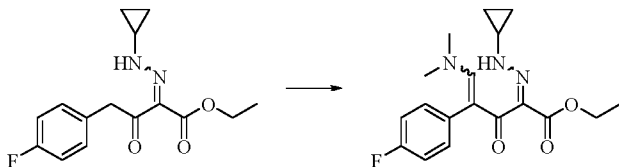
10 Se añadieron 1-ciclopropilurea (6,0 g, 60 mmol) y nitrito de sodio (8,7 g, 126 mmol) a agua (42 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C, y se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (13,44 mL) goteando. La mezcla se dejó reaccionar a 0°C durante 1 hora. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró para producir un producto (3,5 g, rendimiento: 45,2%).

15 Paso 3: Síntesis de etil 2-(2-ciclopropilhidrazino)-4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato



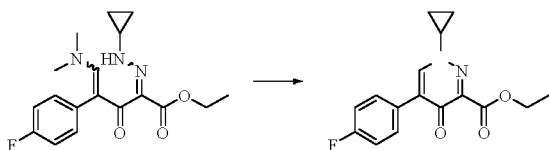
20 Se añadieron 1-ciclopropil-1-nitrosourea (3,33 g, 25,8 mmol) y etil 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato (4,82 g, 21,5 mmol) a diclorometano (33,3 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C, y se añadió carbonato de potasio (8,92 g, 77,3 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y reaccionó durante 3 horas. La TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE : EA = 15 : 1-10 : 1) para obtener un producto (1,5 g, rendimiento: 19,92%).

Paso 4: Síntesis de etil 2-(2-ciclopropilhidrazono)-5-(dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-3-oxopent-4-enoato



25 Se añadieron etil 2-(2-ciclopropilhidrazino)-4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato (1,5 g, 5,13 mmol) y DMF-DMA (917,8 mg, 7,7 mmol) a tolueno (10 mL). La mezcla se calentó a 110°C y se dejó reaccionar bajo reflujo durante toda la noche. La TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir un producto (1,8 g, producto crudo).

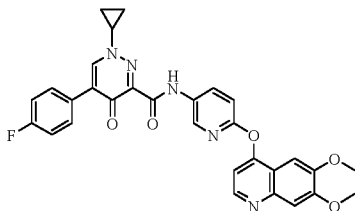
Paso 5: Síntesis de 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato de etilo



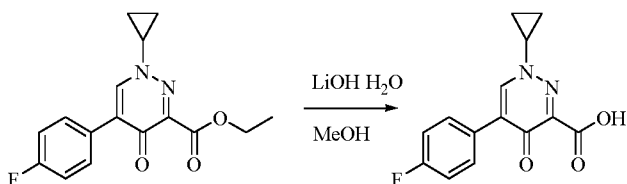
30 El etil 2-(2-ciclopropilhidrazono)-5-(dimetilamino)-4-(4-fluorofenil)-3-oxopent-4-enoato (1,8 g, producto crudo) se añadió a etanol (15 mL). La mezcla se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante toda la noche. La TLC mostró la finalización de

la reacción. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir un producto (1,56 g, producto crudo).

Ejemplo 13: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(6-((6,7-dimetilquinolin-4-il)oxi)piridin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (Compuesto 36)



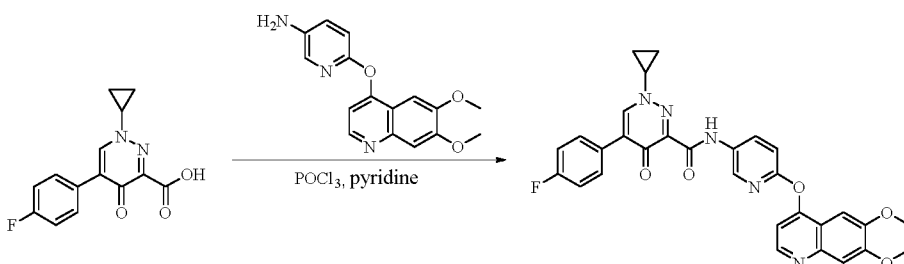
5 Paso 1: Síntesis de ácido 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico



10

El etil 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato (1,17 g, 3,87 mmol, 1,0 eq.) se añadió a metanol (10 mL). Después de que la mezcla se agitó para disolver el sólido, se añadió una solución acuosa (4 mL) de hidróxido de litio monohidratado (487,0 mg, 11,6 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción, luego la mezcla se concentró a vacío reducido, se ajustó con HCl 2 mol/L (5 mL) a un pH de 3-4, y se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío reducido para producir un producto (903,5 mg, rendimiento: 85%).

Paso 2: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(6-((6,7-dimetilquinolin-4-ilo)oxi)piridin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



15

20

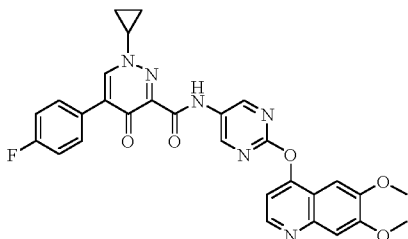
Se agregaron ácido 1-ciclopropil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (230,0 mg, 0,84 mmol, 1,0 eq.) y 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-amina (274,2 mg, 0,92 mmol, 1,1 eq.) a piridina (4 mL), y se añadió gota a gota cloruro de fósforo (0,1 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (50 mL) y agua (70 mL), y la mezcla se sometió a la separación de líquidos. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio acuoso (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano : metanol = 20 : 1). para producir un producto (122,0 mg, rendimiento en dos pasos: 26,5%).

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,27 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57-8,60 (m, 2H), 8,36-8,39 (m, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,31-7,42 (m, 4H), 6,89-6,90 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89-3,91 (s, 3H), 1,30-1,31 (m, 2H), 1,10-1,12 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₃₀H₂₄FN₅O₅, peso molecular: 553,55 LC-MS (Pos, *m/z*)=553,80[M+H]⁺.

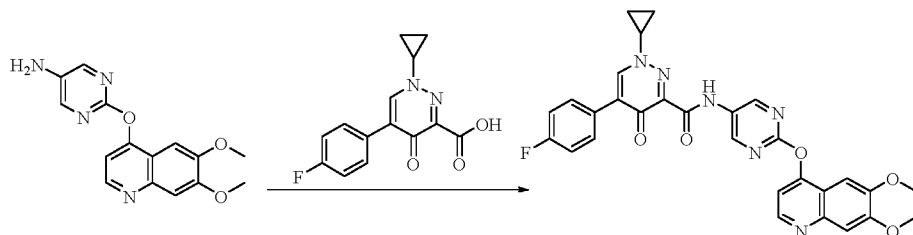
Ejemplo 14: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-5-il)-5-para-fluorofenil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (Compuesto 37).



30

Paso 1: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-5-il)-5-para-fluorofenil-4-oxo-1,4-

dihidropiridazina-3-carboxamida

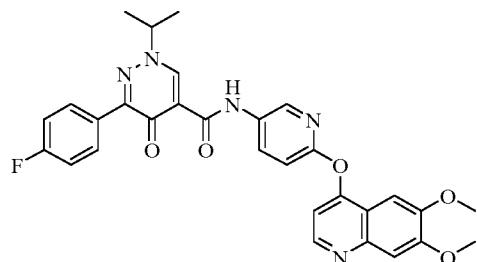


Ácido 1-ciclopropil-5-para-fluorofenil-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (190,0 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DMF (3 mL). DIPEA (211,5 mg, 2,08 mmol, 3,0 eq.) y HATU (395,1 mg, 1,04 mmol, 1,5 eq.) se añadieron sucesivamente con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se añadió 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidina-5-amina (207,0 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar bajo agitación durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El solvente fue removido por evaporación bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (10 mL) para disolver el sólido. La mezcla fue lavada sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL), agua destilada (5 mL $\times$ 4) y salmuera saturada (5 mL), seca sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa (el agente de desarrollo es DCM). MeOH = 15 : 1) para obtener un producto (90,0 mg, rendimiento: 23,4%).

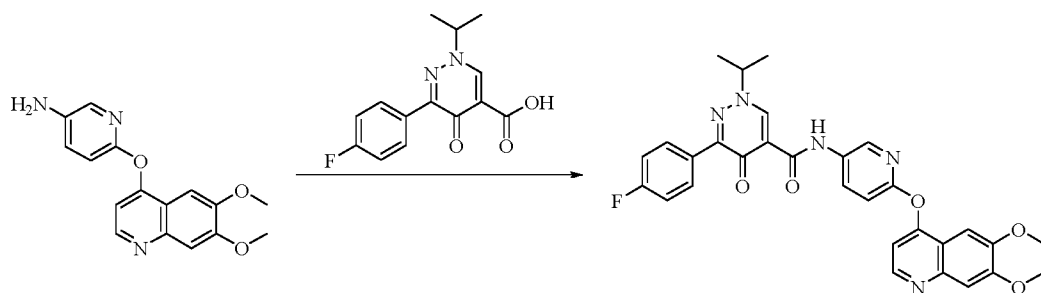
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,41 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, 1H), 7,94 (s, 2H) 7,46 (s, 1H), 7,36-7,32 (t, 2H), 7,23-7,21 (t, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,31-1,24 (d, 2H), 1,12-1,10 (d, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_5$, peso molecular: 554,54 LC-MS (Pos, m/z)= 554,79[M+H] $^+$.

Ejemplo 15 Síntesis de *N*-(6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-il)-6-para-fluorofenil-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida (Compuesto 38).



Paso 1: La síntesis de *N*-(6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-il)-6-para-fluorofenil-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida comenzó disolviendo ácido

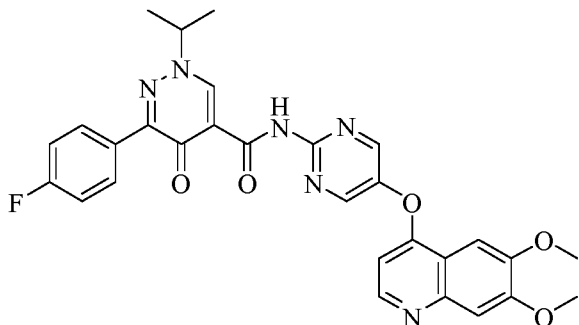


Se disolvió 6-para-fluorofenil-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico (150,0 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq) en DMF (3 mL). DIPEA (164,8 mg, 1,63 mmol, 3,0 eq) y HATU (309,7 mg, 0,81 mmol, 1,5 eq) se agregaron sucesivamente con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-amina (177,6 mg, 0,59 mmol, 1,1 eq). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar bajo agitación durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El solvente fue removido por evaporación bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (10 mL) para disolver el sólido. La mezcla fue lavada sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL), agua destilada (5 mL $\times$ 4) y salmuera saturada (5 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM : MeOH = 15 : 1) para obtener un producto (205,0 mg, rendimiento: 68,0%).

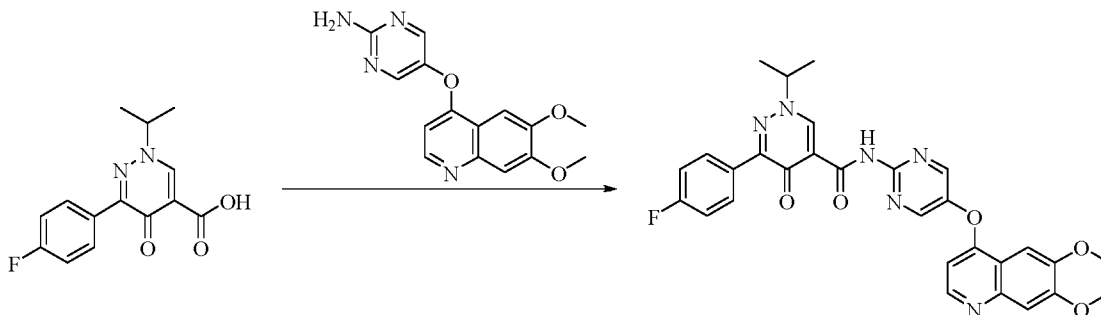
^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,34 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,64-8,63 (d, 1H), 8,60-8,59 (d, 1H), 8,42-8,40 (dd, 1H), 8,21-8,18 (q, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 4H), 6,92-6,91 (d, 1H), 4,91-4,85 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,51-1,50 (d, 6H).

Fórmula molecular: $C_{30}H_{26}FN_5O_5$, peso molecular: 555,57 LC-MS (Pos, m/z)= 556,26[M+H]⁺.

Ejemplo 16: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida (Compuesto 39)



5 Paso 1: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida

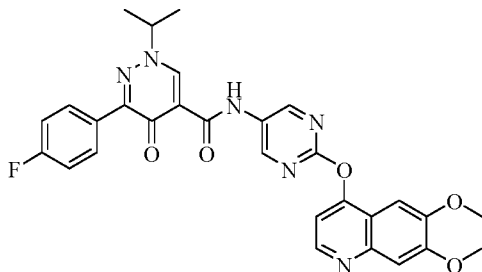


10 Se añadió ácido 6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico (100,0 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq) a piridina (3 mL). La mezcla se agitó para disolver el sólido, y luego se añadieron 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidina-2-amina (118,7 mg, 0,39 mmol, 1,1 eq) y cloruro de fósforo (0,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que la detección por TLC mostrara la finalización de la reacción, se añadieron agua (40 mL) y acetato de etilo (60 mL) al sistema, y se sometió el sistema a la separación líquida. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM: MeOH = 15 : 1) para obtener un producto (123,0 mg, rendimiento: 61,1%).

15 ¹HNMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,95 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 6,71-6,73 (m, 1H), 4,89-4,92 (m, 1H), 3,96 (s, 6H), 1,50-1,52 (m, 6H).

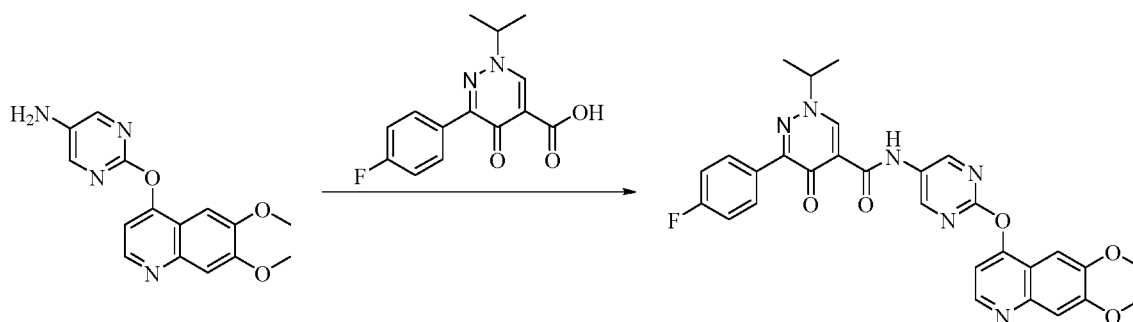
Fórmula molecular: $C_{29}H_{25}FN_6O_5$, peso molecular: 556,55 LC-MS (Pos, m/z)=557,24[M+H]⁺.

Ejemplo 17: Síntesis de *N*-(2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-5-il)-6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida (Compuesto 40)



20

Paso 1: Síntesis de *N*-(2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-5-il)-6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida

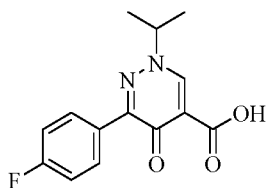


Se disolvió ácido 6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico (101,9 mg, 0,37 mmol, 1,1 eq) en DMF (3 mL). DIPEA (101,8 mg, 1,01 mmol, 3,0 eq) y HATU (191,3 mg, 0,50 mmol, 1,5 eq) se agregaron sucesivamente con enfriamiento en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se agregó 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidina-5-amina (100,0 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar bajo agitación durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El solvente fue removido por evaporación bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (10 mL) para disolver el sólido. La mezcla fue lavada sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL), agua destilada (5 mL $\times$ 4) y salmuera saturada (5 mL), seca sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM : MeOH = 15 : 1) para obtener un producto (90,0 mg, rendimiento: 48,2%).

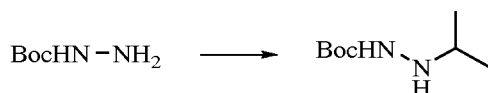
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,29 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,68-8,67 (d, 1H), 8,22-8,18 (q, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,34 (t, 2H), 7,22-7,20 (d, 2H), 4,90-4,84 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,51-1,50 (d, 6H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5$, peso molecular: 556,55 LC-MS (Pos, m/z)= 557,23[M+H] $^+$.

Ejemplo 18 Síntesis del ácido 6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico como un intermediario

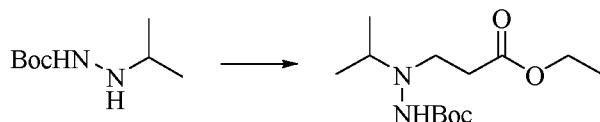


Paso 1: Síntesis de terc-butil 2-isopropilhidrazina-1-carboxilato



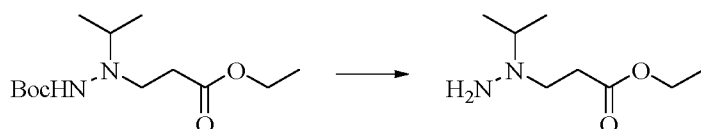
Se añadieron terc-butil hidrazina carboxilato (20,0 g, 0,151 mol), acetona (9,26 g, 0,16 mol), ácido acético (2 mL), sulfato de magnesio (10,0 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (96,64 g, 0,456 mol) a diclorometano (100 mL). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla fue filtrada. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (25 g, rendimiento: 95,6%).

Paso 2: Síntesis de tert-butil 2-(3-etoxi-3-oxopropil)-2-isopropilhidrazina-1-carboxilato



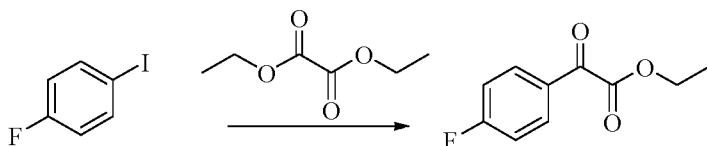
Tert-butil 2-isopropilhidrazina-1-carboxilato (19,0 g, 0,109 mmol) y acrilato de etilo (12,01 g, 0,12 mol) se añadieron a etanol (60 mL). La mezcla se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con sulfato de sodio anhidro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 200: 1-80: 1) para obtener un producto (24,2 g, rendimiento: 81,0%).

Paso 3: Síntesis de etil 3-(1-isopropilhidrazinil)propionato



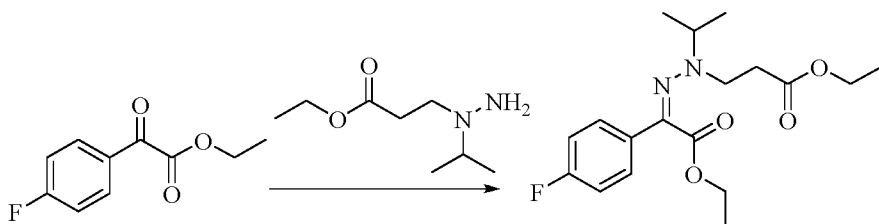
Se añadió *Tert*-butil 2-(3-etoxi-3-oxopropil)-2-isopropilhidrazina-1-carboxilato (24,1 g, 0,088 mol) a diclorometano (75 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C. Se añadió ácido trifluoroacético (35 mL). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir un producto (18,9 g, producto crudo).

5 Paso 4: Síntesis de etil 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato



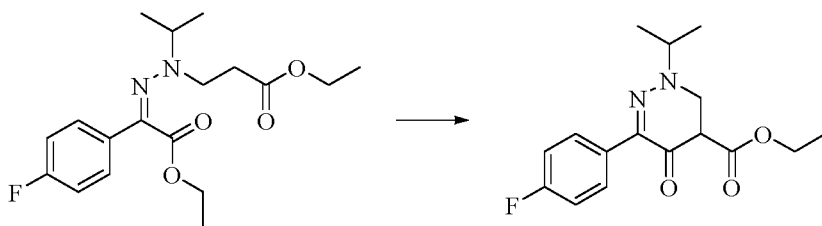
Se añadió para-fluoro-iodobenceno (10,0 g, 0,0451 mol) a 2-metiltetrahydrofurano (10 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C. Se añadió cloruro de magnesio isopropílico (2 mol/L, 24,78 mL, 0,049 mol). La mezcla se dejó reaccionar a 0°C bajo agitación durante 30 minutos. El licor de reacción anterior se añadió gota a gota a una solución de oxalato de dietilo (7,25 g, 0,0496 mol) en 2-metiltetrahydrofurano (50 mL). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se añadió a una solución acuosa de ácido cítrico. La mezcla se mantuvo a un pH de 5-6. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE : EA = 120 : 1-40 : 1) para obtener un producto (8 g, rendimiento: 90,5%).

15 Paso 5: Síntesis de etil 3-(2-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilideno)-1-isopropilhidrazinil)propionato.



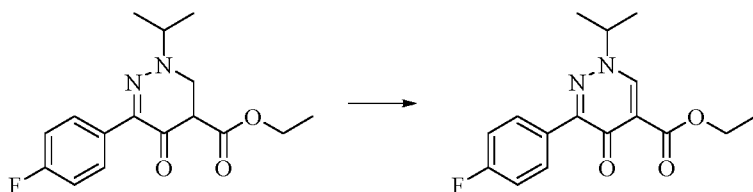
20 Etil 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato (4,43 g, 22,6 mmol) y etil 3-(1-isopropilhidrazinil)propionato (11,81 g, producto crudo) se añadieron a etanol (10 mL). La mezcla se calentó a 80°C y se dejó reaccionar durante toda la noche. La TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró por succión. Se añadió agua al filtrado. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE : EA = 60 : 1-10 : 1) para obtener un producto (2,3 g, rendimiento: 28,9%).

25 Paso 6: Síntesis de etil 6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazina-4-carboxilato



30 Se añadió etil 3-(2-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilideno)-1-isopropilhidrazinil)propionato (2,27 g, 6,45 mmol) a 2-metiltetrahydrofurano (10 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C. Se añadió *tert*-butoxido de potasio (1,81 g, 16,11 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se añadió a una solución acuosa de ácido cítrico. La mezcla se mantuvo a un pH de 5-6. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (1,27 g, rendimiento: 64,5%).

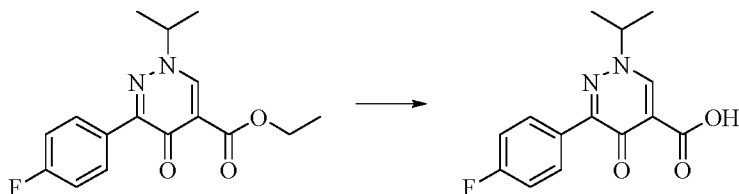
Paso 7: Síntesis de 6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxilato de etilo



Etil 6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazina-4-carboxilato (1,2 g, 3,92 mmol) y cloruro cúprico

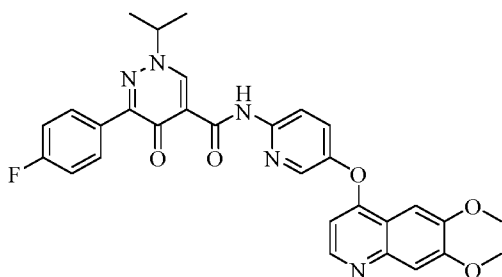
dihidratado (2,67 g, 15,68 mmol) se añadieron a acetonitrilo (10 mL). La mezcla se dejó reaccionar a 80°C durante 4 horas. La TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE : EA = 100 : 1-40 : 1) para obtener un producto (730,0 mg, rendimiento: 61,2%).

Paso 8: Síntesis del ácido 6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico

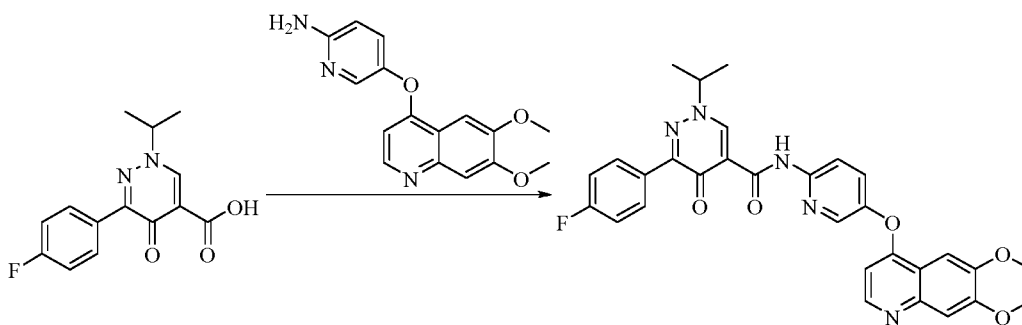


Se agregó etil 6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxilato (700,0 mg, 2,3 mmol) a un solvente mixto de metanol (6 mL) y agua (5 mL), y se añadió hidróxido de litio monohidratado (284,4 mg, 6,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. La TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla fue ajustada con ácido cítrico a un valor de pH de 2-3. Se precipitó un sólido. La mezcla se filtró por succión. Se agregó diclorometano para disolver el residuo del filtro. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (600,0 mg, rendimiento: 94,5%).

Ejemplo 19: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida (Compuesto 41)



Paso 1: Síntesis de *N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida



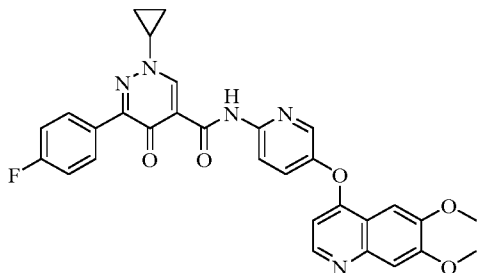
6-(4-fluorofenil)-2-isopropil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico (50,0 mg, 0,181 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (70,0 mg, 0,543 mmol, 3,0 eq) se disolvieron en DMF (1,0 mL). HATU (103,0 mg, 0,272 mmol, 1,5 eq) se añadió a 0°C bajo protección de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 0,5 hora. Se añadió 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-amina (54,0 mg, 0,181 mmol, 1,0 eq). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió acetato de etilo (30,0 mL) al licor de reacción, y la mezcla fue lavada sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (2,0 mL), una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2,0 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2,0 mL). La fase orgánica se secó y concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 100 : 1-30 : 1) para obtener un producto (75,0 mg, rendimiento: 74,6%).

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,75 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,51-8,49 (d, 1H), 8,45-8,42 (m, 2H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 6,59-6,57 (d, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 3,96-3,95 (d, 6H), 1,53-1,50 (d, 6H).

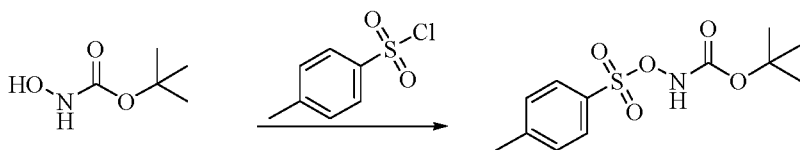
Fórmula molecular: C₃₀H₂₆FN₅O₅, peso molecular: 555,57 LC-MS (Pos, *m/z*)=556,28 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: Síntesis de 2-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,5-

dihidropiridazina-4-carboxamida (Compuesto 42).

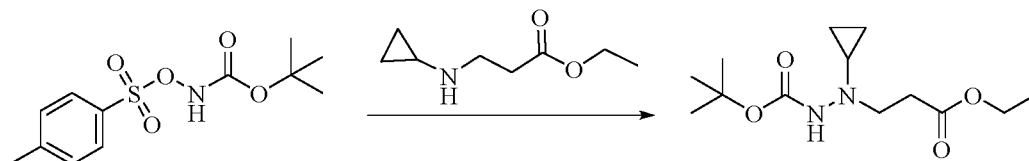


Paso 1: La síntesis de tosiloxicarbonato de tert-butilo



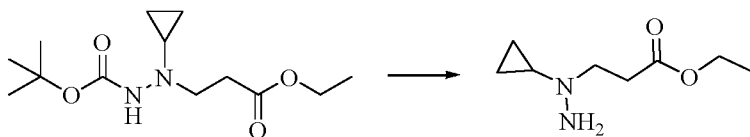
- 5 Se disolvió hidroxycarbonato de tert-butilo (230,0 g, 1,72 mol, 1,0 eq.) en éter metílico tert-butilo (1,15 L). Se agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (329,3 g, 1,72 mol, 1,0 eq.). Bajo agitación en un baño de hielo, se agregó trietilamina (182,7 g, 1,80 mol, 1,05 eq) goteando lentamente. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se suspendió en n-hexano (200 mL) y se filtró. La torta del filtro se secó para obtener un
- 10 producto (411,0 g, rendimiento: 83,1%).

Paso 2: Síntesis de tert-butilo 2-ciclopropil-2-(3-etoxi-3-oxopropil)hidrazina-1-carboxilato



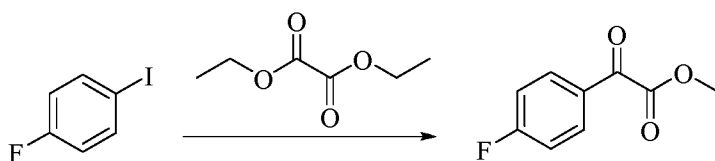
- 15 Se disolvió etil 3-(ciclopropilamino)propanoato (156,5 g, 0,99 mol, 1,2 eq.) en DCM (700 mL). La mezcla se enfrió a -5°C en un baño de hielo-sal. Se añadió N-metilmorfolina (100,7 g, 0,99 mol, 1,2 eq.) y se añadió el tosiloxicarbonato de tert-butilo (240 g, 0,83 mol, 1,0 eq.) en una sola adición. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. Se agregaron 500 mL de agua, y la mezcla se sometió a la separación de líquidos. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20 : 1-15 : 1) para obtener un producto (71,30 g, rendimiento: 31,5%).

20 Paso 3: Síntesis de etil 3-(1-ciclopropilhidrazina)propionato



- 25 Se disolvió tert-butilo 2-ciclopropil-2-(3-etoxi-3-oxopropil)hidrazina-1-carboxilato (71,30 g, 0,26 mol, 1,0 eq.) en DCM (136,0 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (91,0 mL) gota a gota con enfriamiento en un baño de hielo. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El sistema fue concentrado bajo presión reducida para producir un producto (88,1 g, producto crudo).

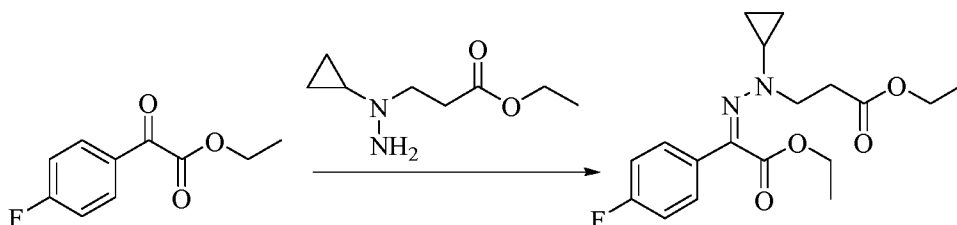
Paso 4: Síntesis de etil 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato



- 30 Para-fluoro-iodobenceno (400,0 g, 1,8 mol, 1,0 eq) se añadió a 2-metiltetrahydrofurano (2 L), y se añadió gota a gota cloruro de magnesio isopropílico (2 mol/L, 990,0 mL) bajo un baño de hielo-sal. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción anterior se añadió gota a gota a una solución de oxalato de dietilo (289,7 g, 1,98 mol, 1,1 eq) en

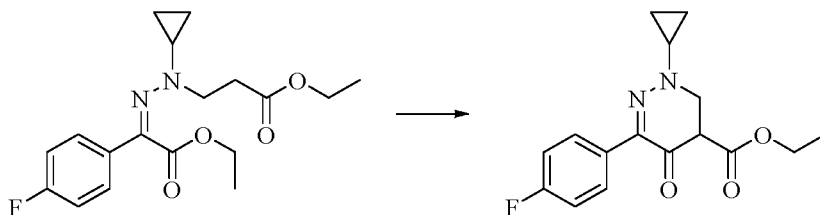
2-metiltetrahydrofurano (2,0 L). La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de ácido cítrico y se controló hasta alcanzar un valor de pH de 5-6. Se añadió acetato de etilo (2,0 L), y la mezcla se sometió a una separación líquida. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 120 : 1-40 : 1) para obtener un producto (282,4 g, rendimiento: 80%).

Paso 5: Síntesis de etil 3-(1-ciclopropil-2-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilideno)hidrazinil)propionato



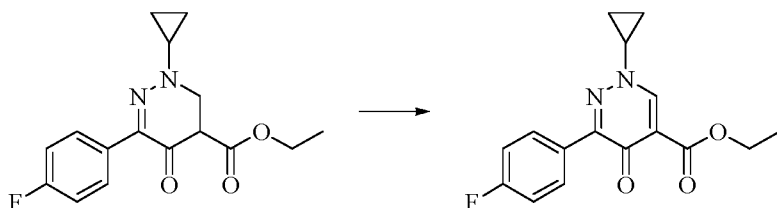
Se añadieron etil 3-(1-ciclopropilhidrazina)propionato (88,1 g, 0,26 mol, 1,0 eq) y etil 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato (61,4 g, 0,31 mol, 1,19 eq) a etanol (105,0 mL). La mezcla se dejó reaccionar a 80°C durante 15 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 40 : 1-15 : 1) para producir un producto (5,76 g, rendimiento en dos pasos: 6,3%).

Paso 6: Síntesis de etil 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazina-4-carboxilato



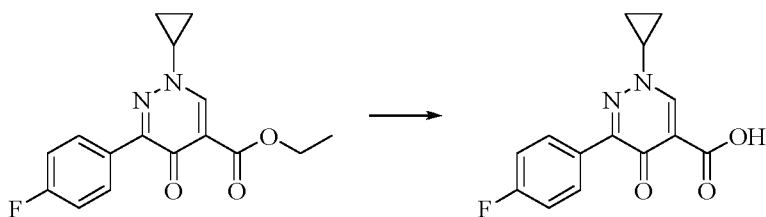
Se añadió etil 3-(1-ciclopropil-2-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilideno)hidrazinil)propionato (5,76 g, 0,01 mol, 1,0 eq) a 2-metiltetrahydrofurano (33,0 mL). Se añadió potasio terbutóxido (4,6 g, 0,04 mol, 2,5 eq) en lotes bajo un baño de hielo. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El licor de reacción se añadió a una solución acuosa de ácido cítrico (10%), y se controló hasta alcanzar un valor de pH de 5-6. Se agregaron 70 mL de acetato de etilo, y la mezcla se sometió a la separación líquida. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo : acetato de etilo = 40 : 1-10 : 1) para obtener un producto (2,81 g, rendimiento: 56,2%).

Paso 7: Síntesis de 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxilato de etilo



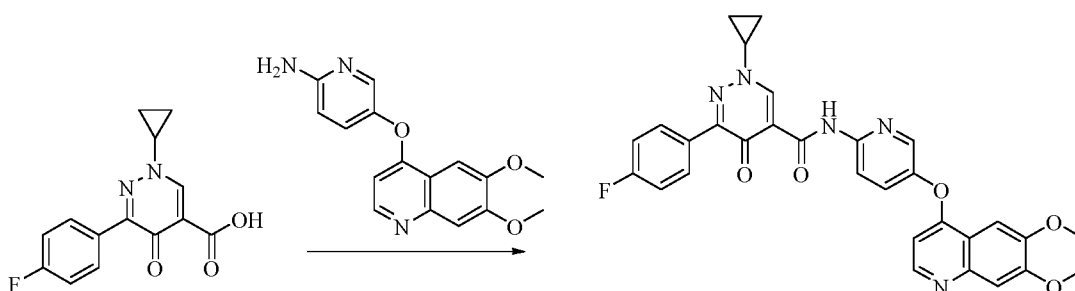
Se añadieron etil 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazina-4-carboxilato (2,81 g, 9,23 mmol, 1,0 eq) y cloruro cúprico monohidratado (6,28 g, 36,9 mmol, 4,0 eq) a acetonitrilo (18 mL). La mezcla se dejó reaccionar a 80°C durante 2 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 60 : 1-30 : 1) para obtener un producto (1,5 g, rendimiento: 53,7%).

Paso 8: Síntesis de ácido 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico



Se agregó etil 2-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxilato (1,5 g, 4,96 mmol, 1,0 eq) a metanol (22 mL) y agua (12 mL), y se añadió hidróxido de litio monohidratado (624,3 mg, 14,8 mmol, 3,0 eq). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. La fase acuosa se ajustó con HCl 2 mol/L a un valor de pH de 4. Se precipitó un sólido blanco. La mezcla se agitó durante 0,5 horas y se filtró por succión. La torta del filtro se secó para obtener un producto (1,3 g, rendimiento: 95,5%).

Paso 9: Síntesis de 2-ciclopropil-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida

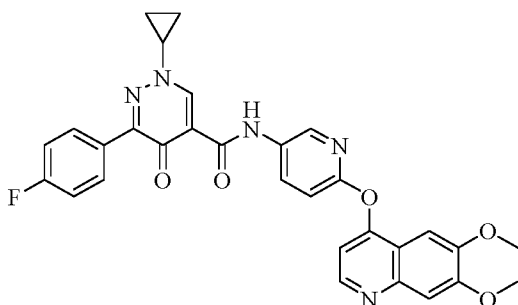


Se disolvió 2-ciclopropil-6-para-fluorofenil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico (250,0 mg, 0,91 mmol, 1,0 eq.) en DMF (5 mL), y se añadieron DIPEA (353,2 mg, 2,73 mmol, 3,0 eq.) y HATU (519,5 mg, 1,36 mmol, 1,5 eq.) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridina-2-amina (298,1 mg, 1,0 mmol, 1,1 eq.) se añadió. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 13 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 60 : 1-30 : 1) para obtener un producto (220,0 mg, rendimiento: 43,6%).

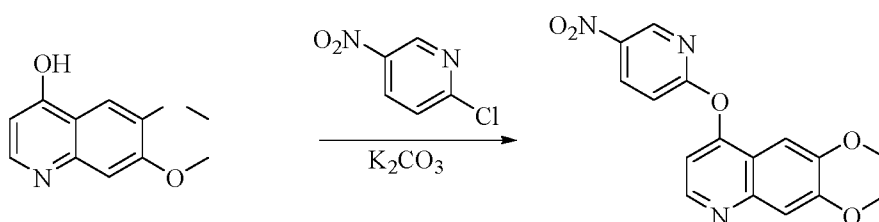
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 12,68 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,53-8,55 (m, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,22-8,25 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,15-7,20 (s, 2H), 6,49-6,50 (m, 1H), 4,08 (m, 6H), 3,84-3,88 (m, 1H), 1,37-1,39 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₃₀H₂₄FN₅O₅, peso molecular: 553,55 LC-MS (Pos, m/z)=554,45[M+H]⁺.

Ejemplo 21: Síntesis de 2-ciclopropil-N-(6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-il)-6-para-fluorofenil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida (Compuesto 43).

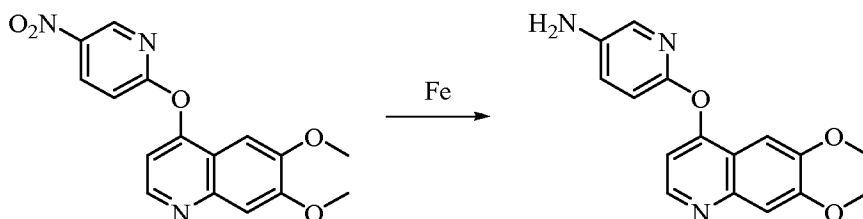


Paso 1: Síntesis de 6,7-dimetoxi-4-((5-nitropiridin-2-il)oxi)quinoleína



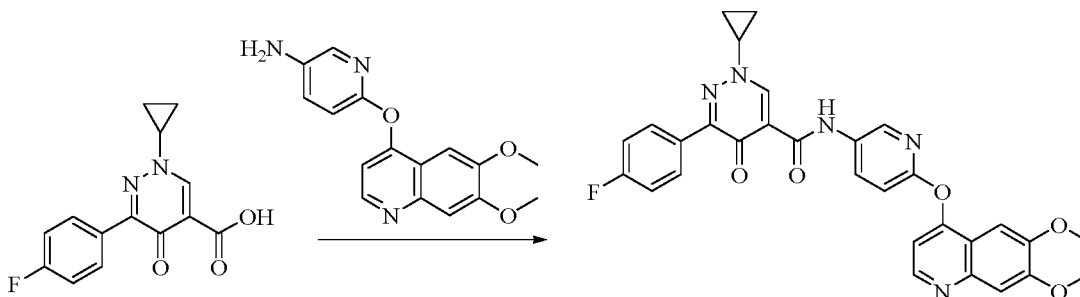
Se añadieron 6,7-dimetoxiquinolin-4-ol (5,00 g, 24,36 mmol, 1,0 eq.), 2-cloro-5-nitropiridina (3,86 g, 24,36 mmol, 1,0 eq) y carbonato de potasio (6,73 g, 48,73 mmol, 2,0 eq) a DMF (50 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 40°C con agitación bajo la protección del nitrógeno durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y el residuo del filtro se eluyó con diclorometano y metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron diclorometano (20 mL) y metanol (20 mL) para disolver el sólido. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró por succión y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 80 : 1-30 : 1) para obtener un producto (0,60 g, rendimiento: 7,52%).

Paso 2: Síntesis de 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-amina



Se añadieron (366,0 mg, 1,12 mmol, 1,0 eq.) de 6,7-dimetoxi-4-((6-nitropiridin-3-il)oxi)quinolina, (374,7 mg, 6,71 mmol, 6,0 eq.) de polvo de hierro reducido y (717,8 mg, 13,42 mmol, 12,0 eq.) de NH_4Cl a una mezcla de solventes de etanol (10 mL) y agua (5 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 80°C bajo agitación durante 4 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió Celite a la solución, y la mezcla se filtró en caliente, y el residuo del filtro se eluyó con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida. La fase acuosa residual se extrajo con diclorometano (5 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron por succión. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (188,0 mg, rendimiento: 56,6%).

Paso 3: Síntesis de 2-ciclopropil-N-(6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-3-il)-6-para-fluorofenil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida

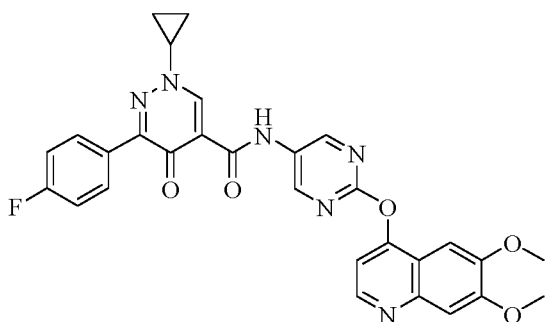


Se disolvió ácido 2-ciclopropil-6-para-fluorofenil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico (250 mg, 0,91 mmol, 1,0 eq.) en DMF (2 mL). Se agregó DIPEA (353,4 mg, 2,73 mmol, 3,0 eq.) y HATU (519,9 mg, 1,37 mmol, 1,5 eq.), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridina-3-amina (271,0 mg, 0,91 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Después de que la detección mediante TLC mostrara la finalización de la reacción, el solvente fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. Se añadieron 10 mL de diclorometano para disolver el sólido. La mezcla fue lavada sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL) y salmuera saturada (5 mL $\times$ 3). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró por succión. El filtrado se añadió a metanol (5 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta que comenzó a precipitarse un sólido. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con éter metílico terc-butílico y se secó para producir un producto (292,7 mg, rendimiento: 58,0%).

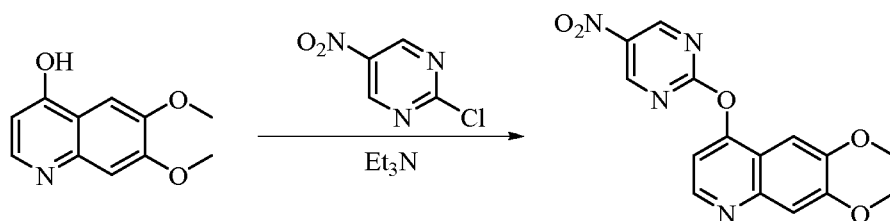
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12,29 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,66-8,63 (m, 2H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,16-8,12 (m, 2H), 7,48-7,46 (d, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 6,85-6,83 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,89-3,86 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5$, peso molecular: 553,55 LC-MS (Pos, m/z)= 553,84 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22: Síntesis de 2-ciclopropil-N-(2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-5-il)-6-para-fluorofenil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida (Compuesto 44)

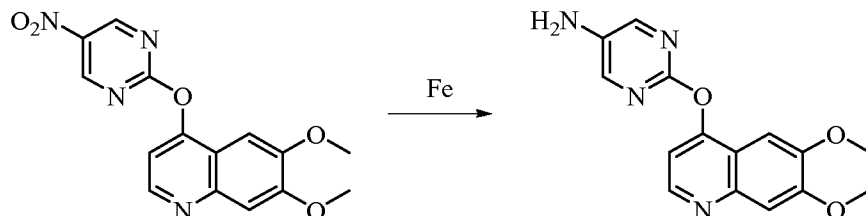


Paso 1: Síntesis de 6,7-dimetoxi-4-((5-nitropirimidin-2-il)oxi)quinolina



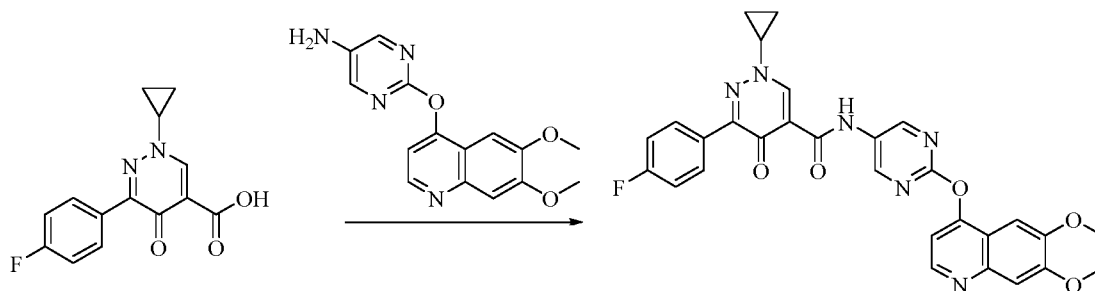
Se agregaron 6,7-dimetoxiquinolin-4-ol (3,86 g, 18,81 mmol, 1,0 eq.), 2-cloro-5-nitropirimidina (3,00 g, 18,81 mmol, 1,0 eq.) y trietilamina (2,28 g, 22,57 mmol, 1,2 eq.) a DMF (60 mL). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente bajo agitación y protección de nitrógeno durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL). El solvente fue removido por evaporación bajo presión reducida. Se añadió salmuera saturada (30 mL). La mezcla fue extraída con diclorometano (20 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron por succión. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 150 : 1-120 : 1) para obtener un producto (1,70 g, rendimiento: 27,5%).

Paso 2: Síntesis de 6-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidina-5-amina



Se añadieron 6,7-dimetoxi-4-((5-nitropirimidina-2-il)oxi)quinolina (1,70 g, 5,18 mmol, 1,0 eq.), polvo de hierro reducido (1,74 g, 31,07 mmol, 6,0 eq.) y NH_4Cl (3,32 g, 62,14 mmol, 12,0 eq.) a una mezcla de solventes de etanol (30 mL) y agua (15 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 80°C bajo agitación durante 2 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró en caliente y la torta del filtro se eluyó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida. La fase acuosa residual se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron por succión. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto (0,93 g, rendimiento: 60,2%).

Paso 3: Síntesis de 2-ciclopropil-N-(2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-5-il)-6-para-fluorofenil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida



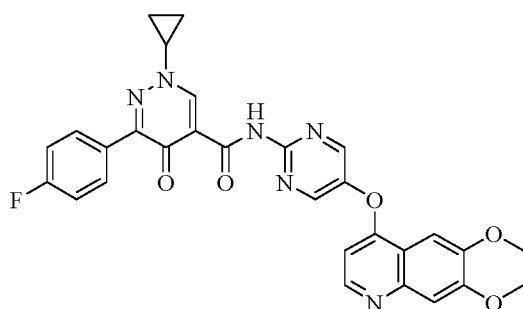
Ácido 2-ciclopropil-6-para-fluorofenil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico (250 mg, 0,91 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DMF (2 mL). Se agregó DIPEA (353,4 mg, 2,73 mmol, 3,0 eq.) y HATU (519,9 mg, 1,37 mmol, 1,5 eq.), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidina-5-amina (271,9 mg, 0,91 mmol, 1,0 eq.).

La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El solvente fue removido por evaporación bajo presión reducida. Dichloromethane (10 mL) was added to dissolve the residue. La mezcla fue lavada sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL), una solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL) y salmuera saturada (5 mL $\times$ 3). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró por succión. El filtrado se añadió a metanol (5 mL), y la mezcla se concentró bajo presión reducida hasta que comenzó a precipitarse un sólido. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con éter metílico terc-butílico y se secó para producir un producto (372,9 mg, rendimiento: 73,8%).

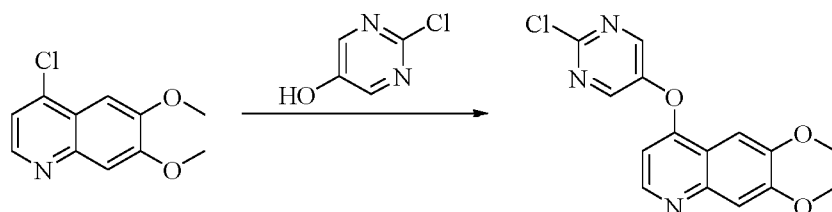
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12,36 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 9,03 (s, 1H), 8,75-8,74 (d, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,15-7,13 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,89-3,85 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H).

Fórmula molecular: $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_5$, peso molecular: 554,54 LC-MS (Pos, m/z)= 554,65[M+H] $^+$.

Ejemplo 23: Síntesis de 2-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida (Compuesto 45)

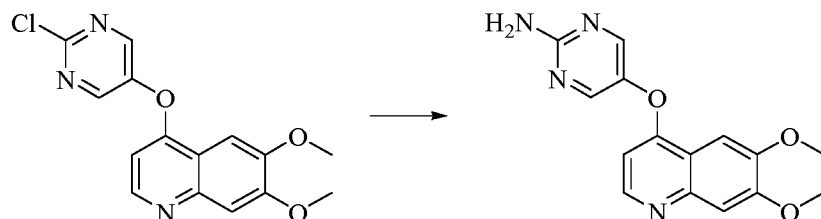


Paso 1: Síntesis de 4-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)-6,7-dimetoxiquinolina



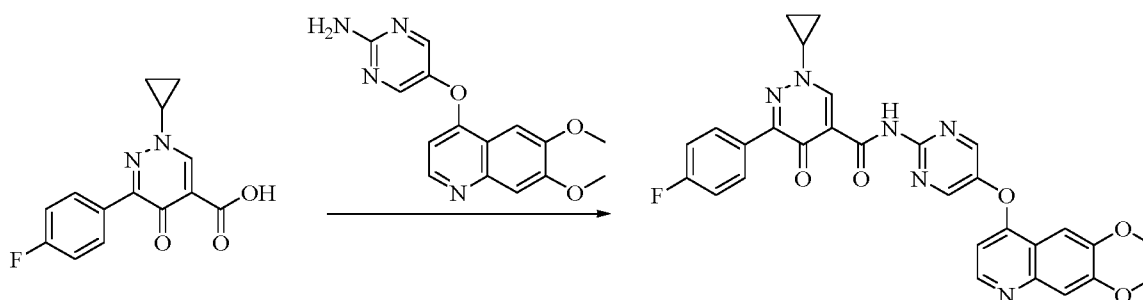
Se añadió 2-cloropiridina-5-ol (50,0 g, 0,38 mol, 1,0 eq) a xileno (300 mL), y se añadió 4-cloro-6,7-dimetoxiquinolina (85,6 g, 0,38 mol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 140°C bajo reflujo durante 15 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El pastel de filtración se secó para producir un producto (24,6 g, producto crudo).

Paso 2: Síntesis de 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidina-2-amina



Se añadió 4-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)-6,7-dimetoxiquinolina (24,6 g, producto crudo) a amoníaco acuoso (200 mL), y la mezcla se reaccionó a 90°C en un tubo sellado durante 15 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para producir un producto (18,3 g, rendimiento en dos pasos: 16,1%).

Paso 3: Síntesis de 2-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxamida

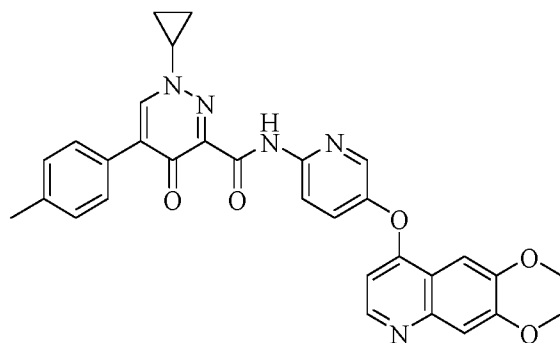


Se disolvió 2-ciclopropil-6-para-fluorofenil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-4-carboxílico (250,0 mg, 0,91 mmol, 1,0 eq.) en piridina (7 mL). Se agregó 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)pirimidin-2-amina (272,0 mg, 0,91 mmol, 1,0 eq.) y se agregó gota a gota cloruro de fosforilo (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El solvente fue removido por evaporación bajo presión reducida. Se añadieron 50 mL de diclorometano (DCM) y 100 mL de agua, y la mezcla se sometió a separación líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM : MeOH = 60 : 1-30 : 1) para obtener un producto (155,0 mg, rendimiento: 30,6%).

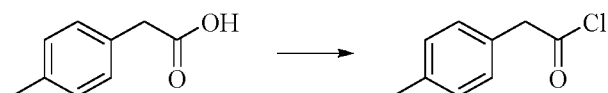
¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 13,00 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,56-8,58 (d, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,16-7,20 (t, 2H), 6,49-6,51 (d, 1H), 4,08-4,09 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 1,39-1,41 (m, 2H), 1,24-1,27 (m, 2H).

Fórmula molecular: C₂₉H₂₃FN₆O₅, peso molecular: 554,54 LC-MS (Pos, *m/z*)=554,79[M+H]⁺.

Ejemplo 24: Síntesis de 1-ciclopropil-*N*-(5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-5-*p*-tolil-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (Compuesto 46)

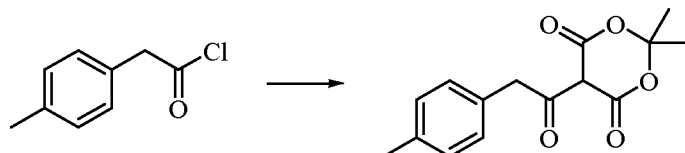


Paso 1: Síntesis de cloruro de para-metilbenciloacetilo



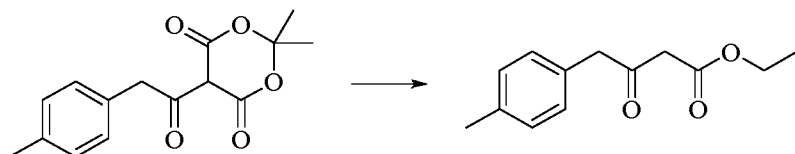
Se añadieron ácido para-metilbencenoacético (50,0 g, 0,33 mol) y cloruro de tionilo (78,52 g, 0,66 mol) a diclorometano (100 mL). La mezcla se calentó a 45°C y se dejó reaccionar a reflujo durante 6 horas. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir un producto (55,6 g, producto crudo).

Paso 2: Síntesis de 2,2-dimetil-5-(2-(*p*-tolil)acetil)-1,3-dioxano-4,6-diona



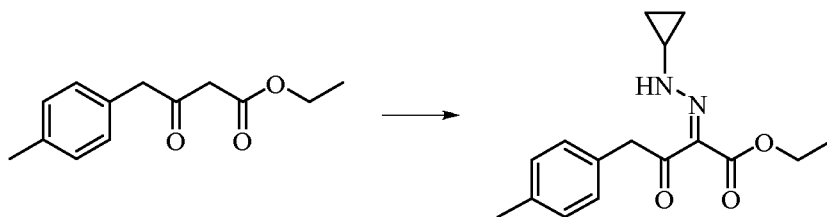
Una solución de cloruro de para-metilbenciloacetilo (55,4 g, producto crudo) en diclorometano (100 mL) se agregó goteando a una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (47,6 g, 0,33 mol) y trietilamina (66,8 g, 0,66 mol) en diclorometano (100 mL). Durante la adición goteante, el sistema de reacción se mantuvo en un baño de hielo a una temperatura de 0-5°C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El sistema de reacción fue lavado sucesivamente con una solución saturada de NH₄Cl acuosa, agua y salmuera saturada, seco sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado bajo presión reducida para producir un producto (101,0 g, producto crudo).

Paso 3: Síntesis de etil 3-oxo-4-(para-tolil)butanoato



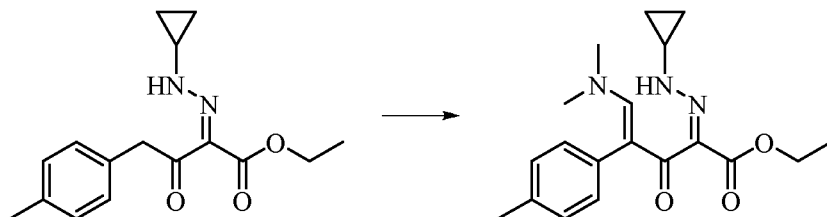
Se añadió 2,2-dimetil-5-(2-(p-tolil)acetil)-1,3-dioxano-4,6-diona (101,0 g, producto crudo) a etanol (200 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 40: 1-20: Para producir un producto (11,5 g, rendimiento en tres pasos: 15,8%).

Paso 4: Síntesis de etil 2-(2-ciclopropilhidrazono)-3-oxo-4-(p-tolil)butanoato



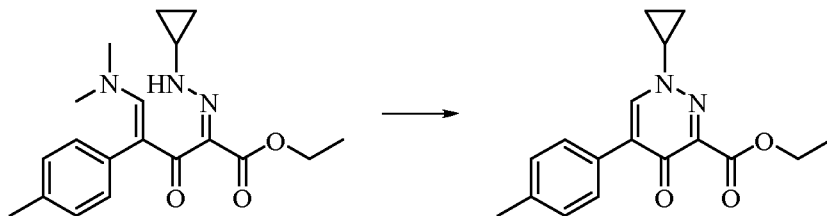
Se añadieron 1-ciclopropil-1-nitrosourea (3,36 g, 26,0 mmol) y etil 3-oxo-4-(para-tolil)butanoato (4,8 g, 22,0 mmol) a diclorometano (30 mL), y la mezcla se enfrió a 0°C bajo un baño de hielo. Se agregó carbonato de potasio (9,12 g, 66,0 mmol), y la mezcla se calentó lentamente de 0°C a temperatura ambiente y reaccionó durante la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE : EA = 40-10 : 1) para obtener un producto (460,0 mg, rendimiento: 7,3%).

Paso 5: Síntesis de etil 2-(2-ciclopropilhidrazono)-5-(dimetilamino)-3-oxo-4-(p-tolil)pent-4-enoato



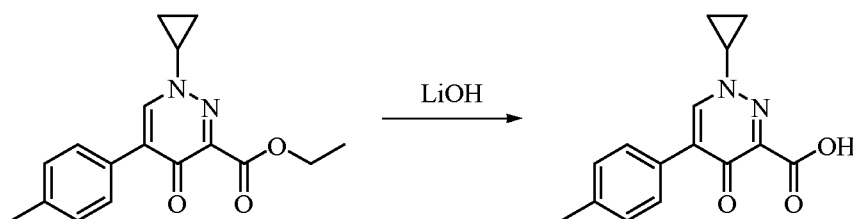
Se añadieron etil 2-(2-ciclopropilhidrazono)-3-oxo-4-(p-tolil)butanoato (460,0 mg, 1,6 mmol) y DMF-DMA (285,9 mg, 2,4 mmol) a tolueno (3 mL). La mezcla se calentó a 110°C y se dejó reaccionar bajo reflujo durante toda la noche. La TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir un producto (549,5 mg, producto crudo).

Paso 6: Síntesis de etil 1-ciclopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato



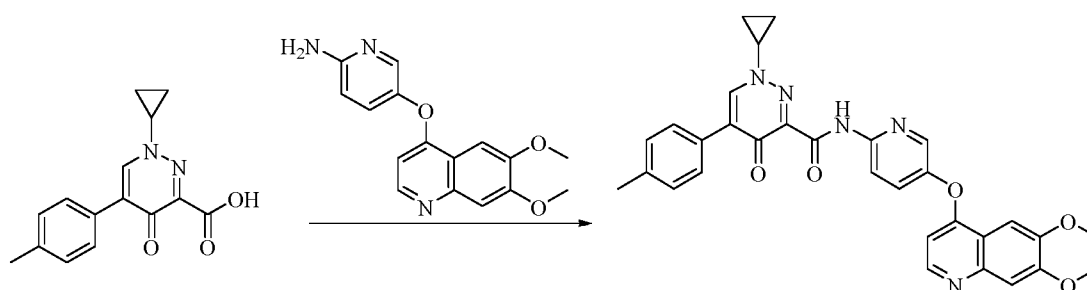
Se añadió etil 2-(2-ciclopropilhidrazono)-5-(dimetilamino)-3-oxo-4-(p-tolil)pent-4-enoato (549,1 mg, 1,6 mmol) a etanol (6 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua y acetato de etilo, y la mezcla se sometió a una separación líquida. La fase orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir un producto (450,0 mg, rendimiento en dos pasos: 94,3%).

Paso 7: Síntesis del ácido 1-ciclopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico



Se disolvió etil 1-ciclopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridazina-3-carboxilato (450,0 mg, 1,51 mmol, 1,0 eq.) en metanol (6 mL). Se añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (284,8 mg, 6,79 mmol, 4,5 eq.) en agua (3 mL). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y extraída con acetato de etilo (3 mL). La fase acuosa fue agitada y ajustada con HCl concentrado hasta alcanzar un pH de 3-4. Se precipitó un sólido blanco. La mezcla sólido-líquido fue extraída con diclorometano (3 mL × 2). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio anhidro, filtradas por succión y concentradas bajo presión reducida para producir un producto (300,0 mg, rendimiento: 73,6%).

Paso 8: Síntesis de 1-ciclopropil-N-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida



El ácido 1-ciclopropil-4-oxo-5-p-tolil-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (300 mg, 1,11 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DMF (4 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C. Se añadieron sucesivamente DIPEA (430,3 mg, 3,33 mmol, 3,0 eq.) y HATU (633,1 mg, 1,66 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 10 minutos. 5-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)piridina-2-amina (363,0 mg, 1,22 mmol, 1,1 eq.) se añadió. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar bajo agitación durante toda la noche. La detección por TLC mostró la finalización de la reacción. El solvente fue removido por evaporación bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (10 mL) para disolver el sólido. La mezcla fue lavada sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL), agua destilada (5 mL × 4) y salmuera saturada (5 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada por succión y concentrada bajo presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (DCM : MeOH = 15 : 1) para obtener un producto (334,9 mg, rendimiento: 54,9%).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 13,22 (s, 1H), 8,58-8,54 (t, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, 2H), 7,61-7,58 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,32-7,28 (t, 2H), 6,52-6,51 (d, 1H), 4,08 (s, 6H), 3,92 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,45 (s, 2H), 1,28-1,26 (d, 2H).

Fórmula molecular: C₃₁H₂₇N₅O₅, peso molecular: 549,59 LC-MS (Pos, *m/z*)= 549,90[M+H]⁺.

Ensayo 1: Evaluación de la estabilidad de los compuestos de la presente invención en microsomas hepáticos de ratones y perros

Sustancias de prueba: los compuestos de la presente invención, cuyas estructuras y preparaciones se describieron anteriormente.

Composición del sistema de incubación:

Sustancia a añadir	Concentración inicial	Proporción (%)	Concentración final
Tampón fosfato	100 mM	50	50 mM
MgCl ₂	20 mM	5	1 mM
Microsomas hepáticos	20 mg de proteína/mL	2,5	0,5 mg de proteína/mL.
Agua a ser suplementada	-	22,5	-
Compuesto	10 µM	10	1 µM
β-NADPH	10 mM	10	1 mM

Preparación de las sustancias de prueba:

Se pesó una cantidad adecuada del compuesto con precisión y se disolvió en DMSO para preparar una solución madre de 5,0 mM. La solución madre de 5,0 mM se diluyó a 1,0 mM con DMSO, y finalmente se diluyó con agua a una solución de trabajo de sustancia de prueba de 10 µM para su uso (el contenido de DMSO en el sistema de reacción fue del 0,1%).

Pasos del ensayo:

- 5 (1) Se extrajeron los microsomas hepáticos (20 mg de proteína/mL) del refrigerador a -80°C, se preincubaron a 37°C con un baño de agua y vibrador de temperatura constante durante 3 minutos, y se fundieron para su uso.
- (2) Se preparó una solución mixta del sistema de incubación (excluyendo los compuestos y β-NADPH) de acuerdo con la "composición del sistema de incubación" mencionada anteriormente para el ensayo, y se preincubó a 37°C con un baño de agua y vibrador de temperatura constante durante 2 minutos.
- 10 (3) Grupo de control (excluyendo β-NADPH): Se añadieron 30 µL de agua y 30 µL de la solución de trabajo del compuesto (10 µM) a 240 µL de la solución mixta del sistema de incubación del paso (2), y se agitaron durante 30 segundos para mezclar bien. El volumen total de reacción fue de 300 µL. Se preparó una muestra duplicada. La muestra se incubó a 37°C con un baño de agua y vibrador de temperatura constante. Se inició el cronometraje y se establecieron los puntos de muestreo en 0 minutos y 60 minutos.
- 15 (4) Grupo de muestra: Se añadieron 70 µL de solución de β-NADPH (10 mM) y 70 µL de la solución de trabajo del compuesto (10 µM) a 560 µL de la solución mixta del paso (2). El volumen total de reacción fue de 700 µL. La mezcla resultante se agitó con un vórtice durante 30 segundos para mezclar bien. Se preparó una muestra duplicada. La muestra se incubó a 37°C con un baño de agua y vibrador de temperatura constante. El seguimiento del tiempo comenzó y los puntos de muestreo se establecieron en 0 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 20 minutos, 30 minutos y 60 minutos después del seguimiento del tiempo.
- 20 (5) Después de agitar con un vórtice durante 3 minutos, la muestra se centrifugó a 4000 rpm durante 10 minutos.
- (6) Se tomó 50 µL del sobrenadante y se agregaron 150 µL de agua. La mezcla resultante se agitó con un vórtice para mezclar bien y se analizó por LC/MS/MS.

Análisis de datos:

- 25 El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) y la tasa de depuración (CI) se calcularon utilizando la siguiente fórmula cinética de primer orden:

$$C_t = C_0 * e^{-kt}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / k = 0,693 / k$$

$$CL_{int} = V_d * k$$

- 30 $V_d = 1 / \text{contenido de proteína en el microsoma hepático}$

Nota: k fue la pendiente del logaritmo de la cantidad restante del compuesto versus el tiempo, y V_d fue el volumen aparente de distribución.

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Prueba de estabilidad de los compuestos de la presente invención en el microsoma hepático de ratones y perros

Número de Compuesto	Ratón		Perro	
	CL _{int} (mL/min/mg)	$t_{1/2}$ (min)	CL _{int} (mL/min/mg)	$t_{1/2}$ (min)
Compuesto 1	0,0182	76,2	0,1102	12,6
Compuesto 14	0,0074	187	0,0090	154
Compuesto 15	0,0036	385	0,0062	224
Compuesto 16	0,0142	97,6	0,0028	495
Compuesto 20	0,0042	330	0,0038	365
Compuesto 29	0,0072	193	0,0106	131
Compuesto 30	0,0260	53,3	0,0246	56,3
Compuesto 31	0,0016	866	→0	→∞
Compuesto 32	0,0056	248	0,0066	210
Compuesto 33	0,0084	165	→0	→∞
Compuesto 34	0,0050	277	0,0028	495
Compuesto 36	0,0046	301	0,0120	116
Compuesto 37	0,0026	533	0,0082	169
Compuesto 39.	0,004	3465	→0	→∞

Compuesto 40	0,0026	533	→0	→∞
Compuesto 42	→0	→∞	→0	→∞
Compuesto 43	0,0022	630	0,0096	144
Compuesto 44	0,0108	128	0,0062	224
Compuesto 45	0,0070	198	0,0024	578
Compuesto 46	→0	→∞	0,1112	12,5

Conclusiones del análisis: Se puede observar a partir de los resultados de la prueba en la Tabla 1 que los compuestos de la presente invención tienen una tasa de depuración más baja y un mayor tiempo de vida media, lo que indica que tienen una buena estabilidad en el microsoma hepático y una excelente estabilidad metabólica.

Ensayo 2: Evaluación de PK en ratas para los compuestos de la presente invención

5 Administración animal y recolección de muestras:

Los compuestos de prueba 14, 15, 16, 20, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 47 y 48 se disolvieron en 5% de DMSO + 20% (30% solutol) + 75% de solución salina para preparar las soluciones de compuestos. Cada una de las soluciones de compuestos se administró por vía intragástrica a ratas SD a una dosis de 5,0 mg/kg. Los momentos de recolección de sangre fueron: 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 24 horas, 30 horas y 48 horas.

10 Los compuestos de prueba 38, 39, 40 y 41 se disolvieron en 5% de NMP + 5% de Tween-80 + 90% de solución salina. Cada una de las soluciones de compuestos se administró por vía intragástrica a ratas SD a una dosis de 5,0 mg/kg. Los momentos de recolección de sangre fueron: 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 24 horas, 30 horas y 48 horas.

15 Los compuestos de prueba 14, 15, 16, 20, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 47 y 48 se disolvieron en una solución compuesta por 5% de DMSO + 20% (30% solutol) + 75% de solución salina para preparar las soluciones de compuestos. Cada una de las soluciones de compuestos se administró mediante inyección intravenosa de bolo a ratas SD a una dosis de 1 mg/kg. Los momentos de recolección de sangre fueron: 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 24 horas y 48 horas.

20 Los compuestos de prueba 38, 39, 40 y 41 se disolvieron en 5% de NMP + 5% de Tween-80 + 90% de solución salina. Cada una de las soluciones de compuestos se administró mediante inyección intravenosa de bolo a ratas SD a una dosis de 1 mg/kg. Los momentos de recolección de sangre fueron: 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 24 horas y 48 horas.

25 El animal fue sujetado. La cola fue calentada en un baño de agua durante 10 minutos antes de cada punto de tiempo. Se recogieron aproximadamente 100 µL de sangre a través de la vena de la cola. La sangre fue recogida y colocada en un tubo de anticoagulante que contenía EDTA-K₂. La muestra de sangre fue centrifugada a 8000 rpm durante 6 minutos a 4°C para obtener una muestra de plasma. El plasma fue preparado dentro de los 30 minutos posteriores a la recogida de sangre. El plasma fue almacenado en un refrigerador a -80°C antes de ser analizado.

Método de análisis de muestra:

30 La muestra a ser analizada fue sacada del refrigerador a -80°C, derretida naturalmente a temperatura ambiente y vortexada durante 5 minutos. Se pipeteó con precisión 20 µL de muestra de plasma en un tubo de centrifugación de 1,5 mL. Se agregaron 200 µL de una solución de trabajo de estándar interno (una solución de tolbutamida en metanol) con una concentración de 100 ng/mL y se mezcló bien. La mezcla fue vortexada durante 5 minutos y centrifugada a 12000 rpm durante 5 minutos. Se pipeteó con precisión 50 µL del sobrenadante en una placa de 96 pocillos prellenada con 150 µL/pocillo de agua. La placa fue vortexada durante 5 minutos y mezclada bien, y luego se realizó la determinación y análisis por LC-MS/MS.

Método de procesamiento de datos:

40 La concentración de la sustancia de prueba fue obtenida utilizando Analyst 1.6.3 de la compañía AB. Parámetros como la media, desviación estándar y coeficiente de variación fueron calculados con Microsoft Excel (los datos directos de Analyst 1.6.3 no fueron calculados), y los parámetros de PK fueron calculados utilizando el software NCA Pharsight Phoenix 6.1 (T_{max} fue la mediana).

Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los compuestos en ratas SD (IV: 1 mg/kg, PO: 5 mg/kg, n = 3).

Compuesto	t _{z1/2} iv/po (h)	V _{z, obs} iv (L/kg)	Cl _{obs} iv (L/h/kg)	T _{max} po (h)	AUC _{last} iv/po (h*ng/mL)	F%
Compuesto 14	6,30/12,1	0,25	0,027	2,00	34938/110489	63,2
Compuesto 15	18,5/20,5	1,23	0,047	8,00	18138/67446	78,9
Compuesto 16	4,13/5,67	0,12	0,021	1,00	48583/86432	35,6

Compuesto 20	3,10/5,40	0,18	0,040	6,00	29133/77887	53,3
Compuesto 29	13,7/12,2	0,42	0,036	4,00	78615/245712	59,1
Compuesto 30	8,68/13,4	0,30	0,024	6,00	41396/151916	78,7
Compuesto 31	32,6/19,2	0,14	0,0030	4,00	223649/310000	27,7
Compuesto 32	3,74/5,04	0,23	0,045	4,00	23934/90462	75,4
Compuesto 33	5,47/4,73	0,146	0,018	2,00	55725/88756	31,7
Compuesto 34	7,46/8,31	0,15	0,013	4,00	80953/320929	80,4
Compuesto 36	11,6/12,7	0,095	0,0058	4,00	167027/462555	57,5
Compuesto 37	5,98/7,73	0,12	0,014	4,00	69744/272532	78,7
Compuesto 38	15,2/12,1	3,32	0,15	4,00	5995/25534	81,6
Compuesto 39	5,89/5,67	1,21	0,15	2,00	6915/32420	90,2
Compuesto 40	9,18/8,68	1,84	0,14	4,00	7274/22966	63,4
Compuesto 41	14,1/13,7	6,81	0,35	4,00	2753/14406	103

Nota:

$t_{z1/2}$: vida media de eliminación terminal,

Cl_{obs} : tasa de aclaramiento observada,

$V_{z,obs}$: volumen de distribución aparente,

5 T_{max} : tiempo hasta la concentración plasmática máxima,

AUC_{last} : área bajo la curva de concentración-tiempo desde 0 hasta 48 horas, F%: biodisponibilidad absoluta.

Se puede observar a partir de los resultados de la prueba en la Tabla 2 que los compuestos de la presente invención tienen buenas propiedades farmacocinéticas y una buena capacidad de formación de fármacos.

Ensayo 3: Prueba de actividad enzimática de los compuestos de la presente invención

10 Sustancias de prueba: los compuestos de la presente invención, cuyas estructuras y preparaciones se describieron anteriormente.

Método de prueba:

(1) Preparación de la solución madre del compuesto

15 El compuesto se disolvió en DMSO al 100% para preparar una solución madre con una concentración máxima de 500 μ M.

(2) Preparación de la solución de trabajo del compuesto

La solución madre del compuesto se diluyó a concentraciones finales de 500, 150, 50, 15, 5, 1,5, 0,5, 0,15 y 0,05 μ M para convertirse en las soluciones de trabajo del compuesto (50 $\times$).

(3) Preparación de diferentes soluciones de reacción enzimática

20 a) Axl (h)

La enzima Axl (h) se disolvió en 8 mM de MOPS (pH 7,0), 0,2 mM de EDTA y 250 μ M de KKS RGDYMTMQIG para preparar una solución enzimática con una concentración final de 1,7 nM. La reacción enzimática se activó utilizando 10 mM de acetato de magnesio y 10 μ M de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ para formar una solución mixta de Mg/ATP.

b) Mer (h)

25 La enzima Mer (h) se disolvió en 8 mM de MOPS (pH 7,0), 0,2 mM de EDTA, 30 mM de NaCl y 250 μ M de GGMEIYFEFMGGKKK para preparar una solución enzimática con una concentración final de 3,1 nM. La reacción enzimática se activó utilizando 10 mM de acetato de magnesio y 10 μ M de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ para formar una solución mixta de Mg/ATP.

c) Tyro-3 (h)

30 La enzima Tyro3 (h) se disolvió en 8 mM de MOPS (pH 7,0), 0,2 mM de EDTA, 1 mM de MnCl_2 y 250 μ M de KVEKIGEGTYGVVYK para preparar una solución enzimática con una concentración final de 38 nM. La reacción enzimática se activó utilizando 10 mM de acetato de magnesio y 10 μ M de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ para formar una solución mixta de Mg/ATP.

d) CSF1R (h)

35 La enzima CSF1R (h) se disolvió en 8 mM de MOPS (pH 7,0), 0,2 mM de EDTA y 250 μ M de KKS RGDYMTMQIG para

preparar una solución enzimática con una concentración final de 64 nM. La reacción enzimática se activó utilizando 10 mM de acetato de magnesio y 10 μ M de [γ -³³P]-ATP para formar una solución mixta de Mg/ATP.

(4) Reacción enzimática

En una placa de 384 pocillos, se añadió la solución de trabajo del compuesto a concentraciones finales de 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3 y 1 nM. Luego se agregaron diferentes soluciones de reacción enzimática preparadas según las condiciones mencionadas anteriormente. La incubación se realizó durante 40 minutos a temperatura ambiente. La prueba se detuvo mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 0,5%. Se tomó 10 μ L de la solución de reacción y se depositó en el papel de filtro P30. El papel de filtro se lavó 4 veces con solución de ácido fosfórico al 0,425% y una vez con metanol, y luego se colocó en un contador de centelleo. El análisis de la escala de grises de los resultados se realizó utilizando el software Image J y los valores de IC₅₀ se calcularon utilizando el software GraphPad 5.0.

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3 Actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención sobre diferentes quinasas - IC₅₀ (nM)

Compuesto	Axl(h)	Mer(h)	Tyro-3(h)	CSF1R(h)
1	17	2	29	200
14	8	2	21	55
15	11	< 1	13	38
16	13	2	12	61
20	17	3	21	78
29	5	1	12	51
30	7	< 1	16	61
31	4	< 1	7	20
32	5	2	11	93
33	2	< 1	8	37
34	5	2	7	161
36	3	< 1	7	68
37	2	< 1	12	-
38	3	3	93	57
39	4	3	36	34
40	4	12	143	259
41	12	2	65	84

- Indica sin determinación.

Como se puede observar en los resultados de la prueba en la Tabla 3, los compuestos de la presente invención tienen buenas actividades inhibitorias contra Axl(h), Mer(h), Tyro3(h) y CSF1R(h), y por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades mediadas por Axl(h), Mer(h), Tyro-3(h) y CSF1R(h).

Ensayo 4: Prueba de actividad enzimática del compuesto de la presente invención

Sustancias de prueba: los compuestos de la presente invención, cuyas estructuras y preparaciones se describieron anteriormente.

Método de prueba:

Preparación de la solución madre del compuesto

El compuesto se disolvió en DMSO al 100% para preparar una solución madre con una concentración máxima de 500 μ M.

Preparación de la solución de trabajo del compuesto

La solución madre del compuesto se diluyó a concentraciones finales de 500, 150, 50, 15, 5, 1,5, 0,5, 0,15 y 0,05 μ M para convertirse en las soluciones de trabajo del compuesto (50 $\times$).

Preparación de diferentes soluciones de reacción enzimática

TrkA (h)

La enzima TrkA (h) se disolvió en 8 mM de MOPS (pH 7,0), 0,2 mM de EDTA y 250 μ M de KKKSPGEYVNIEFG para preparar una solución enzimática con una concentración final de 1,7 nM. La reacción enzimática se activó utilizando 10 mM de acetato de magnesio y 10 μ M de [γ -³³P]-ATP para formar una solución mixta de Mg/ATP.

TrkB (h)

La enzima TrkB (h) se disolvió en 8 mM de MOPS (pH 7,0), 0,2 mM de EDTA y 0,1 mg/mL de poli(Glu, Tyr) 4:1 para preparar una solución enzimática con una concentración final de 3,1 nM. La reacción enzimática se activó utilizando 10 mM de acetato de magnesio y 10 μ M de [γ -³³P]-ATP para formar una solución mixta de Mg/ATP.

TrkC (h)

- 5 La enzima TrkC (h) se disolvió en 8 mM de MOPS (pH 7,0), 0,2 mM de EDTA y 500 μ M de GEEPLYWSFPAKKK para preparar una solución enzimática con una concentración final de 38 nM. La reacción enzimática se activó utilizando 10 mM de acetato de magnesio y 10 μ M de [γ -³³P]-ATP para formar una solución mixta de Mg/ATP.

Reacción enzimática

- 10 En una placa de 384 pocillos, se añadió la solución de trabajo del compuesto a concentraciones finales de 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3 y 1 nM. Luego se agregaron diferentes soluciones de reacción enzimática preparadas según las condiciones mencionadas anteriormente. La incubación se realizó durante 40 minutos a temperatura ambiente. La prueba se detuvo mediante la adición de una solución de ácido fosfórico al 0,5%. Se tomó 10 μ L de la solución de reacción y se depositó en el papel de filtro P30. El papel de filtro se lavó 4 veces con solución de ácido fosfórico al 0,425% y una vez con metanol, y luego se colocó en un contador de centelleo. El análisis de la escala de grises de los resultados se realizó utilizando el software Image J y los valores de IC₅₀ se calcularon utilizando el software GraphPad 5.0.

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4 Actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención sobre diferentes quinasas - IC₅₀ (nM)

Sustancias de prueba	TrkA(h)	TrkB(h)	TrkC(h)
Compuesto 15	6	3	6
Compuesto 31	3	3	3
Compuesto 33	13	8	5
Compuesto 34	5	3	6
Compuesto 36	2	4	3
Compuesto 37	7	6	4
Compuesto 38	11	11	8
Compuesto 39	18	17	10
Compuesto 40	7	6	14
Compuesto 41	5	-	-

- Indica sin determinación.

- 20 Como se puede observar en los resultados de la prueba en la Tabla 4, los compuestos de la presente invención tienen buenas actividades inhibitorias contra TrkA (h), TrkB (h) y TrkC (h), por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades mediadas por TrkA (h), TrkB (h) y TrkC (h).

Ensayo 5: Prueba de actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención en la célula pAxl

H1299 es una célula de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Sustancias de prueba: los compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se describieron anteriormente.

- 25 Equipamiento de prueba: aparato de electroforesis de proteínas (fabricado por Bio Rad), unidad de transferencia (fabricado por Bio Rad), unidad de exposición (fabricado por Tanon), incubadora celular de CO₂ (fabricado por Thermo).

Método de prueba:

- 30 Las células H1299 se inocularon en una placa de 6 pocillos (conteniendo medio 1640 con 10% de suero fetal bovino, 5 × 10⁵ células por pocillo), y las células adherentes se cultivaron a 37°C en una condición de 5% de CO₂ durante 18 horas. Las células se mantuvieron en ayuno durante la noche. Se agregaron diferentes concentraciones de compuestos. Las concentraciones finales de los compuestos fueron 1,1, 3,3, 10 y 30 nM, y el contenido final de DMSO fue de 1%. Los pocillos de control negativo contenían medio con 1% de DMSO. Después de incubar a 37°C en una condición de 5% de CO₂ durante 60 minutos, se agregó hGAS6 (R&D, concentración final 200 ng/mL) a cada pocillo. Después de una incubación adicional de 60 minutos, se extrajo la proteína total de las células para el Western Blot y se calcularon los valores de IC₅₀ utilizando el software GraphPad 5,0. Se examinó la actividad inhibitoria del compuesto en la célula pAxl.

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 5 a continuación:

Tabla 5: Actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención en la célula pAxl

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
1	< 1,1
14	< 1,1

15	< 1,1
16	< 1,1
20	< 1,1
29	< 1,1
30	< 1,1
31	< 1,1
32	< 1,1
33	< 1,1
34	< 1,1
36	< 1,1
37	< 1,1
38	3,3
39	3,3
40	10
41	< 10
42	1,1-3,3
43	3,3
44	3,3-10
45	1,1
46	< 1,1

Como se puede observar en los resultados de la tabla 5, los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibidor significativo sobre la célula pAxl de H1299, lo que indica que los compuestos de la presente invención pueden inhibir eficazmente la actividad de Axl a nivel celular y son excelentes inhibidores de Axl.

Ensayo 6: Prueba de actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención sobre la célula pMer

5 H1299 es una célula de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Sustancias de prueba: los compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se describieron anteriormente.

Equipamiento de prueba: aparato de electroforesis de proteínas (fabricado por Bio Rad), unidad de transferencia (fabricado por Bio Rad), unidad de exposición (fabricado por Tanon), incubadora celular de CO₂ (fabricado por Thermo).

Método de prueba:

10 Las células H1299 se inocularon en una placa de 6 pocillos (conteniendo medio 1640 con 10% de suero fetal bovino, 5 × 10⁵ células por pocillo), y las células adherentes se cultivaron a 37°C en una condición de 5% de CO₂ durante 18 horas. Las células se mantuvieron en ayuno durante la noche. Se agregaron diferentes concentraciones de compuestos. Las concentraciones finales de compuesto fueron 0,35, 1,1, 3,3 y 10 nM, y el contenido final de DMSO fue de 1%. Los pocillos de control negativo contenían medio con 1% de DMSO. Después de incubar a 37°C en una condición de 5% de CO₂ durante 60 minutos, se agregó MerMab humano (R&D, concentración final de 200 ng/mL) a cada pocillo. Después de una incubación adicional de 60 minutos, se extrajo la proteína total de las células para el Western Blot y se calcularon los valores de IC₅₀ utilizando el software GraphPad 5.0. Se examinó la actividad inhibitoria del compuesto sobre la célula pMer.

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 6 a continuación:

20 Tabla 6: Actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención en la célula pMer

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
1	1,1-3,3
14	0,35
15	< 0,35
16	<1,1
20	1,1
29	< 1,1
30	1,1-3,3
31	< 0,35
32	< 1,1

33	< 1,1
34	< 1,1
36	< 0,35
37	1,1-3,3
38	10
39	1,1
40	10
41	< 3,3
42	< 1,1
43	< 1,1
44	10
45	< 1,1
46	< 0,37

Como se puede observar en los resultados de la tabla 6, los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibitorio significativo en la célula pMer de H1299, lo que indica que los compuestos de la presente invención pueden inhibir eficazmente la actividad de Mer a nivel celular y son excelentes inhibidores de Mer.

Ensayo 7: Prueba de actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención en la célula pCSF1R

5 HEK293T es una célula epitelial renal humana.

Plásmido CSF1R.

Sustancias de prueba: los compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se describieron anteriormente.

Equipamiento de prueba: aparato de electroforesis de proteínas (fabricado por Bio Rad), unidad de transferencia (fabricado por Bio Rad), unidad de exposición (fabricado por Tanon), incubadora celular de CO₂ (fabricado por Thermo).

10 Método de prueba:

Las células HEK293T fueron inoculadas en una placa de 6 pocillos (conteniendo medio DMEM con 10% de suero fetal bovino, 4×10^5 células por pocillo), y las células adherentes fueron cultivadas a 37°C en una condición de 5% de CO₂ durante 6 horas. Cada pocillo fue transfectado con 2 µg de plásmido CSF1R, y las células fueron cultivadas a 37°C en una condición de 5% de CO₂ durante la noche. A las 24 horas después de la transfección, se añadieron diferentes concentraciones de compuestos al grupo de administración. Las concentraciones finales de los compuestos fueron 30, 100, 300 y 1000 nM, y el contenido final de DMSO fue de 1%. Los pocillos de control negativo contenían medio con 1% de DMSO. Después de incubar a 37°C en una condición de 5% de CO₂ durante 120 minutos, se extrajo la proteína total de las células para el Western Blot, se realizó el análisis en escala de grises de los resultados utilizando el software Image J y se calcularon los valores de IC₅₀ utilizando el software GraphPad 5.0. Se examinó la actividad inhibitoria del compuesto sobre la célula pCSF1R.

Resultados del test: se determinaron las actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención sobre la célula pCSF1R, y sus valores de IC₅₀ fueron mayores que 0 y menores o iguales a 300 nM.

Tabla 7: Actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención en la célula pCSF1R

Compuesto	IC ₅₀ (nM)
15	100-300
31	30-100

25 Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibitorio significativo en las células HEK293T transfectadas con pCSF1R, y el efecto inhibitorio aumenta con dosis crecientes. Se indica que los compuestos de la presente invención pueden inhibir eficazmente la actividad de CSF1R a nivel celular y son un excelente inhibidor de CSF1R.

Ensayo 8: Prueba de viabilidad celular de los compuestos de la presente invención

Ba/F3 LMNA-NTRK1 es una célula de tipo salvaje NTRK1;

30 Ba/F3 ETV6-NTRK2 es una célula de tipo salvaje NTRK2;

Ba/F3 LMNA-NTRK1 G667C y Ba/F3 LMNA-NTRK1-V573M son células mutantes del gen NTRK1.

Sustancias de prueba: los compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se describieron anteriormente.

Instrumento de prueba: Lector de microplacas de múltiples etiquetas SpectraMax.

Método de prueba:

Cada célula fue inoculada en una placa de 96 pocillos y las células adherentes se cultivaron durante la noche. Se agregaron diferentes concentraciones de los compuestos (9 grupos de dosis, dilución serial de DMSO de 3,16 veces) para obtener una concentración final de 0,1-1000 nM, y el contenido final de DMSO fue de 1 %. Los pocillos de control negativo contenían medio con 1% de DMSO. Las células se incubaron a 37°C en condiciones de 5% de CO₂ y 95% de humedad durante 72 horas para su uso. Se agregó un volumen igual de reactivo CTG a cada pocillo, y las células se lisaron agitándolas durante 5 minutos en un agitador orbital, y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente para estabilizar la señal de luz fría. La señal de luz fría se leyó con un lector de placas. Los datos fueron analizados utilizando el software GraphPad Prism 5.0 y se ajustaron utilizando una regresión de curva S no lineal para derivar una curva dosis-respuesta y así calcular los valores de IC₅₀.

Los resultados del análisis se muestran en la Tabla 8:

Tabla 8: Actividades inhibitorias de los compuestos de la presente invención en las células (IC₅₀) (nM)

Compuesto	Ba/F3 LMNA-NTRK1	Ba/F3 ETV6-NTRK2	Ba/F3 LMNA-NTRK1 G667C	Ba/F3 LMNA-NTRK1-V573M
Compuesto 15	3,28	16,45	0,09	0,51
Compuesto 31	17,3	-	1,4	1,4
Compuesto 34	14,34	109,47	0,68	2,7
Compuesto 39	42,4	-	8,1	5
Compuesto 33	73	-	3	6
Compuesto 38	55,1	-	5,7	7,5
Compuesto 40	52,1	-	9,1	9,1

- Indica sin determinación.

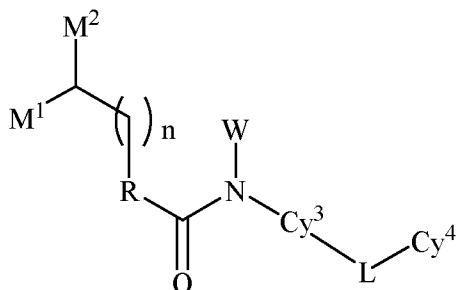
Se puede observar a partir de los resultados de la tabla 8 que los compuestos de la presente invención tienen buenas actividades inhibitorias contra células NTRK de tipo salvaje como Ba/F3 LMNA-NTRK1 y Ba/F3 ETV6-NTRK2 e incluso actividades inhibitorias más altas contra células mutantes del gen NTRK como Ba/F3 LMNA-NTRK1 G667C y Ba/F3 LMNA-NTRK1-V573M, lo que indica que los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para tratar tumores de fusión NTRK y tumores resistentes a fármacos causados por mutaciones NTRK, y tienen un valor clínico muy bueno.

Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un nuevo compuesto inhibidor de la quinasa de la familia TAM. Dicho compuesto tiene buenas actividades inhibitorias de quinasa y puede ser utilizado para prevenir y/o tratar enfermedades mediadas por la expresión anormal de receptores de quinasa de la familia TAM y/o sus ligandos. Además, el compuesto de la presente invención también puede dirigirse a la quinasa CSF1R y puede ser utilizado para prevenir y/o tratar enfermedades mediadas por la expresión anormal de receptores de quinasa de la familia TAM y CSF1R y/o sus ligandos. Además, el compuesto de la presente invención puede inhibir el crecimiento, la migración y/o la resistencia a fármacos de los tumores causados por la quinasa de la familia TAM y la quinasa CSF1R. Además, el compuesto de la presente invención puede tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas causadas por NTRK, en particular, enfermedades relacionadas con la resistencia a fármacos causadas por mutaciones NTRK. Además, el compuesto de la presente invención tiene una larga vida media in vivo, tiene una excelente estabilidad metabólica in vivo y, por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede mejorar el efecto terapéutico del fármaco, reducir la carga del paciente para la administración y mejorar la cumplimiento del paciente.

REIVINDICACIONES

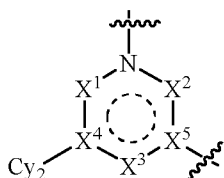
1. Un compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o un tautómero del mismo:



5 (I)

en la que W se selecciona entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (b):



(b)



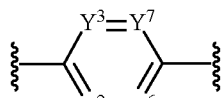
en la fórmula (b), el N grupo está unido mediante un grupo conector a los grupos M¹ y M²;

10 X¹ y X² son seleccionados independientemente entre CR^a, y NR^b, y X³ es C=O;

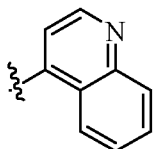
X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente C;

M¹ y M² se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno y C₁₋₆alquilo, o M¹ y M² junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3-8-miembros;

15 Cy² es fenilo que está opcionalmente sustituido por uno o más R², R² se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, nitro, -NR^bR^c, -C(O)R^d, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^d, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoc₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi y haloC₁₋₆alcoxi;



20 Cy³ está opcionalmente sustituido por uno o más R³, en el que Y² e Y³ se seleccionan independientemente entre CH y N, y al menos uno de Y² e Y³ es N, Y⁶ e Y⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre CH y N, y R³ se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, nitro, -NR^bR^c, -C(O)R^d, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^d, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoc₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi y haloC₁₋₆alcoxi;



25 Cy⁴ está opcionalmente sustituido por uno o más R⁴, R⁴ se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, -NR^bR^c, -C(O)R^d, -C(O)NR^bR^c, -NR^bC(O)R^d, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, aminoc₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi y heterociclilo de 3-14-miembros;

L se selecciona entre -NR^b-, -O- y -S-;

R^a está ausente, o en cada aparición, se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, C₁₋₆alquilo, y haloC₁₋₆alquilo;

R^b y R_c están ausentes o, en cada caso, se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C₁₋₆-alquilo;

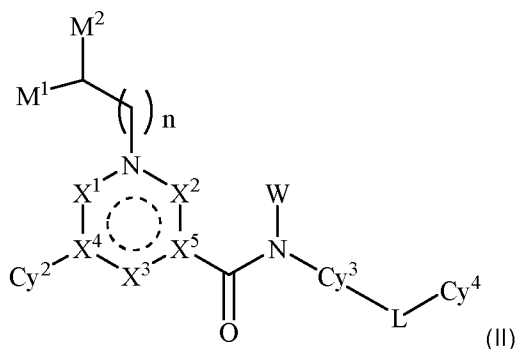
R^d está ausente o, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno y C₁₋₆-alquilo;

n es un número entero de 0-1;



5 en el grupo representado por la fórmula (b) representa una entidad de doble enlace que está opcionalmente presente en la estructura cíclica.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o un tautómero del mismo, que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula general (II),



donde,

10 X¹ es N, X² es CR^a, y X₃ es C=O; o bien

X¹ es CR^a, X² es N, y X³ es C=O; o bien

X¹ es CR^a, X² es CR^a, y X³ es C=O;

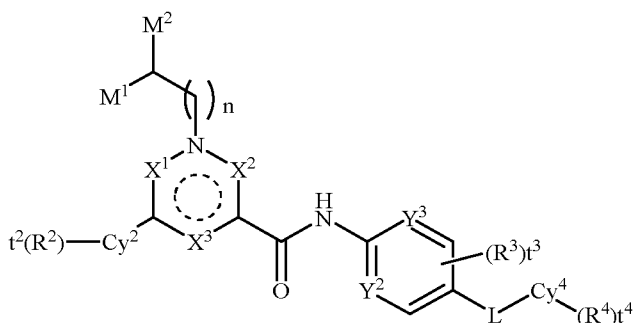


representa una fracción de doble enlace presente opcionalmente en la estructura cíclica;

y todos los demás símbolos tienen los mismos significados que en la reivindicación 1.

15

3. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o un tautómero del mismo, que tiene una estructura representada por la fórmula general (III),



(III)

20 en el que



t², t³ y t⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un número entero de 1-5; representa una fracción de doble enlace que está opcionalmente presente en la estructura cíclica;

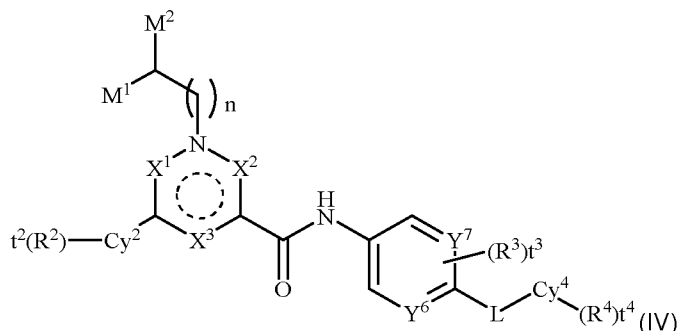
y todos los demás símbolos tienen los mismos significados que en la reivindicación 1,

preferentemente, X¹ es N, X² es CR^a, y X³ es C=O;

preferiblemente, X^1 es CR^a , X^2 es N, y X^3 es $C=O$;

preferiblemente, X^1 es CR^a , X^2 es CR^a , y X^3 es $C=O$.

4. Un compuesto representado por la fórmula general (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o un tautómero del mismo,

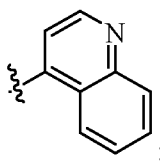


5

donde X^1 y X^2 son cada uno seleccionados independientemente de CR^a o NR^b , y X^3 es $C=O$;

Cy^2 es fenilo;

Y^6 e Y^7 son cada uno seleccionados independientemente de CH y N, y al menos uno de Y^6 e Y^7 es N;



Cy^4 es

10 M^1 y M^2 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y C_{1-6} alquilo, o M^1 y M^2 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 6-miembros; R^2 es cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, nitró, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, C_{1-6} alquilo, hidroxi C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y halo C_{1-6} alcoxi; preferiblemente, el átomo de halógeno es un átomo de flúor.

15 R^3 se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, nitró, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, C_{1-6} alquilo, hidroxi C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y halo C_{1-6} alcoxi;

R^4 es cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitró, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)NR^bR^c$, $-NR^bC(O)R^d$, C_{1-6} alquilo, hidroxi C_{1-6} alquilo, amino C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, y heterociclo de 3 a 14-miembros.

20 L se selecciona entre $-NR^b-$, $-O-$ y $-S-$;

R^a está ausente, o en cada aparición, está seleccionado independientemente de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y halo C_{1-6} alquilo.

R^b y R^c están ausentes o, en cada caso, se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo;

R^d está ausente o, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo;

n es un número entero de 0-2;

25 t^2 , t^3 y t^4 se seleccionan cada uno independientemente entre un número entero de 1-5;



representa una fracción de doble enlace presente opcionalmente en la estructura cíclica;

preferentemente, X^1 es N, X^2 es CR^a , y X^3 es $C=O$;

preferentemente, X^1 es CR^a , X^2 es N, y X^3 es $C=O$;

preferentemente, X^1 es CR^a , X^2 es CR^a , y X^3 es $C=O$.

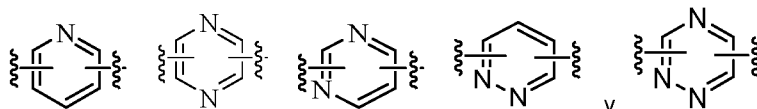
30

5. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o un tautómero del mismo,

en el que

W es hidrógeno;

R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo y C₁₋₄alquilo; preferiblemente, R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro y C₁₋₄alquilo;



5 Cy³ se selecciona entre opcionalmente sustituidos por uno o más R³; R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, fluoro, cloro, bromo y C₁₋₄alquilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁₋₄alquilo, haloC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, haloC₁₋₄alcoxi y heterociclilo de 3 a 14-miembros;

L es -O-;

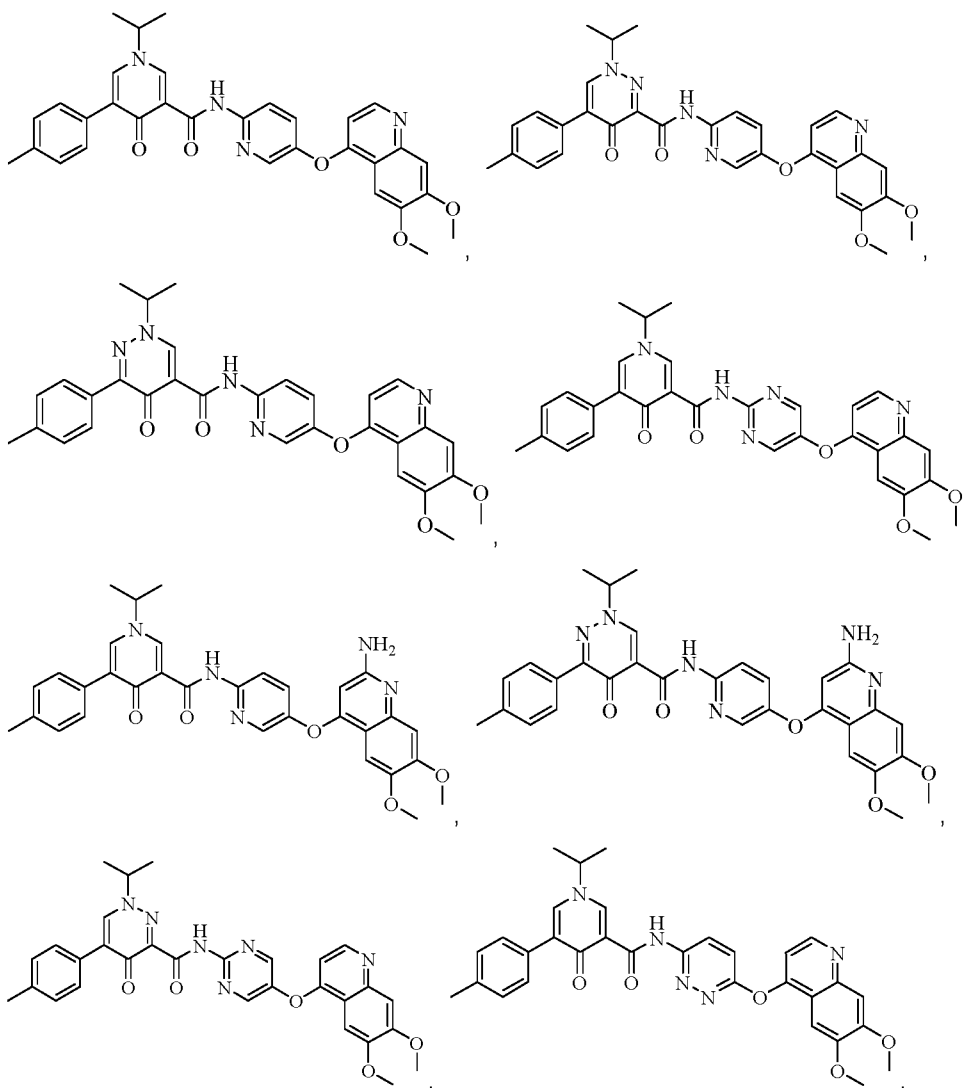
10 y todos los demás símbolos tienen el mismo significado que en la reivindicación 1 o 2.

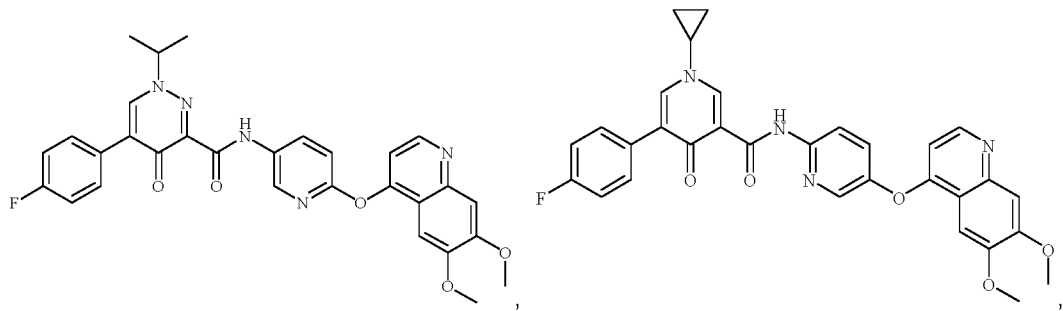
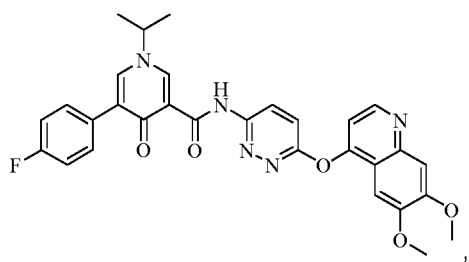
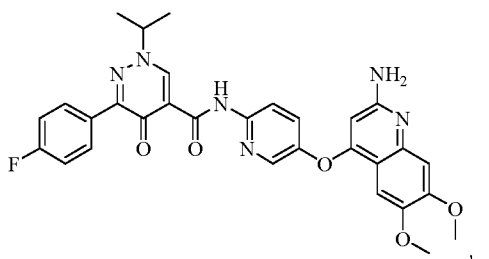
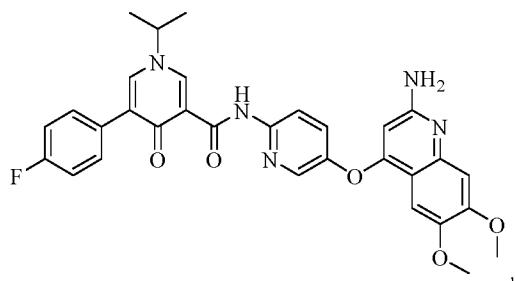
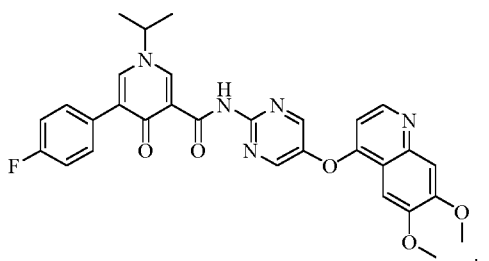
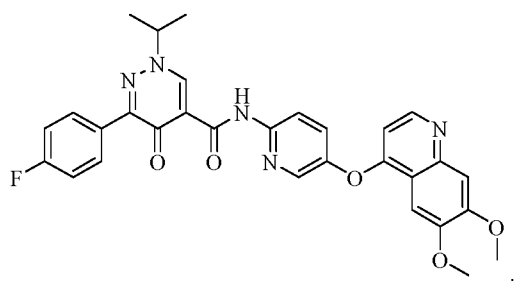
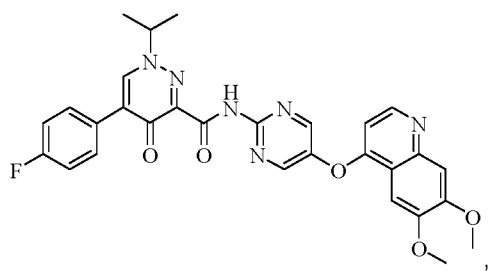
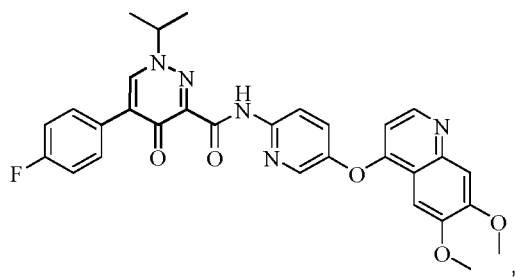
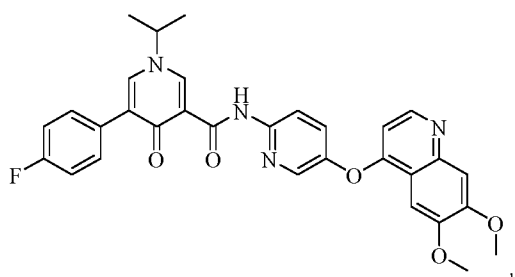
preferentemente, X¹ es N, X² es CR^a, y X³ es C=O;

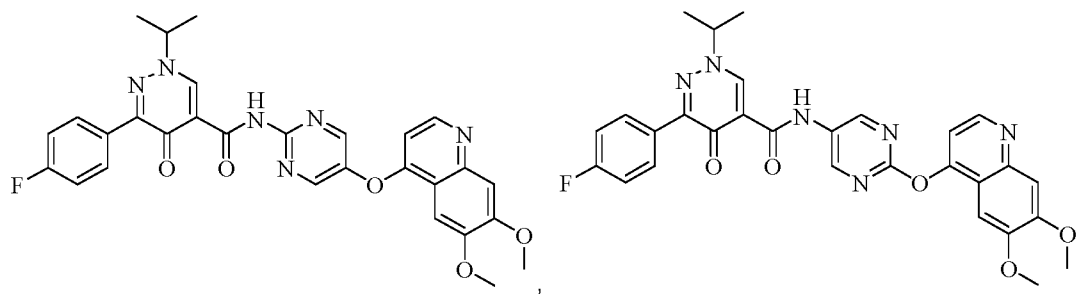
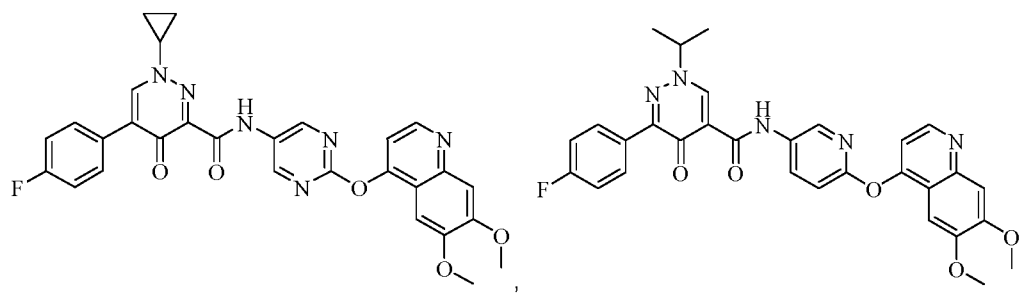
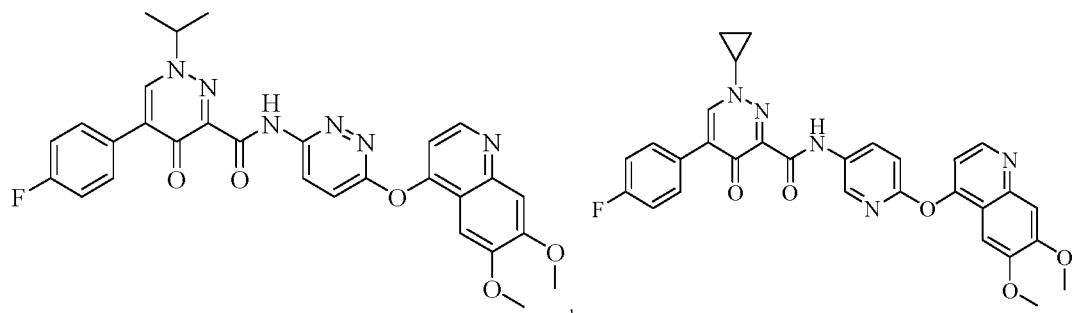
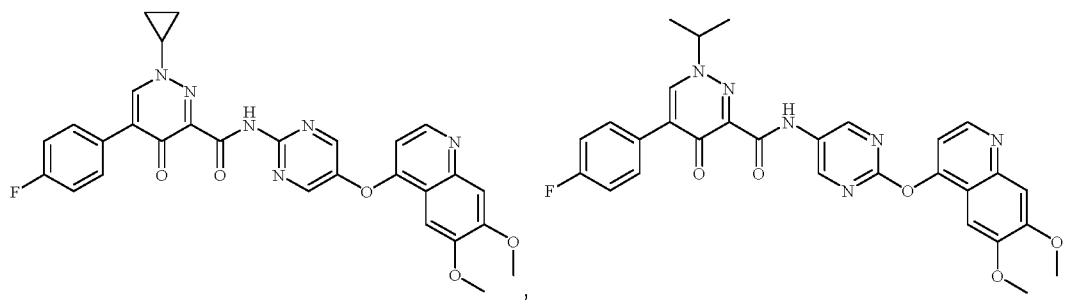
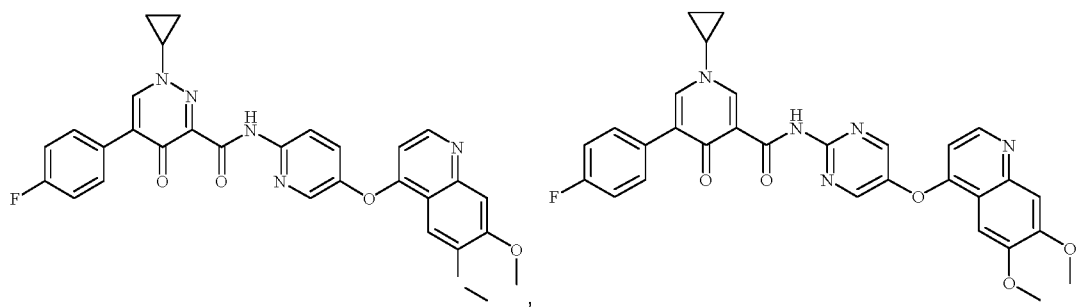
preferiblemente, X¹ es CR^a, X² es N, y X³ es C=O;

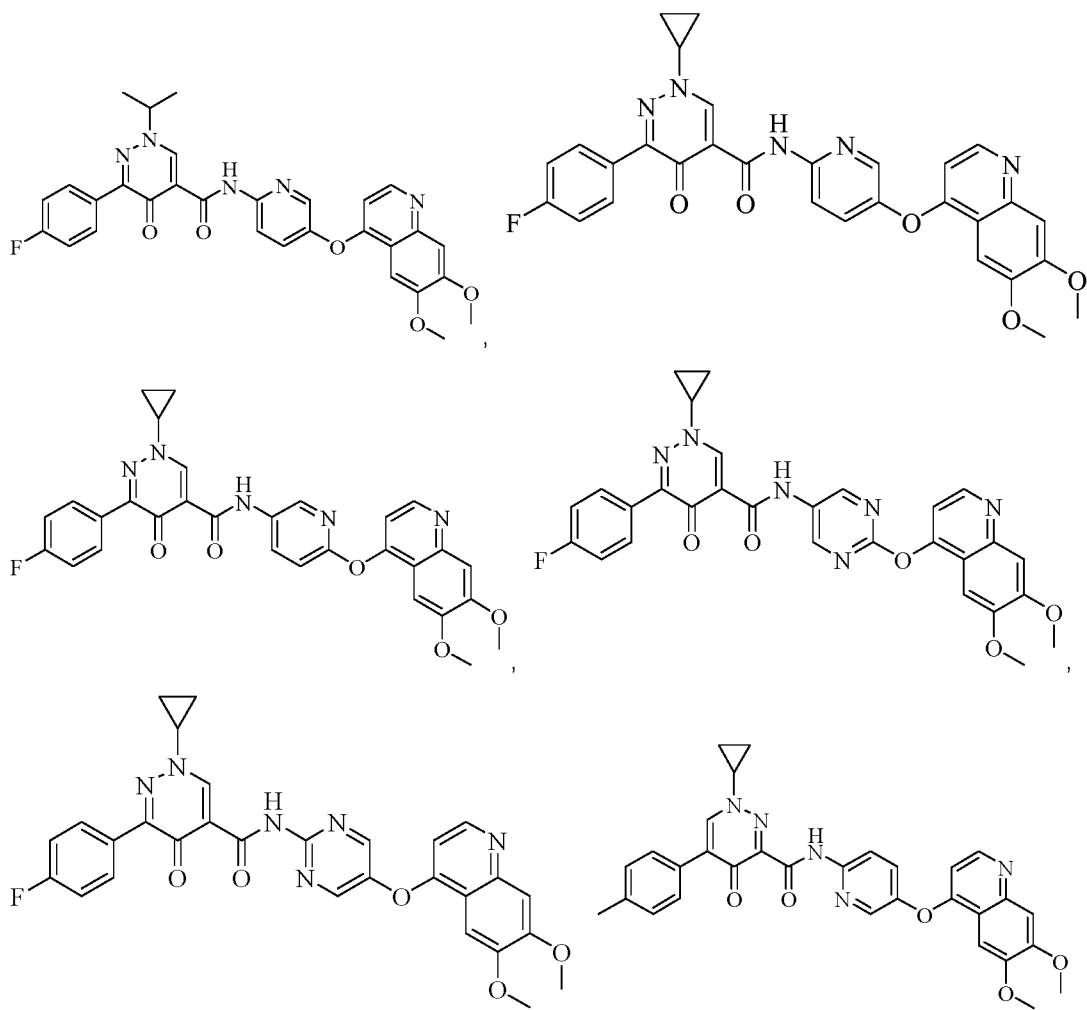
preferiblemente, X¹ es CR^a, X² es CR^a, y X³ es C=O.

15 6. Un compuesto seleccionado entre los compuestos que tienen las siguientes estructuras, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o un tautómero de los mismos:





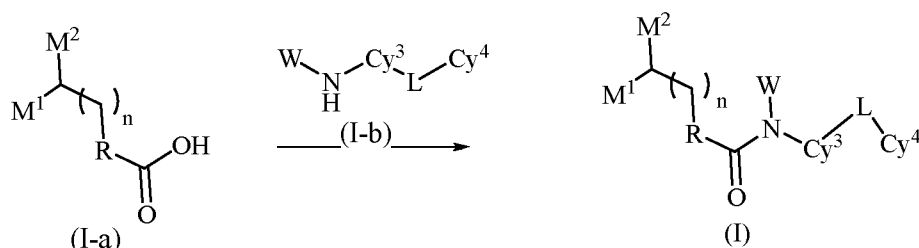




- 5 7. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o un tautómero del mismo, preferiblemente, además que comprende uno o más segundos agentes terapéuticamente activos, donde dichos segundos agentes terapéuticamente activos son seleccionados entre antimetabolitos, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la mitosis, hormonas antitumorales, agentes de alquilación, metales, inhibidores de la topoisomerasa, hormonas, inmunomoduladores, genes supresores de tumores, vacunas contra el cáncer, anticuerpos relacionados con puntos de control inmunológico o inmunoterapia tumoral y fármacos de moléculas pequeñas.
- 10
- 15 8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o un tautómero del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su uso en un método para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas causadas por vías de señalización anormales debido a la expresión anormal de los receptores de la familia TAM y/o sus ligandos, donde dichas enfermedades relacionadas causadas por vías de señalización anormales debido a la expresión anormal de los receptores de la familia TAM y/o sus ligandos se seleccionan del tumor, adenomiosis, enfermedad/lesión vascular, psoriasis, defecto/impedimento visual, enfermedad renal, artritis reumatoide y osteoporosis.
- 20 9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o un tautómero del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su uso en un método para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas causadas por vías de señalización anormales debido a la expresión anormal de los receptores de quinasas de la familia TAM/ y receptores de quinasa CSF1R y/o sus ligandos, donde dichas enfermedades relacionadas causadas por vías de señalización anormales debido a la expresión anormal de los receptores de quinasas de la familia TAM/ y receptores de quinasa CSF1R y/o sus ligandos se seleccionan del tumor, adenomiosis, enfermedad/lesión vascular, psoriasis, defecto/impedimento visual, enfermedad renal, artritis reumatoide y osteoporosis.
- 25 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable, un

- 5 estereoisómero o un tautómero del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su uso en un método para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas causadas por NTRK, preferiblemente, enfermedades relacionadas con la resistencia a fármacos causadas por mutaciones en NTRK, donde dichas enfermedades relacionadas causadas por NTRK y enfermedades relacionadas con la resistencia a fármacos causadas por mutaciones en NTRK se seleccionan del cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, carcinoma mamario secretor análogo, sarcoma, astrocitoma, glioblastoma, melanoma tipo Spitz, colangiocarcinoma, carcinoma papilar de tiroides, cáncer secretor de mama y cáncer de mama de tipo patológico desconocido.

11. Un método para preparar el compuesto representado por la fórmula general (I), que comprende



- 10 añadir la fórmula (I-a) a un solvente, luego añadir un reactivo de acoplamiento de péptidos, una base, y la fórmula (I-b), reaccionar la mezcla resultante, para producir el compuesto representado por la fórmula general (I); o,

añadir la fórmula (I-a) y la fórmula (I-b) a una base, luego añadir gota a gota un reactivo de acoplamiento, reaccionar la mezcla resultante, para producir el compuesto representado por la fórmula general (I),

donde M^1 , M^2 , R, n, W, Cy^3 , L y Cy^4 se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-6,

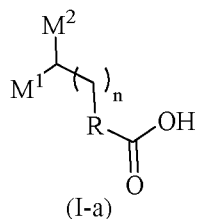
- 15 preferiblemente, dicho solvente se selecciona de uno de N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, tolueno, benceno, xileno, trimetilbenceno, ciclohexano, hexano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de metilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol, agua, y una mezcla de los mismos; y

- 20 dicha base se selecciona de uno de metilamina, etilamina, propilamina, N,N-diisopropilamina, trimetilamina, trietilamina, dicianohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, dietanolamina, etilendiamina, piridina, picolina, quinolina, y una mezcla de los mismos;

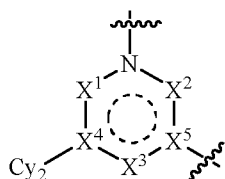
dicho reactivo de acoplamiento de péptidos se selecciona de uno de hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), y una mezcla de los mismos; y

- 25 dicho reactivo de acoplamiento se selecciona de uno de oxocloruro de fósforo, carbodiimida de dicianohexilo (DCC), N,N'-carbonyldiimidazol, cloroformiato de isobutilo, anhídrido de ácido fosfórico 1-n-propilo, y una mezcla de los mismos.

12. Un intermediario para preparar el compuesto de la fórmula general (I), que tiene la estructura representada por la siguiente fórmula (I-a).



- 30 en el que
R representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (b):



, donde

X^1 es NR^b , X^2 es CR^a , y X^3 es $C=O$; o X^1 es CR^a , X^2 es NR^b , y X^3 es $C=O$;
 X^4 y X^5 son cada uno independientemente seleccionados de C, y

M^1 , M^2 , Cy^2 , R^a , R^b , n y  son como se definen en la reivindicación 1.