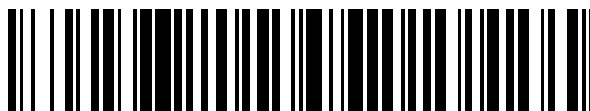


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 839**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07848681 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2121687**

54 Título: **Derivados de aminas tricíclicas como inhibidores de la proteína tirosina quinasa**

30 Prioridad:

22.12.2006 GB 0625827
22.12.2006 US 871538 P
12.10.2007 GB 0719998
12.10.2007 US 979582 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2016

73 Titular/es:

ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
436 Cambridge Science Park Milton Road
Cambridge CB4 0QA, GB

72 Inventor/es:

BERDINI, VALERIO;
BESONG, GILBERT EBAI;
CALLAGHAN, OWEN;
CARR, MARIA GRAZIA;
CONGREVE, MILES STUART;
GILL, ADRIAN LIAM;
GRIFFITHS-JONES, CHARLOTTE MARY;
MADIN, ANDREW;
MURRAY, CHRISTOPHER WILLIAM;
NIJJAR, RAJDEEP KAUR;
O'BRIEN, MICHAEL ALISTAIR;
PIKE, ANDREW;
SAXTY, GORDON;
TAYLOR, RICHARD DAVID y
VICKERSTAFFE, EMMA

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 558 839 T3

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

DESCRIPCIÓN

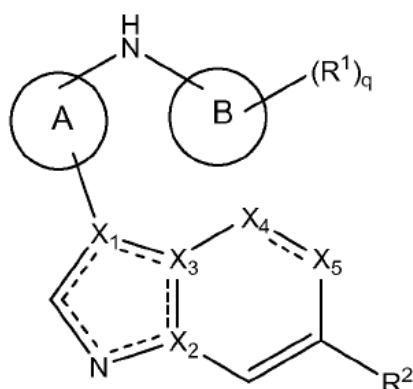
Derivados de aminas tricíclicas como inhibidores de la proteína tirosina quinasa

Campo de la invención

- 5 La invención se relaciona con nuevos compuestos derivados bicíclicos heterocíclicos, con composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer.

Resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 10 en donde

X_1 es carbono,

X_2 y X_3 son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X_1 - X_3 representa nitrógeno;

X_4 representa CR^3 o nitrógeno;

- 15 X_5 representa CR^6 , nitrógeno o $C=O$;

con la condición de que no más de tres de X_1 - X_5 representan hidrógeno;

----- representa un enlace sencillo o doble, de tal manera que al menos un enlace dentro del sistema de anillo de 5 miembros es un doble enlace;

- 20 R^3 representa hidrógeno, halógeno C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquenilo, ciano, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi o $=O$;

A representa un grupo fenilo o piridilo que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

- 25 B representa un grupo -V-carboxílico o un grupo -W-heterociclilo en donde dichos grupos carboxílico y heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3); R^2 representa un grupo arilo o heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b ;

R^6 representa halógeno, hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C\equiv N$, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, $-NHSO_2R^w$, $-CH=N-OR^w$, un grupo arilo o heterociclilo, en donde dichos grupos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b ;

R^e , R^f y R^w representan independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

5 R^a representa grupos halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalqueno, $-OR^x$, $-(CH_2)_n-OC_{1-6}$ alquilo, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcohol, $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2-R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$;

R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} alcohol, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo o C_{3-8} cicloalqueno;

10 R^1 y R^b representan independientemente un grupo R^a o un grupo $-Y$ -carbocíclico o $-Z$ -heterocíclico en donde dichos grupos carbocíclico y heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

V y W representan independientemente un enlace o un grupo $-(CR^eR^f)_n$;

Y y Z representan independientemente un enlace, $-CO-(CH_2)_s$, $-COO-$, $-(CH_2)_n$, $-NR^x-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_n-NR^x$, $-CONR^x$, $-NR^xCO-$, $-SO_2NR^x$, $-NR^xSO_2$, $-NR^xCONR^y$, $-NR^xCSNR^y$, $-O-(CH_2)_s$, $-(CH_2)_s-O$, $-S-$, $-SO-$ o $-(CH_2)_s-SO_2$;

15 n representa un entero de 1-4;

s y t representan independientemente un entero de 0-4;

q representa un entero de 0-2;

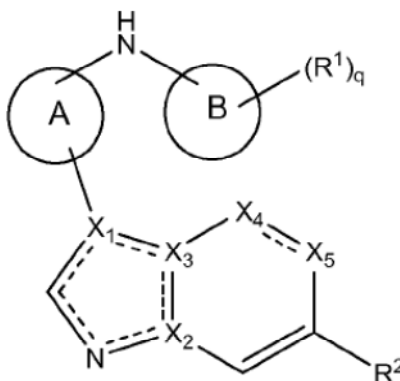
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 WO 01/38326 (Merck), WO 2003/048132 (Merck), WO 02/080914 (Gruenenthal), WO 01/14375 (Astra Zeneca), WO 2004/052286 (Merck), WO 00/53605 (Merck), WO 03/101993 (Neogenesis), WO 2005/075470 (SmithKline Beecham), WO 2005/054230 (Cytopia), WO 2002/46168 (Astra Zeneca), WO 01/66098 (Aventis), WO 97/12613 (Warner Lambert), WO 2006/094235 (Sirtis Pharmaceuticals) y US 2006/0035921 (OSI Pharmaceuticals), EP 1790650 (Banyu), US 2005/021531 (OSI Pharmaceuticals), WO 02/066481 (Astra Zeneca), WO 01/00214 (Merck)
25 WO 01/00213 (Merck), WO 01/00207 (Merck), FR 2851248 (Aventis) y Clark et al (2007) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17, 1250-1253 cada uno divulga una serie de derivados heterocíclicos.

La WO 03/099811 divulga un grupo de compuestos con base en un andamio de pirazina disustituido específico que son inhibidores de proteínas quinasas

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde

X_1 es carbono,

X_2 y X_3 son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X_1 - X_3 representa nitrógeno;

X_4 representa CR^3 o nitrógeno;

X_5 representa CR^6 , nitrógeno o $C=O$;

- 5 con la condición de que no más de tres de X_1 - X_5 representan hidrógeno;

 representa un enlace sencillo o doble, de tal manera que al menos un enlace dentro del sistema de anillo de 5 miembros es un doble enlace;

R^3 representa hidrógeno, halógeno C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquenilo, ciano, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi o $=O$;

- 10 A representa un grupo fenilo o piridilo que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

B representa un grupo -V-carboxílico o un grupo -W-heterociclilo en donde dichos grupos carboxílico y heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3); R^2 representa un grupo arilo o heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b ;

- 15 R^6 representa halógeno, hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C\equiv N$, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, $-NHSO_2R^w$, $-CH=N-OR^w$, un grupo arilo o heterociclilo, en donde dichos grupos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b ;

R^e , R^f y R^w representan independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

- 20 R^a representa grupos halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, $-OR^x$, $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcohol, $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2-R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$;

- 25 R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcohol, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo o C_{3-8} cicloalquenilo;

R^1 y R^b representan independientemente un grupo R^a o un grupo -Y-carbociclilo o -Z-heterociclilo en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

- 30 V y W representan independientemente un enlace o un grupo $-(CR^eR^f)_n$;

Y y Z representan independientemente un enlace, $-CO-(CH_2)_s$, $-COO-$, $-(CH_2)_n$, $-NR^x-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_n-NR^x$, $-CONR^x$, $-NR^xCO-$, $-SO_2NR^x$, $-NR^xSO_2$, $-NR^xCONR^y$, $-NR^xCSNR^y$, $-O-(CH_2)_s$, $-(CH_2)_s-O$, $-S-$, $-SO-$ o $-(CH_2)_s-SO_2$;

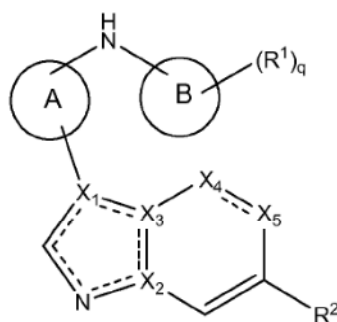
n representa un entero de 1-4;

s y t representan independientemente un entero de 0-4;

- 35 q representa un entero de 0-2;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se provee un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde

X_1 es carbono;

5 X_2 y X_3 son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X_1 - X_3 representa nitrógeno;

X_4 representa CR^3 o nitrógeno;

X_5 representa CR^6 , nitrógeno o $C=O$;

con la condición de que no más de tres de X_1 - X_5 representan hidrógeno;

10 ----- representa un enlace sencillo o doble, de tal manera que cuando X_5 representa $C=O$, X_4 y X_5 están unidos por un enlace sencillo y de tal manera al menos un enlace dentro del sistema de anillo de 5 miembros es un doble enlace;

R^3 representa hidrógeno, halógeno C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquenilo, ciano, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi o $=O$;

15 A representa un grupo fenilo o piridilo que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

B representa un grupo -V-carboxílico o un grupo -W-heterociclilo en donde dichos grupos carboxílico y heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3); R^2 representa un grupo arilo o heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b ;

20 R^6 representa halógeno, hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C\equiv N$, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, $-NHSO_2R^w$, $-CH=N-OR^w$, un grupo arilo o heterociclilo, en donde dichos grupos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b ;

R^e , R^f y R^w representan independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

25 R^a representa grupos halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, $-OR^x$, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcohol, $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_8-CN$, $-S-R^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_8-COOR^z$, $-(CH_2)_8-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_8-NR^xR^y$, $- (CH_2)_8-NR^xCOR^y$, $-(CH_2)_8-NR^xSO_2-R^y$, $-(CH_2)_8-NHSO_2-NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_8-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_8-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_8-SO_2NR^xR^y$;

R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcohol, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo o C_{3-8} cicloalquenilo;

30 R^1 y R^b representan independientemente un grupo R^a o un grupo -Y-arilo o -Z-heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

V y W representan independientemente un enlace o un grupo $-(CR^eR^f)_n$;

Y y Z representan independientemente un enlace, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_s-$, $-\text{COO}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x-$, $-\text{CONR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y-$, $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-$, $\text{S}-$, $-\text{SO}-$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-$;

n representa un entero de 1-4;

s y t representan independientemente un entero de 0-4;

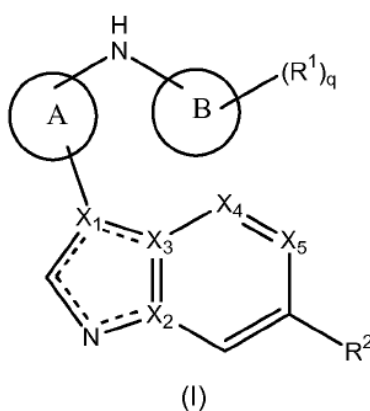
5 q representa un entero de 0-2;

arilo representa un anillo carbocíclico;

heterociclilo representa un anillo heterocíclico;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se provee un compuesto de fórmula (I):



10

en donde

X_1 es carbono;

X_2 y X_3 son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X_1 - X_3 representa nitrógeno;

15 X_4 representa CR^3 o nitrógeno;

X_5 representa CH o $\text{C}=\text{O}$;

con la condición de que no más de tres de X_1 - X_5 representan hidrógeno;



representa un enlace doble o sencillo;

20

R^3 representa hidrógeno, halógeno C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquenilo, ciano, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi o $=\text{O}$;

A representa un grupo fenilo o piridilo que puede ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

B representa un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático;

25

R^2 representa un grupo arilo o heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b ;

R^6 representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, un grupo arilo o heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b con la condición de que cuando R^6 representa un grupo heterociclilo, dicho grupo heterociclilo no es pirazolilo

R^a representa grupos halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₈ cicloalquilo, C₃₋₈ cicloalqueno, -OR^x, -O-(CH₂)_n-OR^x, haloC₁₋₆ alquilo, haloC₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alcohol, =O, =S, nitro, -(CH₂)_s-CN, -S-R^x, -SO-R^x, -SO₂-R^x, -COR^x, -(CR^xR^y)_s-COOR^z, -(CH₂)_s-CONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCOR^y, -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y, -OCONR^xR^y, -(CH₂)_s-NR^xCO₂R^y, -O-(CH₂)_s-CR^xR^y-(CH₂)_t-OR^z o -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y;

- 5 R^x, R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alcohol, hidroxi, C₁₋₆ alcoxi, haloC₁₋₆ alquilo, -CO-(CH₂)_n-C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₈ cicloalquilo o C₃₋₈ cicloalqueno;

R¹ y R^b representan independientemente un grupo R^a o un grupo -Y-arilo o -Z-heterocíclico en donde dichos grupos arilo y heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

- 10 Y y Z representan independientemente un enlace, -CO-(CH₂)_s-, -COO-, -(CH₂)_n-, -NR^x-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-NR^x-, -CONR^x-, -NR^xCO-, -SO₂NR^x-, -NR^xSO₂-, -NR^xCONR^y-, -NR^xCSNR^y-, -O-(CH₂)_s-, -(CH₂)_s-O-, S-, -SO- o -(CH₂)_s-SO₂-;

n representa independientemente un entero de 1-4;

s y t representan independientemente un entero de 0-4;

q representa un entero de 0-2;

arilo representa un anillo carbocíclico;

- 15 heterocíclico representa un anillo heterocíclico;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 El término "C₁₋₆ alquilo" tal como se usa aquí como un grupo o una parte del grupo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y similares.

El término "C₁₋₆ alcoxi" tal como se usa aquí se refiere a un grupo -O-C₁₋₆ alquilo en donde C₁₋₆ alquilo es como se define aquí. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi o hexoxi y similares.

El término "C₁₋₆ alcohol" tal como se usa aquí se refiere a un grupo C₁₋₆ alquilo sustituido por uno o más grupos hidroxilo. Ejemplos de tales grupos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y similares.

- 25 El término "C₃₋₈ cicloalquilo" tal como se usa aquí se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

El término "C₃₋₆ cicloalquilo" tal como se usa aquí se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

- 30 El término "halógeno" tal como se usa aquí se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloC₁₋₆ alquilo" tal como se usa aquí se refiere a un grupo C₁₋₆ alquilo como se define aquí en donde al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado con halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y similares.

- 35 El término "haloC₁₋₆ alcoxi" tal como se usa aquí se refiere a un grupo C₁₋₆ alcoxi como se define aquí en donde al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado con halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen difluorometoxi o trifluorometoxi y similares.

- 40 Las referencias a grupos "carbocíclico" y "heterocíclicos" como se usa aquí, a menos que el contexto indique otra cosa, incluyen tanto sistemas de anillos aromáticos como no aromáticos. Así, por ejemplo, el término "grupos carbocíclicos y heterocíclicos" incluye dentro de su alcance sistemas de anillo carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos, no aromáticos, insaturados, parcialmente saturados y completamente saturados. En general, tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y pueden contener, por ejemplo, de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. Ejemplos de grupos monocíclicos son grupos que contienen 3, 4, 5, 6, 7, y 8 miembros de anillo, más usualmente de 3 a 7, y preferiblemente 5 o 6 miembros de anillo. Ejemplos de grupos bicíclicos son aquellos que contienen 8, 9, 10, 11 y 12 miembros de anillo, y más usualmente 9 o 10 miembros de anillo.
- 45 Cuando se haga referencia aquí a grupos carbocíclicos y heterocíclicos, el anillo carbocíclico o heterocíclico puede ser, a menos que el contexto indique otra cosa, no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes por ejemplo fragmentos moleculares, un andamio molecular o grupos funcionales como se discute aquí. Se apreciará

que las referencias a grupos "carbocíclicos" y "heterocíclicos" incluyen referencia a grupos carbocíclicos y heterocíclicos que pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^a o R^b .

Los grupos carbocíclicos o heterocíclicos pueden ser grupos arilo o heteroarilo que tienen de 5 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. El término "arilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo carbocíclico que tiene carácter aromático y el término "heteroarilo" se usa aquí para denotar un grupo heterocíclico que tiene carácter aromático. Los términos "arilo" y "heteroarilo" abarcan sistemas de anillo policíclico (por ejemplo, bicíclicos) en donde uno o más anillos son no aromático, con la condición de que al menos un anillo es aromático. En tales sistemas policíclicos, el grupo puede estar unido por el anillo aromático, o por un anillo no aromático.

El término "grupo no aromático" abarca sistemas de anillo insaturados sin carácter aromático, sistemas de anillos carboxíclicos y heterocíclicos parcialmente saturados y completamente saturados. Los términos "insaturado" y "parcialmente saturado" se refieren a anillos en donde las estructuras de los anillos contienen átomos que comparten más de un enlace de valencia, esto es, el anillo contiene al menos un enlace múltiple, por ejemplo un enlace $C=C$, $C=C$ o $N=C$ fianza. El término "completamente saturado" se refiere a anillos donde no hay enlaces múltiples entre átomos de anillo. Grupos carbocíclicos saturados incluyen grupos cicloalquilo tal como se define a más adelante. Grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos cicloalqueno tal como se define más adelante, por ejemplo ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Grupos heterocíclicos saturados incluyen piperidina, morfolina, tiomorfolina. Grupos heterocíclicos parcialmente saturados incluyen pirazolinas, por ejemplo 2-pirazolina y 3-pirazolina.

Ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros de anillo, y más usualmente de cinco a diez miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica formada a partir de anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros, o dos anillos fusionados de cinco miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo un heteroátomo único. En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básico como en el caso de un nitrógeno del indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, incluyendo cualquier sustituyente de grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol y tetrazol. Un ejemplo adicional de un grupo heteroarilo de cinco miembros incluye tiadiazol.

Ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y triazina.

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

- a) un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- b) un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- c) un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos en el anillo;
- d) un anillo de pirrolo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- e) un anillo de pirazolo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos en el anillo;
- f) un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos en el anillo;
- g) un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos en el anillo;
- h) un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos en el anillo;
- i) un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos en el anillo;
- j) un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos en el anillo;
- k) un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
- l) un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

m) un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos en el anillo;

n) un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, o 2 heteroátomos en el anillo;

o) un anillo de ciclohexilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y

p) un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

- 5 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a imidazotiazol (por ejemplo, imidazo[2,1-b] tiazol) e imidazoimidazol (por ejemplo, imidazo[1,2-a] imidazol) .

- 10 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por ejemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]pirimidina), triazolopirimidina (por ejemplo, grupos [1,2,4] triazolo[1,5-a] pirimidina), benzodioxol y pirazolopiridina (por ejemplo, pirazolo [1,5-a] piridina). Un ejemplo adicional de un grupo heteroarilo bicíclico que contiene un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluye imidazopiridina.

- 15 Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos fusionados de seis miembros incluyen, pero no se limitan a grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina y pteridina.

- 20 Ejemplos de grupos arilo y heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen grupos tetrahidronaftaleno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, dihidrobenztieno, dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, indolina e indano. Un ejemplo adicional de un grupo heteroarilo policíclico que contiene un anillo aromático y un anillo no aromático incluye tetrahidrotiazolopirazina (por ejemplo 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a] pirazina).

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

- 30 Ejemplos de grupos heteroarilo que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolil), tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazol, benzotiazolilo y benzisotiazol, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, indolizinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adenina [6-aminopurina], guanina [2-amino-6-hidroxipurina]), indazolilo, quinolizinilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

- 35 Ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático incluyen tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, e indolinilo.

- 40 Ejemplos de grupos arilo carbocíclicos incluyen grupos fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo.

- 45 Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son grupos que tienen de 3 a 12 miembros de anillo, más usualmente de 5 a 10 miembros de anillo. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos, por ejemplo, y tienen típicamente de 1 a 5 miembros de anillo del heteroátomo (más usualmente 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo del heteroátomo), usualmente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo, unidades estructurales éter cíclicas (por ejemplo como en tetrahidrofurano y dioxano), unidades estructurales tioéter cíclicas (por ejemplo como en tetrahidrotiofeno y ditiano), unidades estructurales amina cíclicas (por ejemplo como en pirrolidina), unidades estructurales amida cíclicas (por ejemplo como en pirrolidona), tioamidas cíclicas, tioésteres cíclicos, ureas cíclicas (por ejemplo como en imidazolidin-2-ona) unidades estructurales éster cíclicas (por ejemplo, como en butirolactona), sulfonas cíclicas (por ejemplo, como en sulfolano y sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas y combinaciones de los mismos (por ejemplo, tiomorfolina).

- 50 Ejemplos particulares incluyen morfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), piperidona, pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinil), pirrolidona, azetidina, piran (2Hpíran o 4H-píran), dihidrotiofeno, dihidropíran, dihidrofurano, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno,

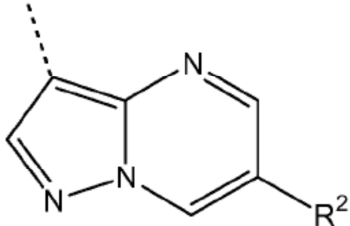
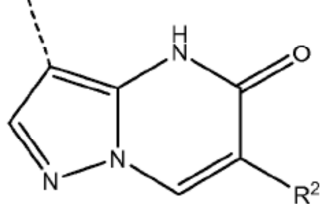
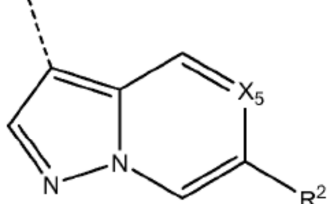
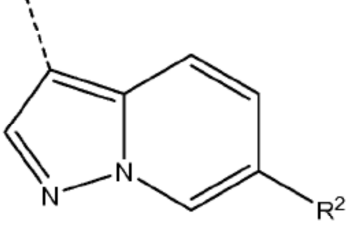
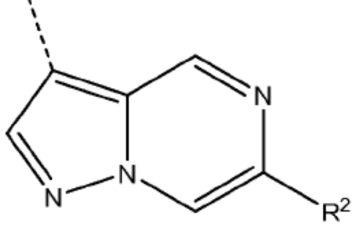
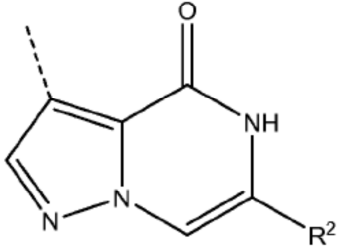
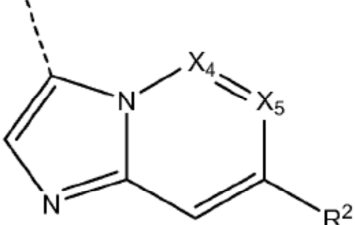
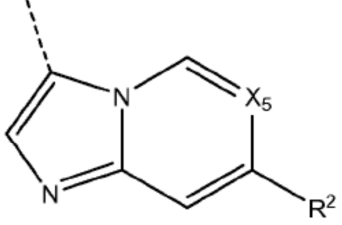
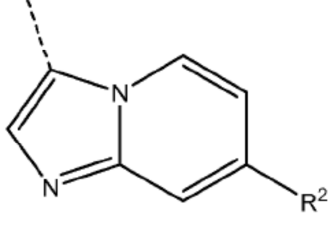
dioxano, tetrahidropiran (por ejemplo 4-tetrahidro piranil), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazona, piperazina, y N-alquilo piperazinas tal como N-metilo piperazina. En general, grupos heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen grupos saturados tales como piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina y N-alquilo piperazinas.

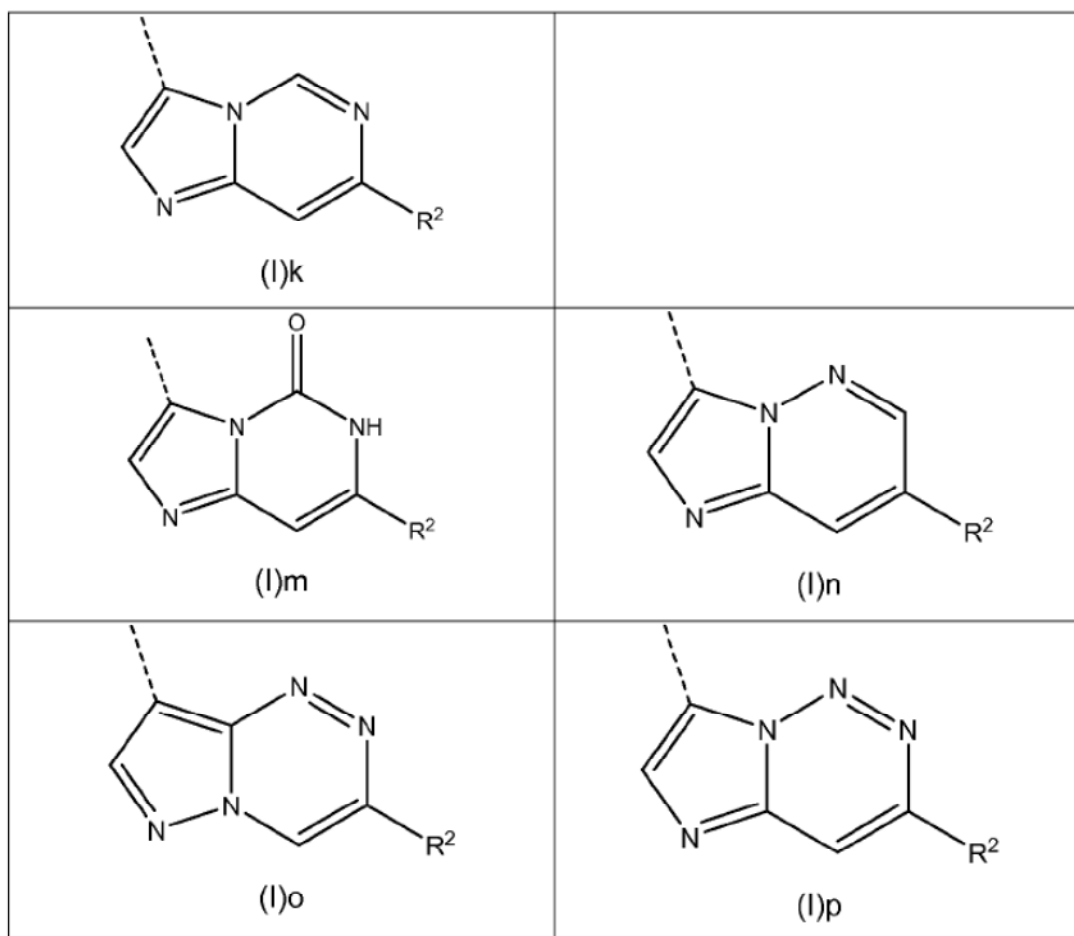
- 5 En un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno el anillo debe contener al menos un átomo de nitrógeno de anillo. Los grupos heterocíclicos pueden contener, por ejemplo unidades estructurales de amina cíclicas (por ejemplo como en pirrolidina), amidas cíclicas (tales como una pirrolidinona, piperidona o caprolactama), sulfonamidas cíclicas (tales como un isotiazolidina 1,1-dióxido, [1,2] tiazinano 1,1-dióxido o [1,2] tiacepano 1,1-dióxido) y combinaciones de los mismos.
- 10 Ejemplos particulares de grupos heterocíclicos no aromáticos que contienen nitrógeno incluyen aziridina, morfolina, tiomorfolina, piperidina (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinil), pirrolidona, dihidrotiazol, imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 6H-1,2,5- tiadiazina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil piperazinas tal como N-metil piperazina.
- 15 Los grupos heterocíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados policíclicos o sistemas de anillos puenteados tal como bicicloalcanos, tricicloalcanos y sus análogos oxa- y aza (por ejemplo adamantano y oxa-adamantano). Para una explicación de la distinción entre sistemas de anillos fusionados y puenteados, véase Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992.
- 20 Ejemplos de grupos carbocíclicos no aromáticos incluyen grupos cicloalcano tales como ciclohexilo y ciclopentilo, grupos cicloalquenilo tales como ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, así como ciclohexadienilo, ciclooctatetraeno, tetrahidronaftenilo y decalinilo. Los grupos heterocíclicos pueden ser cada uno no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos sustituyentes. Por ejemplo, grupos heterocíclicos pueden ser no sustituidos o sustituidos por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando el grupo heterocíclico es monocíclico o bicíclico, típicamente está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes
- 25 Como se mencionó anteriormente,  representa un enlace sencillo o doble. Será evidente para la persona experta que cuando X₅ representa C=O o R³ representa = O, X₄ y X₅ están unidos por un enlace sencillo.

Realizaciones particulares de la invención

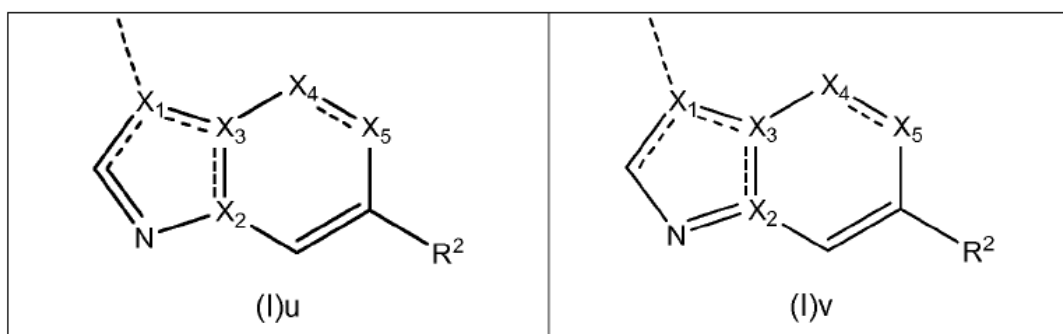
Ejemplos de sistemas de anillo abarcados por las definiciones de X₁-X₅ se muestran en las siguientes fórmulas (I)a, (I)c, (I)d, (I)e-(I)k, (I)m-(I)p:

30

 (I)a	
 (I)c	 (I)d
 (I)e	 (I)f
 (I)g	 (I)h
 (I)i	 (I)j



Ejemplos adicionales de sistemas de anillos abarcados por las definiciones de X_1 - X_5 se muestran en las siguientes fórmulas (I)u-(I)v:



- 5 En una realización, dos enlaces dentro del sistema de anillo de 5 miembros son dobles enlaces.

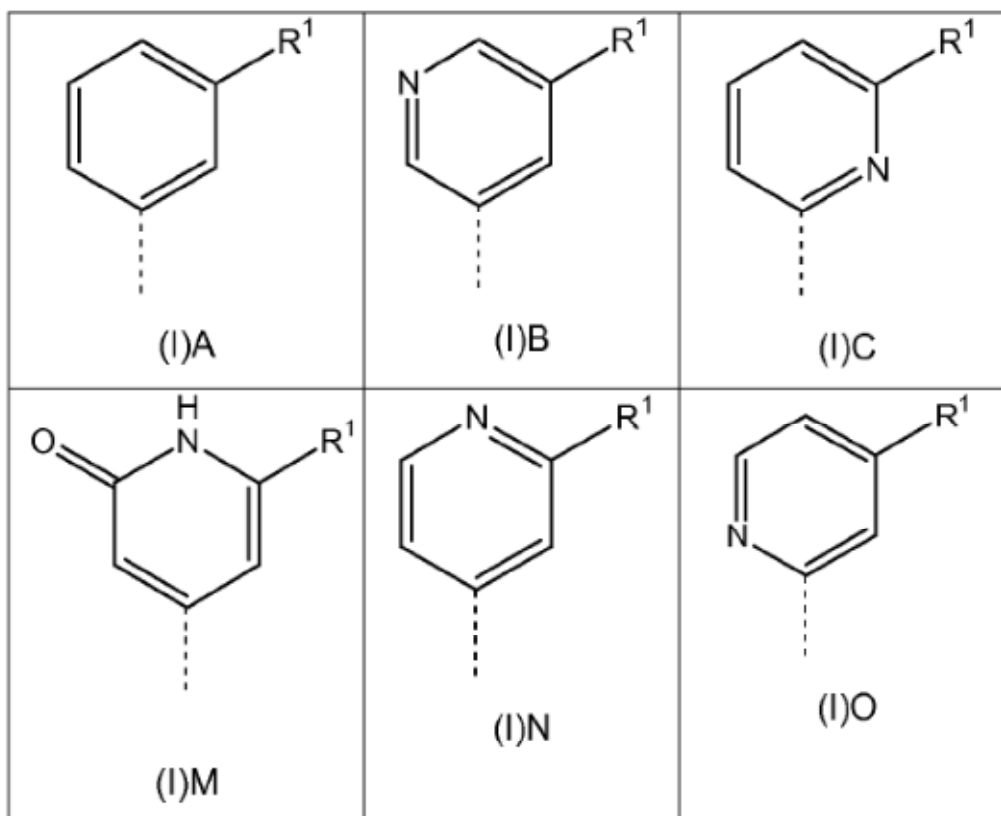
En una realización, X_1 , X_3 y X_5 representan C y X_2 y X_4 representan nitrógeno (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)a).

En una realización alternativa, X_1 , X_3 , X_4 y X_5 representan C y X_2 representa nitrógeno (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)e).

- 10 En una realización alternativa, X_1 , X_3 y X_4 representan C y X_2 y X_5 representan nitrógeno (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)f).

En una realización alternativa, X_1 y X_2 representan C, X_3 representa nitrógeno, X_4 representa CR^3 (por ejemplo CH) y X_5 representa CR^6 (por ejemplo C-Me) (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)h).

- En una realización alternativa, X_1 , X_2 , X_4 y X_5 representan C y X_3 representa nitrógeno (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)j).
- En una realización alternativa, X_1 , X_2 y X_4 representan C y X_3 y X_5 representan nitrógeno (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)k).
- 5 Se divulga un compuesto en el que X_2 , X_3 , X_4 y X_5 representan C y X_1 representa nitrógeno (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)q).
- Se divulga además un compuesto en el que X_2 , X_3 y X_5 representan C y X_1 y X_4 representan nitrógeno (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)r).
- 10 En una realización, X_1 - X_5 representan un sistema de anillo de fórmulas (I)a, (I)e o (I)j. En una realización adicional, X_1 - X_5 representan un sistema de anillo de fórmula (I)a o (I)j. En una realización adicional, X_1 - X_5 representan un sistema de anillo de fórmula (I)j.
- En una realización, cuando X_1 , X_2 y X_5 representan C, X_3 representa nitrógeno y A representa fenilo, B es un grupo diferente a un grupo heterocíclico.
- 15 Se divulga un compuesto en el que, cuando X_1 , X_2 , X_4 y X_5 representan C, X_3 representa nitrógeno y A representa pirimidinilo, B representa un grupo diferente a un grupo heterocíclico.
- Se divulga un compuesto en el que, cuando X_1 , X_3 , X_4 y X_5 representan C, X_2 representa nitrógeno y A representa pirimidinilo, B representa un grupo diferente a un grupo heterocíclico.
- En una realización, cuando X_1 , X_3 y X_5 representan C y X_2 y X_4 representan nitrógeno, R^a es un grupo diferente de =O.
- 20 Se divulga un compuesto en el que, cuando X_2 , X_3 , X_4 y X_5 representan C, X_1 representa nitrógeno, A representa tiazolilo, R^a representa un grupo diferente de $-\text{CONR}^x\text{R}^y$.
- Se divulga un compuesto en el que, cuando X_2 y X_3 representan C y X_1 representa nitrógeno, A representa un grupo diferente de pirazinilo.
- 25 Se divulga un compuesto en el que, cuando X_2 , X_3 , X_4 y X_5 representan C y X_1 representa nitrógeno, B representa un grupo diferente de fenilo.
- En una realización, cuando X_5 representa CR^6 y R^6 representa un grupo heterocíclico, dicho grupo heterocíclico es diferente de pirazol (por ejemplo opcionalmente pirazol sustituido).
- En una realización, cuando X_1 y X_2 representan carbono y X_3 representa nitrógeno, A representa un grupo fenilo.
- En una realización, cuando X_1 representa carbono, al menos uno de X_2 , X_3 , X_4 y X_5 es diferente de carbono.
- 30 Se divulga un compuesto en el que, cuando X_1 representa carbono y A representa pirimidinilo, B representa un grupo diferente de fenilo.
- Se divulga un compuesto en el que, cuando X_1 representa nitrógeno, A representa pirimidinilo, V representa $-(\text{CR}^e\text{R}^f)-$, B representa un grupo diferente de piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxomorfolinilo o tiodioxomorfolinilo.
- 35 Se divulga un compuesto en el que, cuando X_1 representa nitrógeno, A representa pirimidinilo, V representa $-(\text{CR}^e\text{R}^f)-$, B representa un sistema de anillo no aromático.
- Se divulga un compuesto en el que, cuando X_1 representa nitrógeno, X_2 y X_3 representan carbono, A representa pirimidinilo, V representa $-(\text{CR}^e\text{R}^f)-$, B representa un sistema de anillo aromático.
- Se divulga un compuesto en el que, cuando X_1 representa nitrógeno, A representa un grupo diferente de purin-2-ilo.
- 40 Ejemplos de sistemas de anillo abarcados por la definición A se muestran en las siguientes fórmulas (I)A-(I)C y (I)M-(I)O:



En una realización, A se selecciona de (I)B, (I)N y (I)O.

5 En una realización, A representa un grupo fenilo (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)A) opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3). En una realización, A representa fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un grupo $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ (por ejemplo $-CONH_2$), $-(CH_2)_s-CN$ (por ejemplo $-CN$), C_{1-6} alquilo (por ejemplo metil) o C_{1-6} alcoxi (por ejemplo metoxi).

10 En una realización, A representa un grupo fenilo (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)A) o un grupo piridilol (esto es, un sistema de anillo de fórmula (I)B) o (I)C) opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3). En una realización, A representa fenilo no sustituido o fenilo sustituido con un grupo $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ (por ejemplo $-CONH_2$), $-(CH_2)_s-CN$ (por ejemplo $-CN$), halógeno (por ejemplo flúor), C_{1-6} alquilo (por ejemplo metil), C_{1-6} alcohol (por ejemplo $-CH_2OH$) o $-OR^x$ (por ejemplo metoxi o $-OCH(Me)_2$).

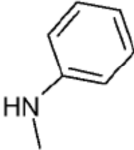
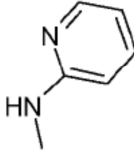
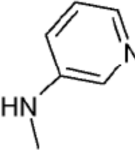
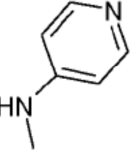
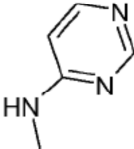
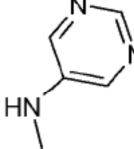
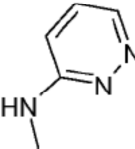
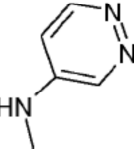
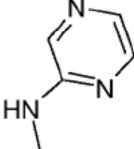
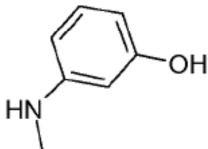
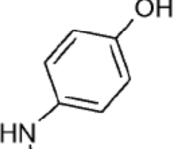
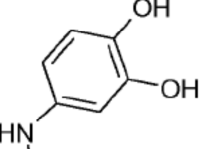
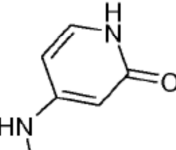
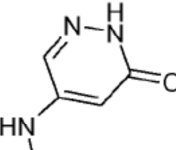
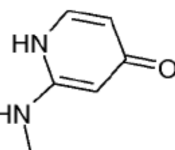
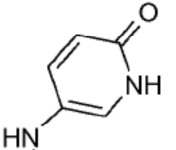
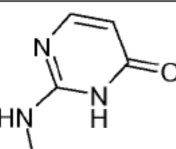
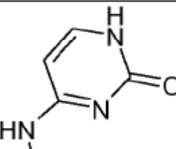
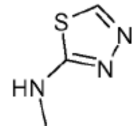
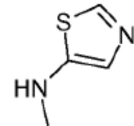
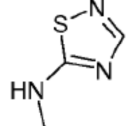
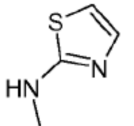
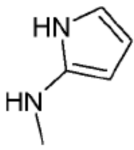
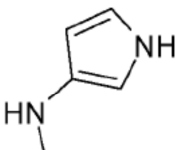
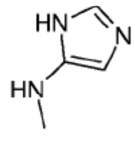
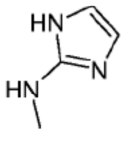
Se divulgan compuestos en donde X_1 representa nitrógeno, el anillo A se unirá a dicho grupo X_1 a través de un átomo de carbono.

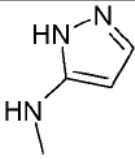
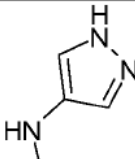
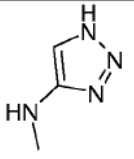
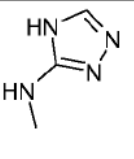
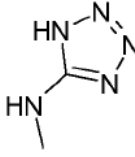
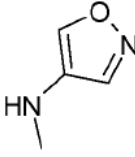
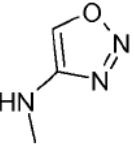
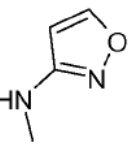
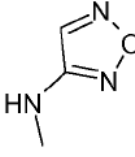
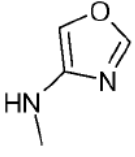
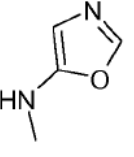
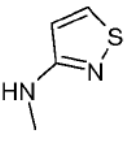
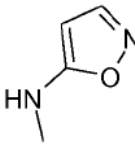
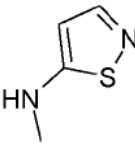
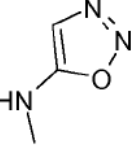
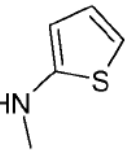
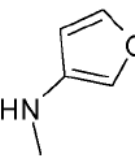
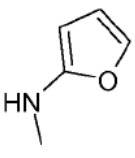
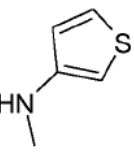
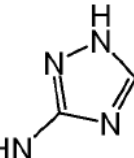
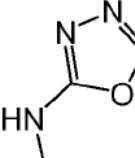
15 En una realización, A representa fenilo o piridilo, sustituido por NH-B en la posición 3 o en la posición 5. Cuando A representa fenilo, en una realización NH-B está presente en la posición 3 del fenilo con respecto a la posición de unión a X_1 .

En una realización, A representa fenilo o piridilo, sustituido por NH-B en la posición 5 y además opcionalmente sustituido por un único grupo R^a en la posición 3.

En una realización adicional, A representa fenilo no sustituido.

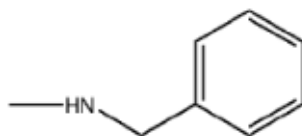
20 Cuando V y W representan un enlace, ejemplos de sistemas de anillos aromáticos abarcados por la definición B-NH son mostrados en las siguientes fórmulas B1-B47, en particular, B1-B45:

 B1	 B2	 B3	 B4
 B5	 B6	 B7	 B8
 B9	 B10	 B11	 B12
 B13	 B14	 B15	 B16
 B17	 B18		
 B19	 B20	 B21	 B22
 B23	 B24	 B25	 B26

 B27	 B28	 B29	 B30
 B31	 B32	 B33	 B34
 B35	 B36	 B37	 B38
 B39	 B40	 B41	 B42
 B43	 B44	 B45	 B46
 B47			

Cuando V y W representan un enlace, ejemplos particulares de anillos B incluyen B1, B4 y B9. Ejemplos adicionales particulares de anillos B incluyen B19-21, B22, B24, B25, B27-36, B38-40, B42 y B44.

Cuando V representa $-(CR^eR^f)_n-$ (por ejemplo, CH_2), un ejemplo de un sistema de anillo aromático abarcados por la definición B-NH- se muestra en la siguiente fórmula B48:



B48

Cuando V y W representan un enlace, ejemplos de sistemas de anillo saturados o parcialmente saturados abarcados por la definición B-NH- se muestran en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1

 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>
 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>
 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>
 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>	 <chem>CNC1=CC(=O)CC1</chem>		

5

En una realización, B representa -V-arilo. En una realización, V representa un enlace o CH₂. En una realización adicional, V representa un enlace. En una realización, el grupo arilo de B representa un grupo fenilo.

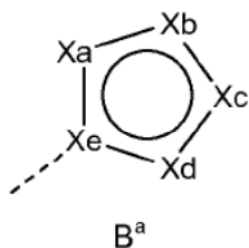
En una realización, B representa -W-heterociclilo.

En una realización, W representa un enlace.

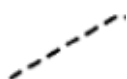
10 En una realización, B representa un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático.

En una realización, el grupo arilo o heterociclilo de B representa un sistema de anillo monocíclico aromático carbocíclico o heterocíclico que tiene por ejemplo un anillo de 5, 6 o 7 miembros (por ejemplo, fenilo, piridilo, pirazinilo, triazolilo o tiadiazolilo). En una realización adicional, el grupo heterociclilo de B representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo piridilo, pirazinilo, triazolilo o tiadiazolilo). En una realización adicional, el grupo heterociclilo de B representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo piridilo, pirazinilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o imidazolilo). En una realización aún adicional, el grupo heterociclilo de B representa un grupo de anillo heterocíclico de 5 miembros seleccionado a partir de compuestos de formula B^a, B^b y B^c:

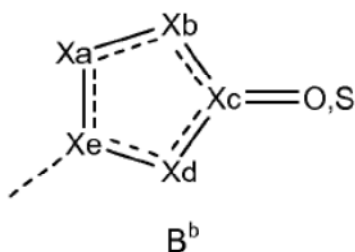
15



en donde Xa se selecciona de NH, CH, y S; Xb se selecciona de C, N, O, y S; Xc se selecciona de N, y O; Xd se selecciona de C, N, O, y S; Xe se selecciona de C y N y

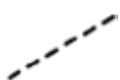


representa el punto de unión a NH;

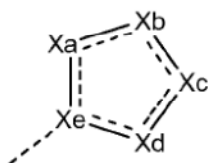


5

en donde la línea punteada  puede representar un enlace sencillo o doble; Xa se selecciona de NH, CH, y S; Xb se selecciona de C, N, O, y S; Xc se selecciona de C, S y N; Xd se selecciona de C, N, O, y S; Xe se selecciona C y N; y



representa el punto de unión a NH;



10

 B^c

en donde la línea punteada  puede representar un enlace sencillo o doble; Xa se selecciona de NH, CH, y S; Xb se selecciona de C, N, O, y S; Xc se selecciona de C, N, O, y S; Xd se selecciona de C, N, O, y S; Xe se selecciona de C y N; y



representa el punto de unión a NH

15 En una realización aún todavía adicional, el grupo heterociclilo de B representa oxadiazolilo, imidazolilo, triazolyl o tiadiazolyl. En una realización adicional, el grupo heterociclilo de B representa triazolilo o tiadiazolilo. En una realización aún todavía adicional, el grupo heterociclilo de B representa tiadiazolilo.

En una realización, cuando B representa -NH-C(Me)-fenilo o -NH-CH₂-fenilo, A representa un grupo monocíclico.

En una realización, q representa 0 o 1. Cuando q representa 1, en una realización, R¹ representa C₁₋₆ alquilo (por ejemplo metilo). Cuando q representa 1, en una realización alternativa, R¹ representa o -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo, -NH₂). En una realización adicional, q representa 0.

- 5 En una realización, R¹ y R^b representan independientemente un grupo R^a o un grupo -Y-arilo o -Z-heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3).

Se divulga un compuesto en el que, cuando R² representa hidrógeno, X₅ representa CR⁶ en donde R⁶ representa un grupo diferente de hidrógeno.

- 10 Se divulga un compuesto en el que, cuando X₅ representa CR⁶ en donde R⁶ representa un grupo diferente de hidrógeno, R² representa hidrógeno.

Cuando R² o R⁶ representa un grupo heterociclilo, en una realización el grupo heterociclilo es diferente de pirazolilo (por ejemplo pirazolilo opcionalmente sustituido).

Se divulga un compuesto en el que, R² representa C₁₋₆ alquilo (por ejemplo metil).

Se divulga un compuesto en el que, R² representa halógeno (por ejemplo cloro).

- 15 En una realización, R² representa un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a.

En una realización, R² representa un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^b.

En una realización, R² representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo R^b.

- 20 En una realización, R² representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^b seleccionados de halógeno (por ejemplo flúor), haloC₁₋₆ alcoxi (por ejemplo -OCF₃), -OR^x (por ejemplo metoxi o -OCH₂OHCH₂OH), C₁₋₆ alcohol (por ejemplo -CH₂OH), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo -COOH, -COOMe, -C(Me)₂-COOH, -CH₂-COOH o -C(Me)₂-COOMe), -(CH₂)_s-CN (por ejemplo -CH₂CN), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo -NMe₂, -(CH₂)₂-NH₂, -(CH₂)₂-NMe₂ o -NH-COCH₂- metoxi) o -O-(CH₂)_n-OR^x (por ejemplo -O-(CH₂)₂-etoxi).

- 25 En una realización, R² representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^b seleccionados de halógeno (por ejemplo flúor), haloC₁₋₆ alcoxi (por ejemplo -OCF₃), -OR^x (por ejemplo metoxi o -OCH₂OHCH₂OH), C₁₋₆ alcohol (por ejemplo -CH₂OH), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo -COOH, -COOMe, -C(Me)₂-COOH, -CH₂-COOH o -C(Me)₂-COOMe), -(CH₂)_s-CN (por ejemplo -CH₂CN), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo -NH₂, -NMe₂, -(CH₂)₂-NH₂, -(CH₂)₂-NMe₂ o -NHCO-CH₂-metoxi), -(CH₂)_s-CONR^xR^y (por ejemplo -CONHMe o -CH₂-CONHMe), -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y (por ejemplo -CH₂-NHSO₂Me) o -O-(CH₂)_n-OR^x (por ejemplo -O-(CH₂)₂-etoxi).

- 30 En una realización adicional, R² representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^b seleccionados de halógeno (por ejemplo flúor), C₁₋₆ alcohol (por ejemplo -CH₂OH), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo -NH₂), -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo -CH₂-COOH), -(CH₂)_s-CONR^xR^y (por ejemplo -CONHMe o -CH₂-CONHMe), -(CH₂)_s-NR^xSO₂-R^y (por ejemplo -CH₂-NHSO₂Me).

- 35 En una realización, R² representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo -Y-arilo (por ejemplo -Y-fenilo).

En una realización, Y representa -O-(CH₂)_s- (por ejemplo -O-CH₂-).

- 40 En una realización, R² representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo -Z-heterociclilo (por ejemplo -Z-morfolinilo, -Z-azetidino, -Z-pirrolidinilo, -Z-tetrazolilo, -Z-piperidinilo, -Z-piperazinilo) en donde cada grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a seleccionados de C₁₋₆ alquilo (por ejemplo metilo) o grupos -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo -COOH, -COOMe o -COOtBu).

- 45 En una realización, R² representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo -Z-heterociclilo (por ejemplo -Z-morfolinilo, -Z-azetidino, -Z-pirrolidinilo, -Z-tetrazolilo, -Z-piperidinilo, -Z-piperazinilo) en donde cada grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a seleccionados de C₁₋₆ alquilo (por ejemplo metilo), =O (por ejemplo piperazin-2-ona) o grupos -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo -COOH, -COOMe o -COOtBu).

En una realización adicional, R² representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo halógeno (por ejemplo flúor), -Z-heterociclilo (por ejemplo -CH₂-morfolinilo, -CH₂-piperazinilo, -CH₂-piperidinilo, -CH₂-

azetidilil), $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (por ejemplo $-COOH$ o $-C(Me)_2-COOH$), en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo metil), o $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (por ejemplo $-COOH$).

- 5 En una realización adicional, R^2 representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo halógeno (por ejemplo flúor), -Z-heterociclilo (por ejemplo $-CH_2$ -morfolinilo, $-CO$ -morfolinilo, $-CH_2$ -piperazinilo, $-CH_2$ -piperidinilo, $-CH_2$ -azetidilil), $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (por ejemplo $-COOH$ o $-C(Me)_2-COOH$), en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo metil), o $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (por ejemplo $-COOH$).

- 10 En una realización, R^2 representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un grupo -Z-heterociclilo (por ejemplo $-CH_2$ -morfolinilo, $-CO$ -morfolinilo, $-CH_2$ -piperidinilo o $-CH_2$ -piperazinilo) en donde cada grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a seleccionados de C_{1-6} alquilo (por ejemplo metil) o $=O$ (por ejemplo piperazin-2-ona).

En una realización aún adicional, R^2 representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (por ejemplo flúor) o un grupo -Z-heterociclilo (por ejemplo $-CH_2$ -morfolinilo o $-CH_2$ -piperazinilo) en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo metil).

- 15 En una realización aún adicional, R^2 representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (por ejemplo flúor).

En una realización, R^2 representa un grupo heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a .

- 20 En una realización, R^2 representa un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a .

En una realización, R^2 representa un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un grupo R^b .

En una realización, R^2 representa un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un grupo -Z-heterociclilo o $-(CH_2)_s-NR^xR^y$.

- 25 En una realización, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo morfolinilo, piperazinilo, piridilo, tienilo, pirazinilo, benzotienilo, furanilo o pirimidinilo) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^b seleccionados de $=O$ (por ejemplo piridinona), C_{1-6} alquilo (por ejemplo metil), $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo $-NH_2$), $-OR^x$ (por ejemplo metoxi), $-COR^x$ (por ejemplo $-COMe$) o grupos C_{1-6} alcohol (por ejemplo $-CH_2OH$).

- 30 En una realización, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo morfolinilo, piperazinilo, piridilo, tienilo, pirazinilo, benzotienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, benzodioxolilo, pirrolidinilo, azetidililo, piperidinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, benzodioxolilo, tetrahidrotriazolopirazinilo o pirimidinilo) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^b seleccionados de $=O$ (por ejemplo piridinona o 5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazolil), $=S$ (por ejemplo tioxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazolil), halógeno (por ejemplo flúor), C_{1-6} alquilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, i-Pr o t-Bu), halo C_{1-6} alquilo (por ejemplo $-CH_2-F$, $-CF_3$ o $-CH_2CF_3$), C_{3-8} cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo), $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo $-NH_2$), $-OR^x$ (por ejemplo hidroxi, metoxi o $-O-i-Pr$), $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ alquilo (por ejemplo $-CH_2-O-Me$), $-COR^x$ (por ejemplo $-COMe$), $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (por ejemplo $-COOH$, $-COOEt$ o $-COOt-Bu$), $-S-R^x$ (por ejemplo $-S-Me$), $-SO_2-R^x$ (por ejemplo $-SO_2-Et$), $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo $-NH_2$), $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ (por ejemplo $-SO_2-NMe_2$) o grupos C_{1-6} alcohol (por ejemplo $-C(OH)(Me)_2$ o $-CH_2OH$).

- 40 En una realización, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo morfolinilo, piperazinilo, piridilo, tienilo, pirazinilo, pirazolilo, piperidinilo, benzodioxolilo, benzotienilo, furanilo o pirimidinilo) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^b seleccionados de $=O$ (por ejemplo piridinona), C_{1-6} alquilo (por ejemplo metil), $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo $-NH_2$), $-OR^x$ (por ejemplo metoxi), $-COR^x$ (por ejemplo $-COMe$), $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (por ejemplo $-COOEt$), $-SO_2-R^x$ (por ejemplo $-SO_2Et$) o grupos C_{1-6} alcohol (por ejemplo $-CH_2OH$).

- 45 En una realización, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo morfolinilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piperidinilo, benzodioxolilo o pirimidinilo) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) grupos R^b seleccionados de C_{1-6} alquilo (por ejemplo metil), $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo $-NH_2$), $-COR^x$ (por ejemplo $-COMe$), $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (por ejemplo $-COOEt$) o $-SO_2-R^x$ (por ejemplo $-SO_2Et$).

En una realización adicional, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo piridilo) opcionalmente sustituido por un grupo Z-heterociclilo (por ejemplo -Z-piperazinilo, -Z-morfolinilo o -Z-piperidinilo).

- 50 En una realización adicional, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo piridilo) opcionalmente sustituido por un grupo Z-heterociclilo (por ejemplo -Z-piperazinilo, -Z-morfolinilo, -Z-tetrahidropiranilo o -Z-piperidinilo).

En una realización aún adicional, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo piridilo) opcionalmente sustituido por un grupo Z-heterociclilo (por ejemplo -O-tetrahidropiranil).

En una realización aún adicional, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo piridilo) opcionalmente sustituido por un grupo $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo $-NH_2$).

- 5 En una realización adicional, R^2 representa oxazol, oxadiazol, triazol, tetrazol, pirazol, tiadiazol, tiazol, imidazol u oxatiadiazol opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a .

En una realización adicional, R^2 representa oxazol, oxadiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol u oxatiadiazol opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a .

- 10 En una realización adicional, R^2 representa tiadiazol, tiazol, o imidazol opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a .

En una realización adicional, R^2 representa un grupo heterociclilo de 5 miembros (por ejemplo. oxazol, oxadiazol, triazol (por ejemplo 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol), tetrazol, tiadiazol o oxatiadiazol) opcionalmente sustituido por un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo metilo o etilo) o $-S-R^x$ (por ejemplo $-S-Me$).

- 15 En una realización adicional, R^2 representa oxadiazol (por ejemplo 1,3,4-oxadiazol), tetrazol o tiadiazol (por ejemplo 1,3,4-tiadiazol) opcionalmente sustituido por un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo metilo o etilo) o $-S-R^x$ (por ejemplo $-S-Me$).

En una realización adicional, R^2 representa pirazol opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a , por ejemplo uno o dos grupos C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituidos (por ejemplo CH_3 , CH_2OH , $(CH_2)_2OH$ o $(CH_2)_2NH_2$).

- 20 En una realización adicional, R^2 representa pirazol opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a , por ejemplo uno o dos grupos C_{1-4} alquilo (por ejemplo grupos metilo).

En una realización adicional, R^2 representa oxazol, oxadiazol, triazol, tetrazol, imidazol, tiadiazol o oxatiadiazol sustituido con uno o dos grupos C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituidos (por ejemplo CH_3 , CH_2OH) o un grupo $=O$.

En una realización adicional, R^2 representa oxazol, oxadiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol o oxatiadiazol sustituido con uno o dos grupos C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituidos (por ejemplo CH_3 , CH_2OH).

- 25 En una realización adicional, R^2 representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (por ejemplo flúor) o R^2 representa un grupo heterociclilo de 5 miembros (por ejemplo. oxadiazol, tetrazol o tiadiazol) opcionalmente sustituido por un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo metilo o etilo) o $-S-R^x$ (por ejemplo $-S-Me$).

- 30 En una realización adicional, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo piridilol o pirimidinilo) opcionalmente sustituido por un grupo -Z-heterociclilo (por ejemplo -Z-azetidino, -Z-piperazinilo, -Z-morfolinilo o -Z-piperidinilo).

En una realización adicional, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo piridilo) opcionalmente sustituido por un grupo Z-heterociclilo (por ejemplo -Z-piperazinilo, -Z-morfolinilo o -Z-piperidinilo).

En una realización adicional, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo piridilo) opcionalmente sustituido por un grupo Z-heterociclilo (por ejemplo -Z-piperazinilo, -Z-morfolinilo, Z-tetrahidropiranilo o -Z-piperidinilo).

- 35 En una realización aún adicional, R^2 representa un grupo heterociclilo (por ejemplo piridilo) opcionalmente sustituido por un grupo $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (por ejemplo $-NH_2$).

Se divulga un compuesto en el que, R^2 representa halógeno (por ejemplo flúor o cloro). También se divulga un compuesto en el que, R^2 representa halógeno (por ejemplo cloro).

- 40 Se divulga un compuesto en el que, R^2 representa C_{1-6} alquilo (por ejemplo metilo o etilo) opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^b (por ejemplo $-CH_2OH$, $-C(OH)(Me)_2$ o $-CF_3$).

Se divulga un compuesto en el que, R^2 representa C_{3-8} cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo).

Se divulga un compuesto en el que, R^2 representa $-CH=N-OR^w$ (por ejemplo $-CH=N-OH$ o $-CH=N-OMe$).

Se divulga un compuesto en el que, R^2 representa $-NHSO_2R^w$ (por ejemplo $-NHSO_2Me$).

Se divulga un compuesto en el que, R^2 representa C_{1-6} alcoxi (por ejemplo metoxi o etoxi).

Se divulga un compuesto en el que, R^2 representa C_{2-6} alquínilo (por ejemplo etinilo o propinilo) opcionalmente sustituido por un grupo R^b (por ejemplo $-C\equiv C-Si(Me)_4$). En una realización adicional, R^2 representa C_{2-6} alquínilo (por ejemplo etinilo) opcionalmente sustituido por un grupo R^b (por ejemplo $-C\equiv C-Si(Me)_4$). En una realización adicional, R^2 representa C_{2-6} alquínilo (por ejemplo etinilo) opcionalmente sustituido por un grupo R^b (por ejemplo ciclopropilo).

5 Se divulga un compuesto en el que, R^2 representa $-C\equiv N$.

Se divulga un compuesto en el que, R^2 representa C_{2-6} alquénilo opcionalmente sustituido por un grupo R^b (por ejemplo $-CH=CH-COOEt$ o $-CH=CHCONHMe$).

10 En una realización R^6 representa halógeno, hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alquénilo, C_{2-6} alquínilo, $-C\equiv N$, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquénilo, $-NHSO_2R^w$, $-CH=N-OR^w$, o un grupo monocíclico heterocíclico de 3-6 miembros en donde dichos grupos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquénilo, C_{2-6} alquínilo y heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^a .

En una realización R^2 y R^6 may be opcionalmente sustituido por un grupo R^b . En una realización adicional R^b incluye un grupo R^a o -Y-arilo o -Z-heterocíclico.

En una realización, Y y Z representan independientemente $-CO-$, $-O-(CH_2)_s-$ o $-NH-(CH_2)_n-$.

15 En una realización, Z representa un enlace, CO , $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$, $-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_3$) o $-O-$. En una realización adicional, Z representa $-O-$, CO o $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$). En una realización aún adicional, Z representa $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$).

En una realización, Y y Z representan independientemente un enlace, CO , $-CH_2-$, $-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_3$ o $-O-$.

20 En una realización, Z representa un enlace, CO , $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$, $-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_3$) o $-O-$. En una realización adicional, Z representa $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$).

En una realización, Z representa un enlace, CO , $-(CH_2)_n-$ (por ejemplo $-CH_2-$, $-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_3$) o $-O-$.

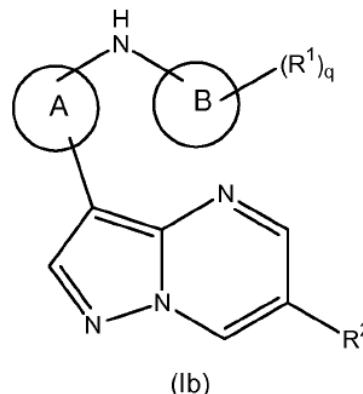
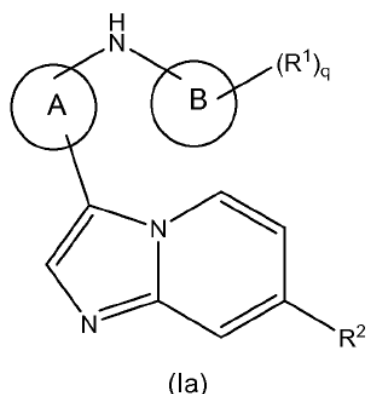
En una realización, Z representa un enlace o $-CH_2-$.

En una realización, R^b representa un grupo R^a o un grupo -Y-arilo o -Z-heterocíclico en donde dichos grupos arilo y heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3).

25 En una realización, R^e , R^f y R^w representan independientemente hidrógeno o metilo. En una realización adicional, R^e , R^f y R^w representan hidrógeno.

En una realización, n representa 1.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib):



30 en donde

A representa un grupo fenilo o piridinilo el cual puede ser opcionalmente sustituido por uno o mas grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^a ;

B representa un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático o no aromático;

R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} alcohol, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, halo- C_{1-6} alquilo, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo o C_{3-8} cicloalqueno;

R^2 representa un grupo arilo o heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o mas grupos R^b ;

- 5 R^a representa grupos halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalqueno, $-\text{OR}^x$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$, halo- C_{1-6} alquilo, halo- C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcohol, $=\text{O}$, $=\text{S}$, nitro, $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$, $-\text{S}-\text{R}^x$, $-\text{SO}-\text{R}^x$, $-\text{SO}_2-\text{R}^x$, $-\text{COR}^x$, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{CONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{COR}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{SO}_2-\text{R}^y$, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{CR}^x\text{R}^y-(\text{CH}_2)_t-\text{OR}^z$, o $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$;

- 10 R^1 y R^b representa un grupo R^a o un grupo $-\text{Y}$ -arilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

Y y Z representan independientemente un enlace, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_s-$, $-\text{COO}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x-$, $-\text{CONR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x-$, $-\text{NR}^x\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y-$, $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$, $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-$, $\text{S}-$, $-\text{SO}-$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-$;

n representa independientemente un entero de 1-4;

s y t representan independientemente un entero de 0-4;

- 15 q representa un entero de 0-2;

arilo representa un anillo carbocíclico;

heterociclilo representa un anillo heterocíclico;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Se apreciará que las realizaciones específicas de los grupos A , B , R^1 , q y R^2 en la fórmula (Ia) y (Ib) anteriores son como se delinean aquí anteriormente para la fórmula (I)

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) como se define aquí anteriormente

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde:

A es fenilo o piridina (por ejemplo piridin-4-il);

- 25 B es bencilo, tiadaizol (e.g [1,2,4]tiadiazol-5-ilo o [1,3,4]tiadiazol-2-il), [1,2,4]triazol-3-amino, 1-Metil-1 Himidazol- 2-ilo o [1,3,4]oxadiazol-2-ilo;

R^2 es un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido tal como heterociclo que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido tal como pirazol o tetrazol, en donde los sustituyentes son opcionalmente seleccionados de halógeno por ejemplo flúor, amino y C_{1-4} alquilo por ejemplo metilo.

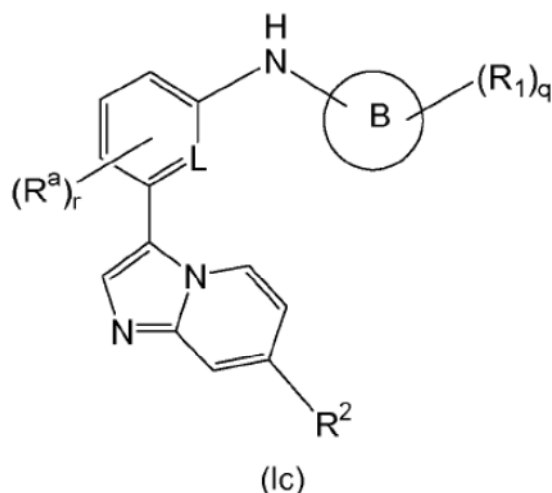
En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en donde:

- 30 A es fenilo o piridina (por ejemplo piridin-4-il);

B es bencilo, tiadaizol (por ejemplo [1,2,4]tiadiazol-5-ilo o [1,3,4]tiadiazol-2-il), [1,2,4]triazol-3-amino, 1-Metil-1 H-imidazol- 2-ilo o [1,3,4]oxadiazol-2-ilo;

- 35 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno por ejemplo flúor (tal como 4-fluorofenil), piridina opcionalmente sustituido con amino (tal como 4-aminopiridin-2-il), pirazol opcionalmente sustituido con metilo (tal como 1-Metil-1 H-pirazol-4- il) o tetrazol opcionalmente sustituido con metilo (tal como 2-Metil-2H-tetrazol-5-il).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es una subfórmula de (Ia) y se define por un compuesto de fórmula (Ic):

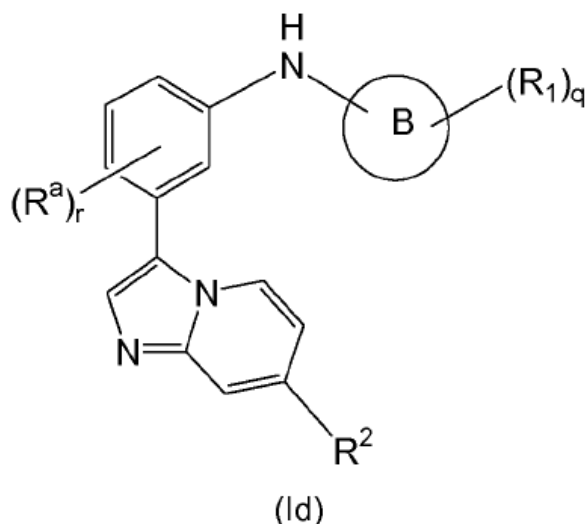


en donde R^a , R^1 , R^2 , B y q son como se define aquí, r representa un entero de 0 a 3 y L representa un átomo de carbono o de nitrógeno.

Se definen aquí preferencias particulares de las variables R^a , R^1 , R^2 , B y q

- 5 En particular R^2 es fenilo opcionalmente sustituido o un monocíclico heterocíclico de 5-6 miembros. Preferencias particulares de R^2 son como se delinean aquí.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es una subfórmula de (Ia) y está definida por un compuesto de fórmula (Id):



- 10 en donde R^a , R^1 , R^2 , B, y q son como se define aquí y r representa un entero de 0 to 3.

Se definen aquí preferencias particulares de las variables R^a , R^1 , R^2 , B y q

- 15 En particular, en una realización R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por R^b . En otra realización R^2 es fenilo opcionalmente sustituido por R^a . En una realización el grupo R^a o R^b está en la posición 3 o 4 del anillo de fenilo. En una realización donde el anillo de fenilo es sustituido por R^a , el grupo R^a está en la posición 4 del anillo de fenilo. En una realización donde el anillo de fenilo es sustituido por R^b , donde el grupo R^b es grupo -Y-carbociclo (por ejemplo Y-aril) o grupo -Z-heterociclilo, el grupo R^b está en la posición 3 del anillo de fenilo.

- 20 En una realización los grupos R^b se seleccionan de halógeno (por ejemplo flúor o cloro), deuterio (por ejemplo D5), haloC₁₋₆ alquilo (por ejemplo -CF₃), haloC₁₋₆ alcoxi (por ejemplo -OCF₃), -OR^x (por ejemplo metoxi o -OCH₂OHCH₂OH), C₁₋₆ alquilo (por ejemplo i-Pr), C₁₋₆ alcanoil (por ejemplo -CH₂OH), -(CR^xR^y)_s COOR^z (por ejemplo -COOH, -COOMe, -C(Me)₂-COOH, -CH₂-COOH o -C(Me)₂-COOMe), -(CH₂)_s CN (por ejemplo -CN o -CH₂CN), -

(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo -NMe₂, -(CH₂)₂-NH₂, -(CH₂)₂-NMe₂ o -NHCO-CH₂-metoxi), -O-(CH₂)_n-OR^x (por ejemplo -O-(CH₂)₂-etoxi), -(CH₂)_s-CONR^xR^y (por ejemplo -CONH₂, -CONHMe, -CONH₂Et, -CONH-iPr, -CH₂-CONHMe, -CONH-(CH₂)₂-OMe o -CONH-(CH₂)₂-NH₂), -SO₂-R^x (por ejemplo -SO₂Me), -(CH₂)_s-SO₂NR^xR^y (por ejemplo -SO₂NH₂), -(CH₂)_s-NR^x-SO₂-R^y (por ejemplo -NHSO₂Me o -CH₂-NHSO₂Me), -(CH₂)_s-NH-SO₂-NR^xR^y (por ejemplo -NHSO₂-NMe₂).

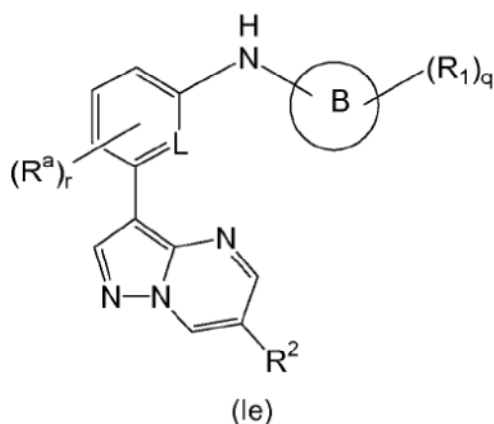
En una realización los grupos R^b se seleccionan de halógeno (por ejemplo flúor), haloC₁₋₆ alcoxi (por ejemplo -OCF₃), -OR^x (por ejemplo metoxi o -OCH₂OHCH₂OH), C₁₋₆ alcohol (por ejemplo -CH₂OH), -(CR^xR^y)_s COOR^z (por ejemplo -COOH, -COOMe, -C(Me)₂-COOH, -CH₂-COOH o -C(Me)₂-COOMe), -(CH₂)_s CN (e.g. -CH₂CN), -(CH₂)_s-NR^xR^y (por ejemplo -NMe₂, -(CH₂)₂-NH₂, -(CH₂)₂-NMe₂ o -NH-CO-CH₂-metoxi) o -O-(CH₂)_n-OR^x (por ejemplo -O-(CH₂)₂-etoxi).

En una realización los grupos R^b se seleccionan de halógeno (por ejemplo flúor), grupo -Y-arilo (por ejemplo -Y-fenil) o grupo -Z-heterociclilo (por ejemplo -Z-morfolinilo, -Z-azetidino, -Z-pirrolidinilo, -Z-piperidinilo, -Z-piperazinilo) en donde cada grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a seleccionados de C₁₋₆ alquilo (por ejemplo metilo) o grupos -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo -COOH, -COOMe o -COOtBu) y donde Z es CO, CH₂ o un enlace.

En una realización los grupos R^b se seleccionan del grupo -Z-heterociclilo (por ejemplo -Z-morfolinilo, -Z-azetidino, -Z-pirrolidinilo, -Z-pirazolilo, -Z-tetrazolilo, -Z-piperidinilo, -Z-piperazinilo, -Z-diazepanilo o -Z-tetrahidropiranil) en donde cada grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos R^a seleccionados de C₁₋₆ alquilo (por ejemplo metilo o etilo), =O, -COR^x (por ejemplo -COMe) o grupos -(CR^xR^y)_s-COOR^z (por ejemplo -COOH, -COOMe o -COOtBu) y donde Z es CH₂ o un enlace.

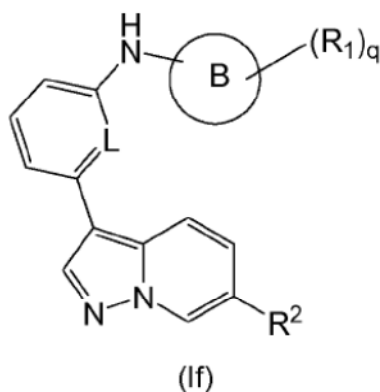
En una realización aún adicional, R² representa un grupo arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno (por ejemplo flúor). En una realización aún adicional, R² representa 4-fluoro-fenilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un subfórmula de (Ib) y está definida por un compuesto de fórmula (Ie):



en donde R^a, R¹, R², B, L y q son como se define aquí y r representa un entero de 0 to 3.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (If):



en donde R^a, R¹, R², B, L y q son como se define aquí.

Se divulgan compuestos seleccionados de los Ejemplos 1-43, el producto del Procedimiento F8 [Bencil-[3-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-amina], el material de partida del Procedimiento A4c [3-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina y el producto del Procedimiento G1 [[3-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-amina]).

Se divulgan compuestos seleccionados de los Ejemplos 1-42.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-13.

Se divulgan compuestos seleccionados de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, el producto del Procedimiento F8 [Bencil-[3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-amina], el material de partida del Procedimiento A4c [3-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina y el producto del Procedimiento G1 [[3-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-amina]).

Se divulgan compuestos seleccionados de los Ejemplos 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 43 y el material de partida del Procedimiento A4c [3-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina]).

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 7, 10, 11, 14, 27, 29, 31, 34, 37, 39 y 43.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-22, 24-40, 42 y 43.

Métodos para la preparación de compuestos de Fórmula (I)

En esta sección, como en todas las otras secciones de esta solicitud a menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la fórmula (I) también incluyen todos los otros subgrupos y ejemplos de los mismos como se define aquí. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos por la persona experta. En particular, los compuestos de fórmula (I) se preparan fácilmente por químicas de acoplamiento mediadas por paladio entre cloro aromático, bromo, yodo, o pseudohalógenos tales como compuestos de trifluorometanosulfonato (triflato) o de tosilato, y ácidos borónicos aromáticos o derivados de estannano. En particular, la química de acoplamiento de Suzuki es ampliamente aplicable para síntesis de estos compuestos. La reacción de Suzuki se puede llevar a cabo bajo condiciones típicas en presencia de un catalizador de paladio tal como bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio o un catalizador de paladaciclo (por ejemplo, el catalizador paladaciclo descrito en Bedford, RB y Cazin, CSJ (2001) Chem. Commun., 1540-1541) y una base (por ejemplo, un carbonato tal como carbonato de potasio) como se discute en más detalle más adelante. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente polar, por ejemplo un sistema de solvente acuoso, incluyendo etanol acuoso, o un éter tal como dimetoxietano o dioxano, y la mezcla de reacción típicamente se somete a calentamiento, por ejemplo a una temperatura de 80 °C o más, por ejemplo una temperatura en exceso de 100 °C.

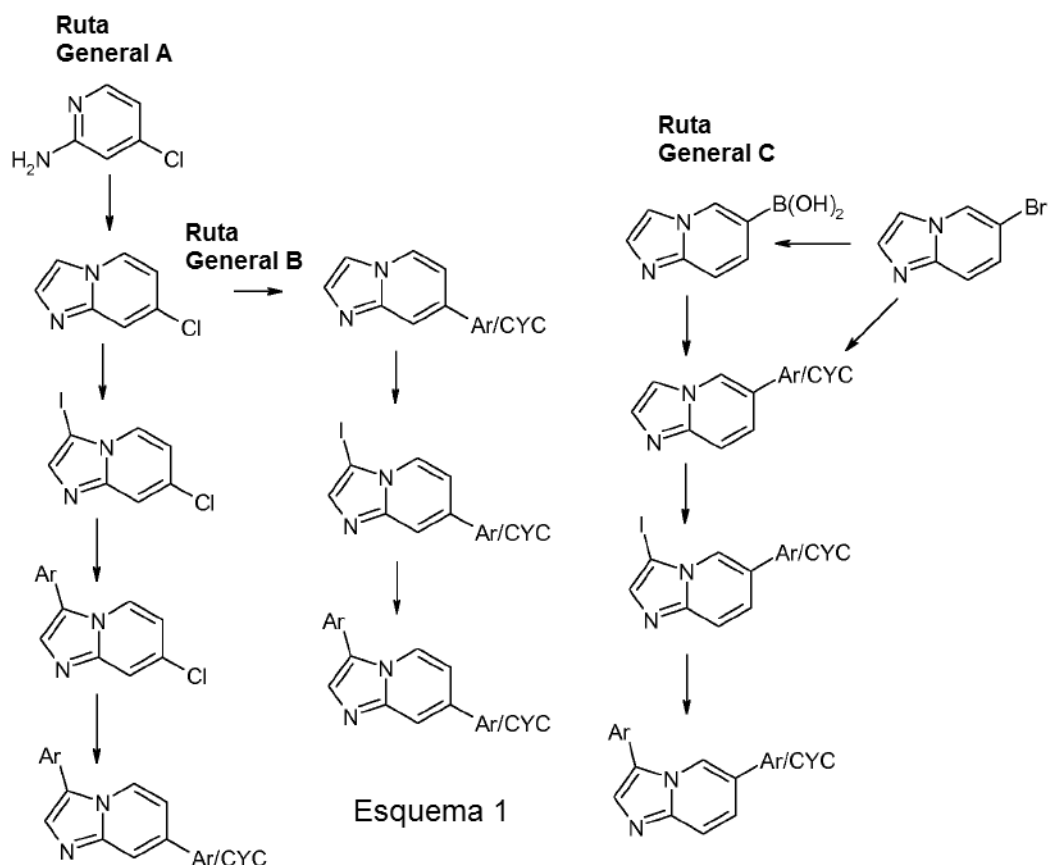
Como se ilustra en el Esquema 1, el núcleo de imidazo[1,2-*a*] piridina núcleo se puede sintetizar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles utilizando la Ruta A (para dar un anillo de 3,7 disustituido) o C (para dar un anillo de 3,6 disustituido

4-cloro-piridin-2-ilamina o 4-bromo-piridin-2-ilamina en un solvente apropiado y la base pueden ser ciclizadas bajo reflujo con cloroacetaldehído para dar el anillo de imidazopiridina. El 7-cloro-imidazo[1,2-*a*]piridina en un solvente apropiado puede ser entonces yodado por ejemplo, utilizando N-yodosuccinimida a temperatura ambiente.

La funcionalidad apropiada puede ser entonces agregada en las posiciones halógenadas, por ejemplo usando un rango de reacciones metalcatalizadas. En particular, los ácidos borónicos apropiadamente funcionalizados o sus ésteres de boronato pueden reaccionar con el haluro de arilo. Esta transformación, comúnmente conocida como la reacción de Suzuki, ha sido revisado por Rossi et al (2004), Synthesis 15, 2419).

La reacción de Suzuki se lleva a cabo a menudo en mezclas de agua y solventes orgánicos. Ejemplos de solventes orgánicos adecuados incluyen tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, N-metil pirrolidinona, etanol, metanol y dimetilformamida. La mezcla de reacción típicamente se somete a calentamiento, por ejemplo a una temperatura en exceso de 100 °C. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y fosfato de potasio. Ejemplos de catalizadores adecuados incluyen cloruro de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0), bis(trifenilfosfina)paladio(0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis(triciclohexilfosfina)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio(II), diclorobis(tri-*o*-toluilsfosfina)paladio(II), complejo de cloruro de dinorbornilfosfina 2'-(dimetilamino)-2-bifenilpaladio(II) y complejo de cloruro de dinorbornilfosfina 2-(dimetilamino)ferrocen-1-il-paladio(II).

En algunos casos se pueden agregar ligandos adicionales para facilitar la reacción de acoplamiento. Ejemplos de ligandos adecuados incluyen tri-*t*-butilfosfina, 2,2-bis(difenilfosfina)-1,1-binaftilo, trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfina)etano, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, triciclohexilfosfina, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xantano, 1,3-bis(difenilfosfina)propano, 2-(di-*t*-butilfosfina)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2'-(*n,n*-dimetilamino)-bifenilo, tri-*o*-toluylfosfina, 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, tri(2-furil)fosfina, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo y 2-di-*tert*-butilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo.

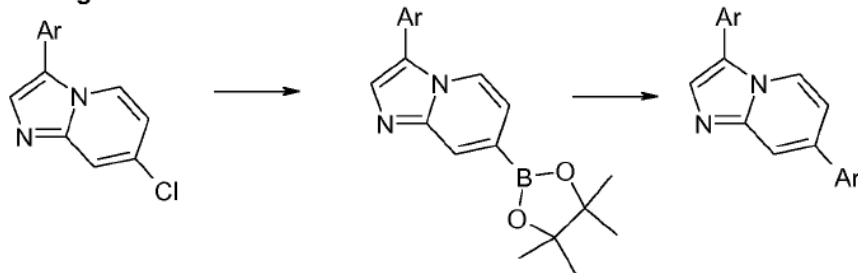


Otros ejemplos de posibles funcionalizaciones catalizadas de metal del haluro son reacciones con reactivos de organo-estaño (la reacción de Stille), con reactivos de Grignard y reacción con nucleófilos de nitrógeno. Una visión general, y referencias destacadas adicionales, de estas transformaciones se presentan en "Palladium Reagents and Catalysts" [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] y Handbook of Organo Palladium Chemistry for Organic Synthesis [Volume 1, Edited by Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

En particular, una reacción que puede ser utilizada es la reacción de tipo Buchwald-Hartwig (véase *Review*: J. F. Hartwig (1998), *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 2046-2067), que provee un medio para la síntesis catalizada por paladio de aril aminas. Los materiales de partida son los haluros de arilo o pseudohaluros (por ejemplo triflatos) y aminas primarias o secundarias, en presencia de una base fuerte tal como *tert*-butóxido de sodio y un catalizador de paladio tal como tris-(dibencilidenoacetona)-dipaladio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), o 2,2'-bis (difenilfosfina)-1'-binaftilo (BINAP).

En particular, para los compuestos de síntesis de fórmula (I) el haluro de arilo pueden hacerse reaccionar con ácido 3-aminobenzenoborónico usando un catalizador de metal apropiado por ejemplo cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) para formar el precursor de amina para las formaciones de enlace de amina secundaria.

Esta secuencia de reacciones delineada en la Ruta A puede ser alternada como se delinea en la Ruta B. Alternativamente, la funcionalidad de halógeno en la posición 7 de la imidazo[1,2-*a*]piridina se puede convertir en un ácido borónico o éster y se utiliza para sintetizar motivos alternativos como se delinea en el Esquema 2. Esto puede ser entonces utilizado directamente en cualquiera de las reacciones catalizadas por metales delineados aquí. Por ejemplo, para la conversión de un haluro a un boronato, el haluro se hace reaccionar con un catalizador de paladio y un ligando de fosfina en un solvente apropiado, por ejemplo dioxano, y una base, por ejemplo, KOAc, y el compuesto de boro sustituido apropiado.

Ruta general E

Esquema 2

Una vez sintetizado, se puede emplear un rango de conversiones de grupos funcionales en compuestos de imidazopiridina sustituidos con di-arilo para producir compuestos adicionales de fórmula (I). Por ejemplo, algunas de las siguientes reacciones se pueden utilizar hidrogenación por ejemplo, utilizando catalizador de níquel Raney, hidrólisis, desprotección y oxidación.



Esquema 3

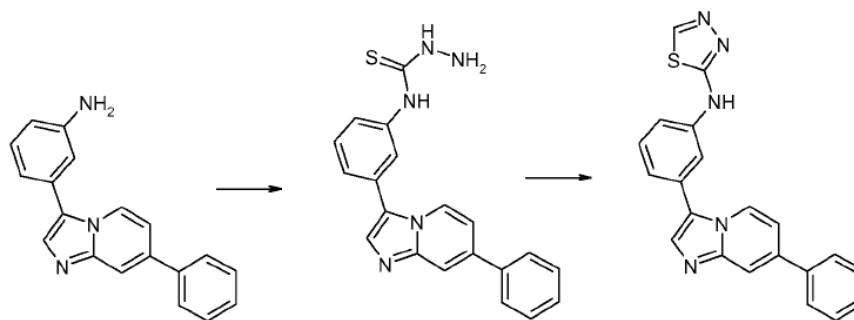
En particular, como se delinea en el Esquema 3, la funcionalidad amina introducida se puede utilizar para sintetizar compuestos de ciclicamina.

- Las aminas se pueden preparar por reducción del compuesto correspondiente nitro bajo condiciones estándar. La reducción se puede efectuar, por ejemplo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono en un solvente polar tal como etanol o dimetilformamida a temperatura ambiente.

- Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo amina secundaria, se pueden preparar a partir de los compuestos amino por un número de métodos. La aminación reductiva con un aldehído o cetona apropiadamente sustituido puede llevarse a cabo en presencia de una variedad de agentes reductores (véase Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992, pp898-900). Por ejemplo, la aminación reductiva puede llevarse a cabo en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de un solvente aprótico, tal como diclorometano, en o cerca de temperatura ambiente. También se pueden preparar mediante la reacción del compuesto amino en una reacción de desplazamiento nucleofílico, donde el reactivo contiene un grupo saliente tal como un halógeno.

- Además el compuesto tiadiazolilamino se puede sintetizar mediante el uso del ácido borónico sustituido apropiado en la reacción de Suzuki por ejemplo pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico o pinacol éster del ácido 3-(5-metil- [1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico. Estos pueden ser sintetizados como se describe aquí.

- Alternativamente, la amina secundaria se puede formar por ciclización de un grupo apropiado para formar un anillo. Los compuestos aminotiadiazol se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 4.



Esquema 4

Esto involucra hacer reaccionar el compuesto amino en solvente anhidro, por ejemplo tolueno, con 1,1'-tiocarbonyldi-2(1H)-piridona. Las condiciones de reacción típicas son calentar durante 1 hora, manipular y luego el tratamiento con hidrato de hidrazina para formar la tiosemicarbazida. Esto es entonces ciclizado bajo condiciones, tales como a través de la adición gota a gota de clorofosfato de dietilo. Esto también puede generar el producto de ciclización alterno y por lo tanto se puede requerir la separación.

Grupos heterocíclicos alternos pueden formarse por reacciones conocidas de formación de anillo heterocíclicos. Por ejemplo, el amino-triazol (por ejemplo, 3H-[1,2,3] triazol-4-il) amina) se puede formar por reacción de nitrito de sodio en H₂O con la amina en ácido, por ejemplo HCl 2N, seguido por la adición de sulfato de hidrógeno aminoacetonitrilo en H₂O. Después de un período de tiempo apropiado se agrega NaOAc y se consigue el reordenamiento para el heterociclo deseado por calentamiento en solvente por ejemplo etanol, durante 16 horas.

El material de partida apropiado y los reactivos para estas reacciones se pueden obtener comercialmente o por cualquiera de un gran número de métodos sintéticos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, véase *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992, y *Organic Syntheses*, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995, y véase también los métodos descritos en la sección experimental más adelante. Por ejemplo están disponibles comercialmente un amplio rango de materiales de partida apropiados funcionalizados de anilina y amino piridina, y catalizadores de metal.

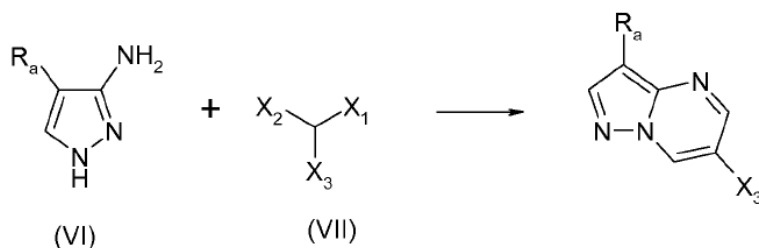
Muchos boronatos, por ejemplo ácidos borónicos o ésteres o trifluoroboratos, adecuados para uso en la preparación de compuestos de la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo de Boron Molecular Limited de Noble Park, Australia, o de Combi-Blocks Inc. de San Diego, EE.UU.. Cuando el boronato sustituido apropiadamente no está disponible comercialmente, se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en el artículo de revisión de Miyaura, N. y Suzuki, A. (1995) *Chem. Rev.* 95, 2457. Así, los boronatos se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de bromo correspondiente con un alquil-litio tal como butil litio y luego haciendo reaccionar con un éster de borato por ejemplo, (iPrO)₃B. La reacción se lleva a cabo típicamente en un solvente polar seco, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura reducida (por ejemplo -78°C). Los ésteres de boronato (por ejemplo un pinacolatoboronato) también se pueden preparar a partir de un compuesto de bromo por reacción con un éster de diboronato tal como bis(pinacolato)diboro en presencia de una fosfina tal como triciclohexilfosfina y un reactivo de paladio (0) tal como tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0). La formación del éster de boronato se lleva a cabo típicamente en un solvente aprótico polar seco tal como dioxano o DMSO con calentamiento a una temperatura de hasta aproximadamente 100°C, por ejemplo aproximadamente 80°C. El derivado de éster de boronato resultante puede, si se desea, ser hidrolizado para dar el ácido borónico correspondiente, o convertido en el trifluoroborato.

Todas las reacciones descritas anteriormente se puede utilizar para funcionalizar plantillas heterocíclicas alternas de fórmula (I), cuya síntesis se delinea a continuación.

Pirazolo[1,5-a]pirimidinas

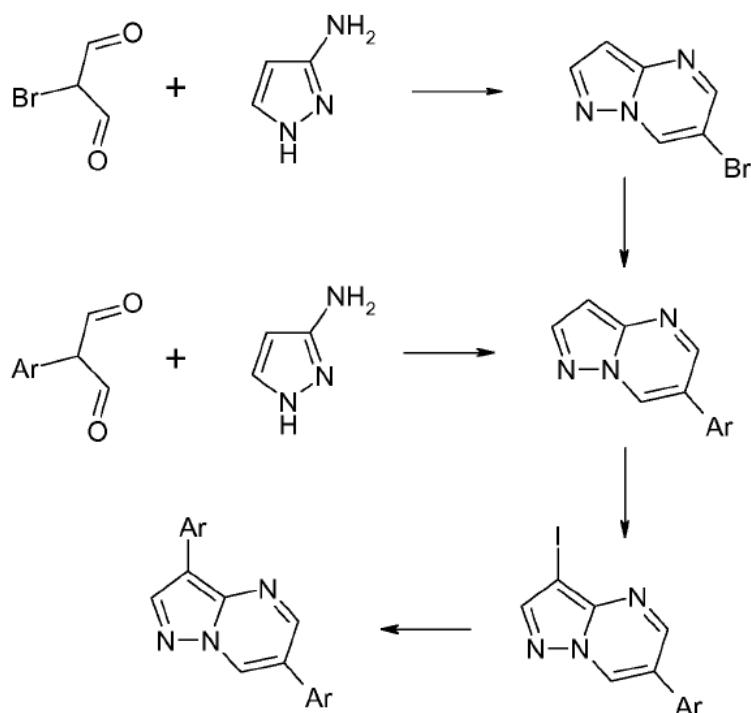
La plantilla de pirazolo[1,5-a] pirimidina puede sintetizarse a partir del aminopirazol apropiadamente sustituido (VI) y fragmentos (VII) como se muestra en el Esquema 5A, donde R^a puede ser hidrógeno o R¹. Esto puede ocurrir por un proceso de un paso o dos pasos, donde X₁ y X₂ son carbonos electrofílicos (por ejemplo, carbonilo, carbonilo enmascarado, esto es acetal, enamina, alquenos o alquinos conjugados) (Perkin I, J.C.S. (1979), 3085-3094). X₃ es un sustituyente apropiado, ya sea un grupo R² o grupos tales como halógenos o pseudo halógeno que permitirán reacción para introducir R² como se describe aquí. La ciclización del pirazol (VI) con un derivado de 1,3-dicarbonilo libre o enmascarado apropiadamente sustituido puede usarse para preparar pirazolo[1,5-a]pirimidinas sustituidas. La ciclización se produce típicamente en un solvente alcohólico o en tolueno o en ácido acético, y puede tener aditivos

tales como piperidina, etóxido de sodio, HCl, AcOH, pTsOH, o ZnCl_2 presente (J. Med. Chem. (2001), 44 (3), 350-361; Bull. Korean Chem. Soc. (2002), 23 (4), 610-612; Australian Journal of Chemistry (1985), 38(1), 221-30).



Esquema 5A

- 5 Un esquema sintético particular para la preparación de pirazolo[1,5-a] pirimidinas 3,7-disustituidas se describe en el Esquema 5B. El anillo de pirazolopirimidina se forma por reacción de un malonaldehído sustituido como fragmento VII con aminopirazol. El malonaldehído sustituido puede ser sustituido con la funcionalidad cíclica deseada, por ejemplo 2-(4-fluorofenil)-malonaldehído, o con una funcionalidad latente, por ejemplo un halógeno como en 2-bromo-malonaldehído, lo que permite derivación adicional en esta posición como en el esquema que se muestra a continuación utilizando las reacciones delineadas aquí.

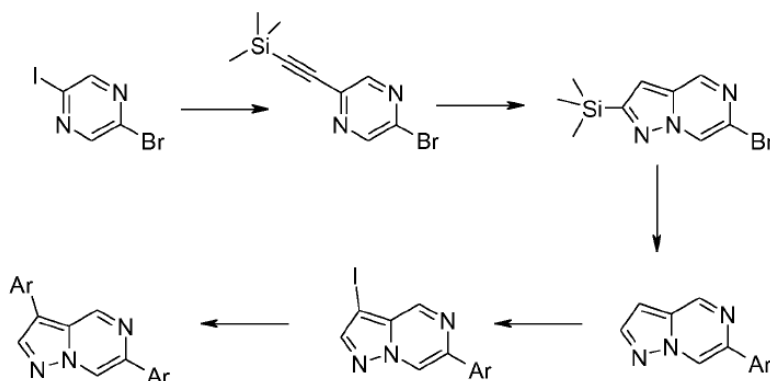


Esquema 5B

- 10 En la reacción de ciclización, el malonaldehído en solvente se agrega a 3-aminopirazol seguido por ácido, por ejemplo, ácido acético glacial. Los reactivos son luego ciclizados tras el calentamiento bajo reflujo. El compuesto de fórmula (I) puede ser entonces sintetizado utilizando la halogenación y las reacciones catalizadas por metales delineadas aquí.
- 15 Los compuestos de fórmula (VI) y (VII) son compuestos conocidos o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos. Muchos pirazoles de fórmula (VI) están disponibles comercialmente. Alternativamente, pueden obtenerse a partir de métodos conocidos, por ejemplo a partir de cetonas en un proceso descrito en la EP308020 (Merck), o los métodos descritos por Schmidt en Helv. Chim. Acta. (1956), 39, 986-991 y Helv. Chim. Acta. (1958), 41, 1052-1060

o por conversión de los pirazoles de fórmula (VI) o el compuesto de fórmula (I) donde R^a es hidrógeno, halógeno, nitro, éster, o amida a la funcionalidad R^1 deseada por métodos estándar conocidos para una persona experta en la técnica. Por ejemplo, cuando R^1 es halógeno, las reacciones de acoplamiento con estaño o química de paladio podrían realizarse como se describe aquí.

5 Pirazolo[1,5-a]pirazinas



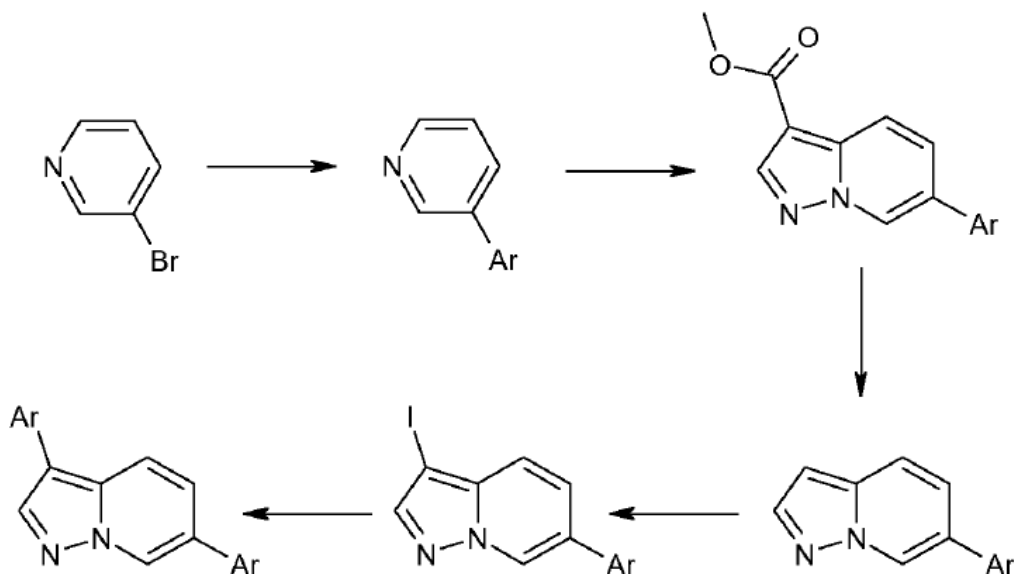
Esquema 6

La reacción de una mezcla de 2-bromo-5-yodo-pirazina y cobre (I) yoduro bajo condiciones inertes en un solvente y base apropiados, por ejemplo DMF/ Et_3N con etinil-trimetil-silano usando un catalizador de paladio, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a temperatura ambiente da 2-Bromo-5-trimetilsilaniletinil-pirazina. Este material puede ser utilizado sin purificación adicional y se hace reaccionar para formar 6-bromo-2-trimetilsilanil-pirazolo[1,5-a]pirazina usando O-(mesitilenosulfonilo)hidroxilamina para formar el aducto de N-amino. Esto puede ser entonces ciclizado por reacción con base, por ejemplo K_2CO_3 para formar núcleo de pirazolopirazina (Esquema 6).

Grupos apropiados en las posiciones 3 y 7 pueden ser entonces introducidos por halogenación y la reacción de la funcionalidad latente en las posiciones 3 y 7 en las reacciones catalizadas por metales se delinean aquí.

15 Pirazolo[1,5-a]piridinas

Se hace reaccionar 3-bromopiridina con el ácido borónico apropiadamente sustituido en un solvente tal como en DME bajo condiciones inertes con base (Na_2CO_3) y un catalizador de paladio para formar piridina sustituida en 3 (Esquema 7). Se hace reaccionar O-(mesitilenosulfonilo)hidroxilamina con piridina sustituida en 3 bajo condiciones inertes para formar la N-aminopiridina que se puede usar sin purificación adicional. La ciclización del N-aducto usando base (K_2CO_3) y metil éster del ácido 2-bencenosulfonil- 3-dimetilamino-acrílico en una atmósfera inerte da el pirazolo[1,5-a]piridin éster del ácido 3-carboxílico. El éster carboxílico se puede eliminar por ejemplo mediante saponificación usando hidróxido de sodio para formar el ácido y luego la descarboxilación en ácido polifosfórico.

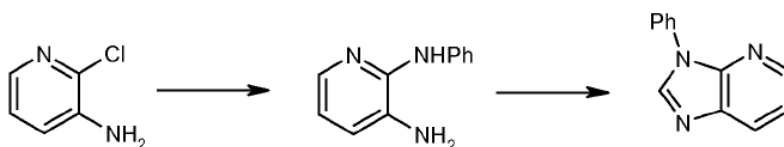


Esquema 7

La yodación con N-yodosuccinimida y reacción catalizada con metal de haluros de arilo, se puede utilizar para introducir la funcionalidad requerida en la posición 3 como se delinea aquí.

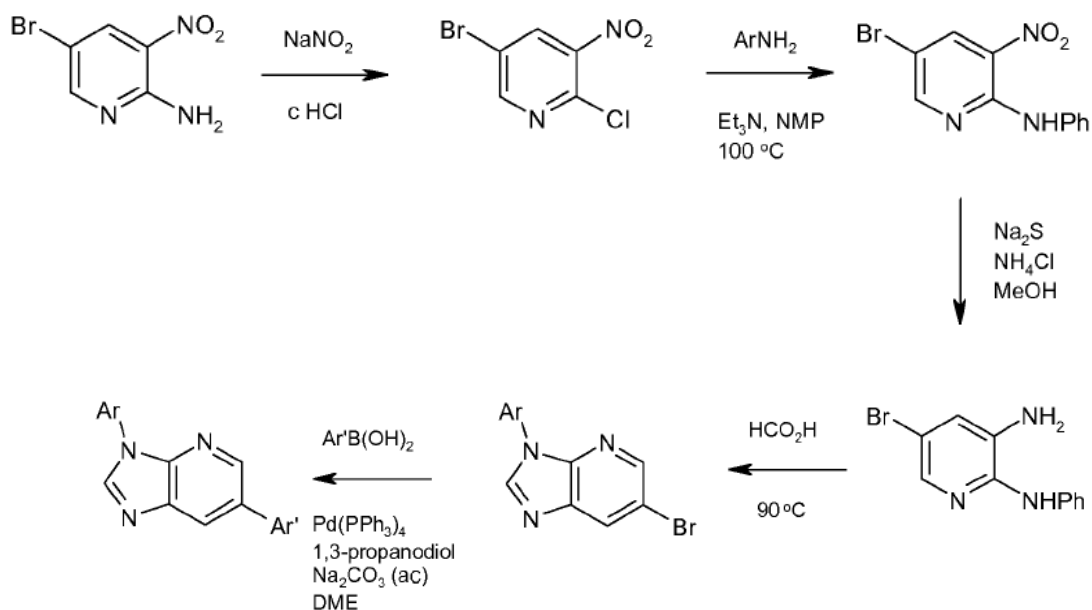
Imidazo[4,5-b]piridinas (Ejemplo de referencia)

- 5 Un sistema de anillo de imidazo [4,5-b] piridina puede ser construido por reacción de una anilina con 2-cloro-3-amino piridina como se describe en J. Heterocyclic Chemistry (1983), 20(5), 1339 (Esquema 8).



Esquema 8

Una síntesis alternativa de un intermedio más funcionalizado ha sido descrito en la US 06723735 (Esquema 9).

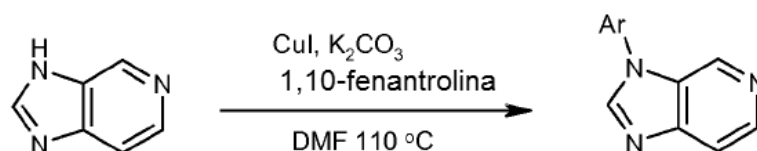


Esquema 9

Como se describe aquí los haluros de arilo similares a los mostrados más arriba pueden someterse a un rango de reacciones catalizadas por metales para generar los compuestos requeridos de fórmula (I).

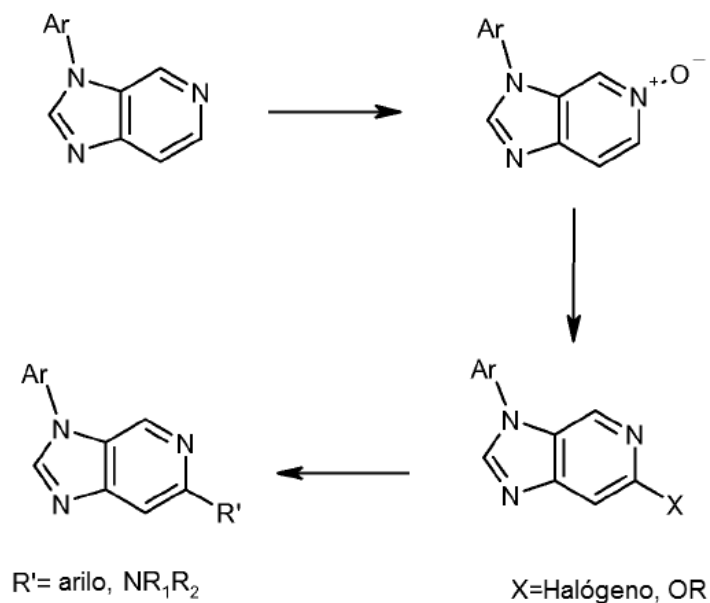
5 Imidazo[4,5-c]piridinas (Ejemplo de referencia)

Un sistema de anillo 3-aryl-3H-imidazo [4,5-c]piridina puede ser construido por reacción de 3H-imidazo[4,5-c]piridina con un yoduro de arilo como se discute en Biorg. Med. Chem. Lett. (2004), 14, 5263 (Esquema 10)



Esquema 10

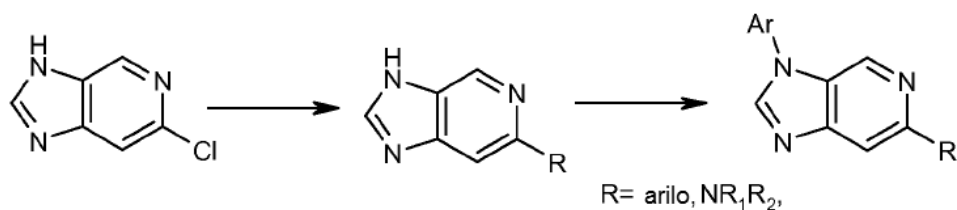
- 10 Se ha informado de que los productos regioisoméricos pueden separarse por cromatografía. Una posible forma de elaborar adicionalmente este material para dar el patrón de sustitución deseado se ilustra a continuación (Esquema 11).



Esquema 11

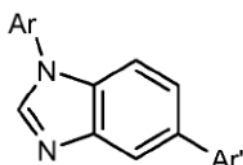
La reacción con un agente oxidante, tal como ácido 3-cloro perbenzoico, podría ser utilizada para preparar el N-óxido que puede ser reordenado para el 3H-imidazo [4,5-c]piridina disustituida con varios reactivos por ejemplo, POCl_3 , SOCl_2 . Los productos regioisoméricos podrían entonces ser separados por cromatografía. El desplazamiento de X para dar productos arilo y amino sustituidos podría lograrse mediante la reacción de un nucleófilo adecuado, en la presencia de un catalizador metálico, por ejemplo paladio.

Una estrategia alternativa se muestra en el Esquema 12. La síntesis de 6-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina se describe en J. Heterocyclic Chem (1965), 2(2), 196-201. El grupo cloro puede ser desplazado con un nucleófilo en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, paladio) para dar productos arilo y amino sustituidos. Un grupo protector se puede utilizar en esta conversión tal como un grupo carbamato o bencilo. La elaboración subsecuente a los compuestos de N-arilo podría entonces lograrse de acuerdo con las condiciones que se muestran en el Esquema 10.

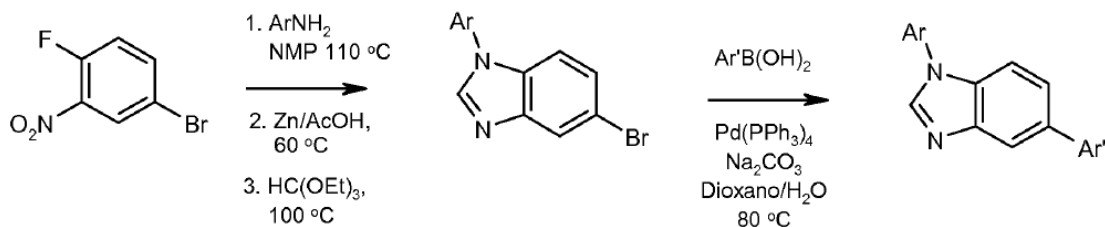


Esquema 12

1,5-Diaril-1H-benzoimidazol (Ejemplo de referencia)



Una síntesis de 1,5-diaril-1 H-benzoimidazoles se informa en Biorg. Med. Chem. Lett (2003), 13, 2485-2488 (Esquema 13).

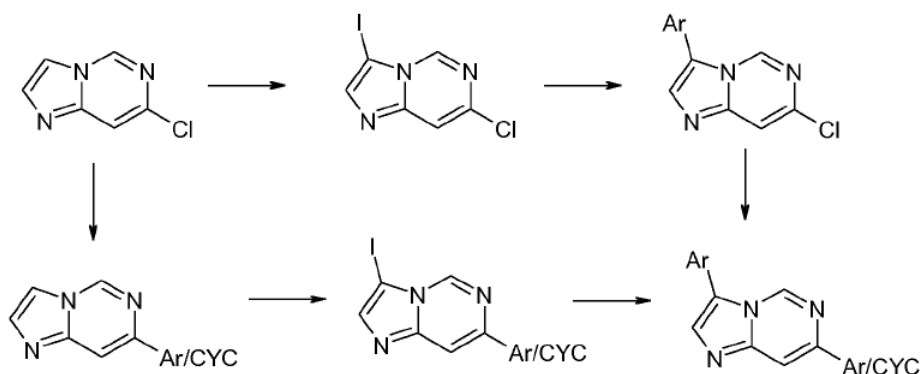


Esquema 13

- 5 El desplazamiento del flúor a partir de 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno con una anilina apropiada seguido por reducción y ciclización con ortoformiato de trietilo da el bromo-benzoimidazol con el patrón de sustitución deseado. El producto puede ser elaborado adicionalmente por reacción catalizada por metales del bromuro para dar benzoimidazoles 1,5-disustituídos.

Imidazo[1,2-c]pirimidinas

Las imidazo[1,2-c]pirimidinas di-sustituídas pueden ser preparadas como se delinea en el Esquema 14.

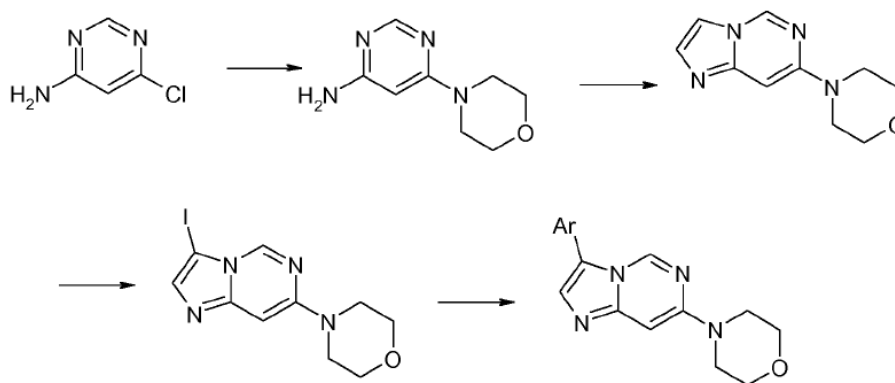


Esquema 14

10

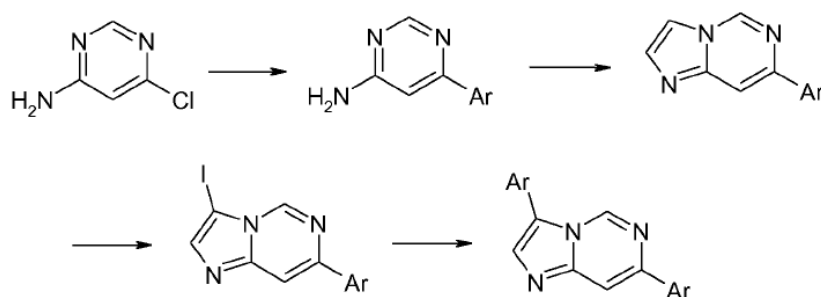
Esto se inicia desde 7-cloro-imidazo [1,2-c]pirimidina, cuya síntesis se ha descrito en Yanai et al, Heterocyclic compounds. XVIII. Synthesis of imidazo[1,2-c]- y pirimido[1,2-c]pyrimidine derivatives, Yakugaku Zasshi (1974), 94(12), 1503-14. Este material puede entonces ser elaborado adicionalmente usando cualquiera de las reacciones descritas anteriormente.

- 15 Alternativamente, cuando la posición 7 es un heterociclo saturado enlazado a N, por ejemplo morfolina, una pudo realizarse una reacción S_NAr (para ejemplos de reacción S_NAr véase "Advanced Organic Chemistry" by Jerry March, 4th edition, pages 641-644), por ejemplo como se describe en la US4503050 (Esquema 15).



Esquema 15

Cuando la posición 7 es un grupo arilo o heteroarilo el grupo SNAr puede ser reemplazado con una reacción estándar de acoplamiento cruzado de paladio usando químicas similares a las descritas aquí (Esquema 16).

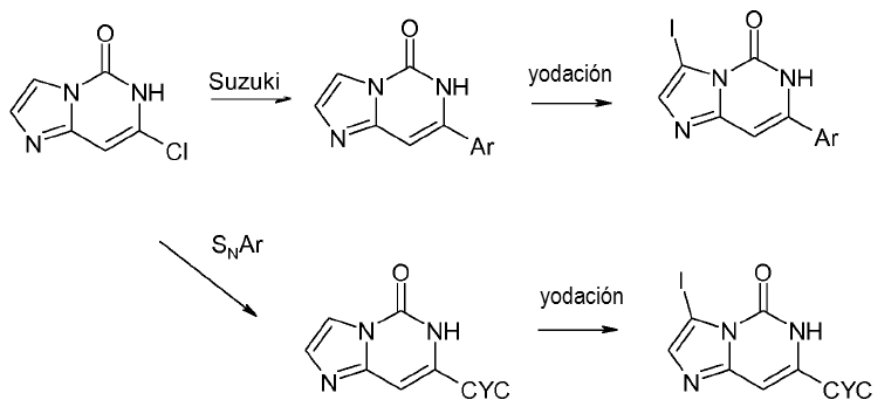


Esquema 16

5 Imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona

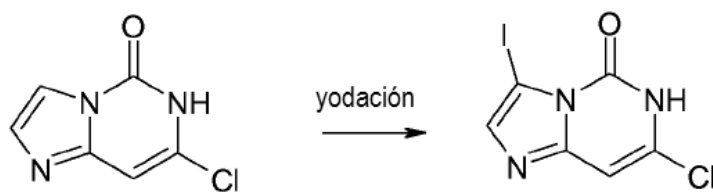
imidazo[1,2-c] pirimidin-5-onas 3,7 disustituido pueden prepararse a partir de la 7-cloro-6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona (CAS número 56817-09-5) cuya síntesis se describe en Maggiali et al (1982), Acta Naturalia de l'Ateneo Parmense, 18(3), 93-101 y en Bartholomew et al (1975) Journal of Organic Chemistry, 40(25), 3708-13.

- 10 La 7-cloro-6H-imidazo [1,2-c]pirimidin-5-ona puede ser derivada usando reacciones de sustitución nucleofílicas tales como SNAr o sometida a una reacción de Suzuki para agregar funcionalidad en la posición 7 (Esquema 17). Este compuesto puede entonces ser yodado como se describió anteriormente antes funcionalización adicional usando la reacción de Suzuki.



Esquema 17

Alternativamente 7-Cloro-6H-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ona 7-cloro-6H-imidazo [1,2-c] pirimidin-5-ona podría ser yodada directamente al intermediario a continuación para uso en las reacciones descritas aquí (Esquema 18).

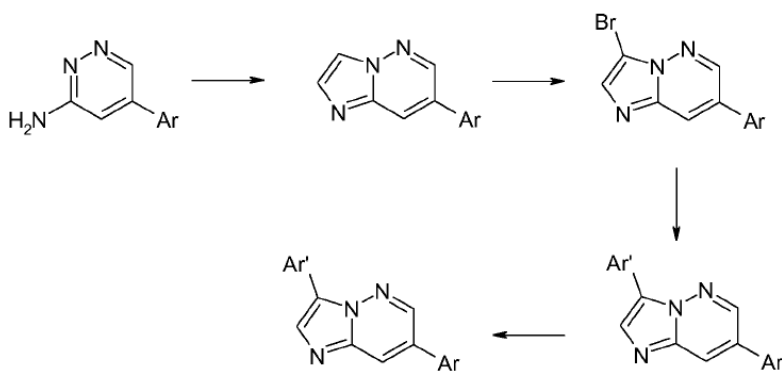


Esquema 18

- 5 Además, otros oxo-heterociclos podrían ser sintetizados a partir del derivado de cloro apropiado por hidrólisis. El compuesto protegido sería sometido a hidrólisis básica para proporcionar la piridona. Esto podría llevarse a cabo con NaOH (o NaOH/H₂O₂) en H₂O/MeOH o H₂O/dioxano siguiendo los procedimientos descritos en la literatura para la hidrólisis de cloropiridinas (por ejemplo, Australian J. Chem. (1984), 37 (12), 2.469-2477).

Imidazo[1,2-b]piridazina

10



Esquema 19

La síntesis de los derivados del núcleo de imidazo[1,2-b]piridazina se puede realizar como se describe en el Esquema 19 utilizando un derivado de piridazin-3-ilamina como se informa en J.Heterocyclic Chem. (2002), 39(4),

p737-742. La introducción de sustituyentes en la posición 3 se ejemplifica en J. Med.Chem (2006), 49(4), p1235-1238 para dar los compuestos sustituyentes 3,7.

Otros heterociclos se pueden sintetizar usando reacciones bien conocidas, por ejemplo como se describe en Comprehensive Heterocyclic Chemistry I (Edited by Katritzky, A.R. y en Rees, C.W. (1982) Elsevier) y en Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (Edited by Katritzky, A.R., Rees, C.W. y en E.F.V. Scriven, E.F.V. (1996) Elsevier, ISBN 0-08-042072-9).

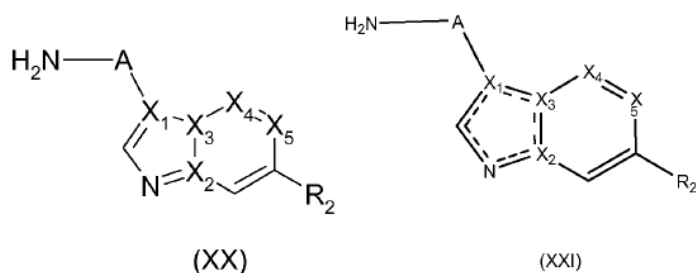
En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para prevenir que la reacción tenga lugar en una ubicación indeseable sobre la molécula. Ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales, se pueden encontrar en Protective Groups in Organic Synthesis (Green, T. y Wuts, P. (1999); 3rd Edition; John Wiley y Sons).

Un grupo hidroxilo puede estar protegido, por ejemplo, como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencilo, benzhidrido (difenilmetilo), o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH₃, -OAc). Un grupo aldehído o cetona puede estar protegido, por ejemplo, como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R²C(OR)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(OR)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis utilizando un gran exceso de agua en presencia de ácido. Un grupo amino puede ser protegido, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metilo amida (-NHCO-CH₃); una benciloxi amida (-NHCOOCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida de (-NHCOOC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-NVOC), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida (-NH-Alloc), o como una 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec). Otros grupos protectores para aminas, tales como aminas cíclicas y grupos NH heterocíclicos, incluyen grupos toluenosulfonilo (tosilo) y metanosulfonilo (mesilo) y grupos bencilo tales como un grupo para-metoxibencilo (PMB). Un grupo ácido carboxílico se puede proteger como un éster por ejemplo, como: un C₁₋₇ alquil éster (por ejemplo, un metil éster; un t-butil éster); un C₁₋₇ haloalquil éster (por ejemplo, un C₁₋₇ trihaloalquil éster); un triC₁₋₇ alquilsilil-C₁₋₇ alquil éster; o un C₅₋₂₀ aril-C₁₋₇ alquil éster (por ejemplo, un bencil éster; un nitrobencil éster); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida. Un grupo tiol se puede proteger, por ejemplo, como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Intermediarios clave en la preparación de los compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (XX). Intermediarios químicos novedosos de la fórmula (XX) forman un aspecto adicional.

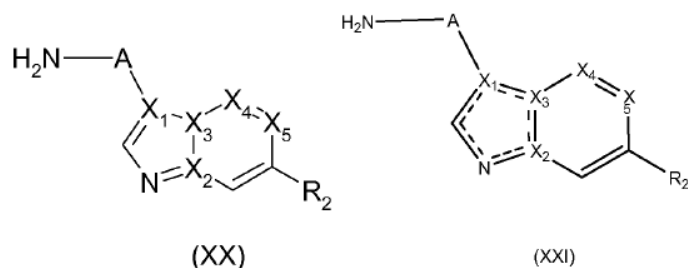
Un aspecto adicional es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, cuyo proceso comprende:

(i) la reacción de un compuesto de la fórmula (XX) o (XXI):



o una forma protegida del mismo, con un aldehído o cetona apropiadamente sustituida; o

(ii) la reacción de un compuesto de la fórmula (XX) o (XXI):



o una forma protegida del mismo, con hidrato de hidrazina y luego ciclicar;

y, posteriormente, la eliminación de cualquier grupo protector presente; o

en donde X_{1-5} , A y R^2 son como se define aquí; y opcionalmente después de la conversión de un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

5 Sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos

En esta sección, como en todas las otras secciones de esta solicitud, a menos que el contexto indique otra cosa, las referencias a la fórmula (I) incluyen referencias a todos los otros subgrupos, preferencias y ejemplos de los mismos como se define aquí.

- 10 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas del mismo, por ejemplo, como se discute más adelante; preferiblemente, las formas iónicas, o sales o tautómeros o isómeros o N-óxidos o solvatos del mismo; y más preferiblemente, las formas iónicas, o sales o solvatos o tautómeros o formas protegidas del mismo. Muchos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición ácida o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato
- 15 y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen las formas salinas de los compuestos.

- Las sales de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. En general, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; En general, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se pueden formar sales de adición ácida con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen sales formadas con un ácido
- 20 seleccionado del grupo que consiste de ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adipico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) camfórico, camforsulfónico, (+)-(1S)camfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, ($\pm$)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalenosulfónico (por ejemplo naftaleno-2-sulfónico), naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, toluenosulfónico (por ejemplo p-toluensulfónico), undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio de cationes.
- 25
- 30
- 35

Un grupo particular de sales consiste de sales formadas a partir de ácidos acético, clorhídrico, yodhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, isetiónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanoico, butanoico, malónico, glucurónico y lactobiónico.

- 40 Otro grupo de sales de adición ácida incluye sales formadas a partir de ácidos acético, adipico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-láctico, fumárico, glucónico, glucurónico, hipúrico, clorhídrico, glutámico, DL-málico, metanosulfónico, sebácico, esteárico, succínico y tartárico.

Los compuestos de la invención pueden existir como mono- o di-sales, dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

- 45 Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO-), entonces una sal se puede formar con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (esto es, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , $NH_2R_2^+$, NHR_3^+ , NR_4^+).
- 50 Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen una función amina, éstos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente de alquilación de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona experta. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (I).

- 5 Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como formas intermediarias que pueden ser entonces convertidas en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

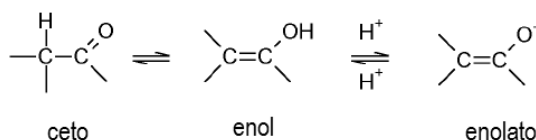
- 10 Se divulgan compuestos de la fórmula (I) que contienen una función amina, también pueden formar N-óxidos. Una referencia aquí a un compuesto de la fórmula (I) que contiene una función amina también incluye el N-óxido.

Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno puede ser oxidado para formar un N-óxido. Ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo contiene nitrógeno.

- 15 Se pueden formar N-óxidos por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido por ejemplo, un ácido peroxycarboxílico), Advanced Organic Chemistry, de Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos se pueden hacer por el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. (1977), 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano. Ejemplos particulares de N-óxidos incluyen N-óxidos de morfolina y N-óxidos de piridina.

Pueden existir compuestos de la fórmula (I) en un número de diferentes formas isoméricas geométricas, y tautoméricas y las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, donde un compuesto puede existir en una de varias formas isoméricas geométricas o tautoméricas y solamente una se describe o se muestra específicamente, no obstante, todas las otras son abarcadas por la fórmula (I).

- 25 Otros ejemplos de formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, formas ceto-, enol-, y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/ enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/ enetiol, y nitro/aci-nitro.



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

- 35 Los isómeros ópticos se pueden caracterizar y identificar por su actividad óptica (esto es, como isómeros + y -, o isómeros d y l) o pueden ser caracterizados en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog (1966) Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 5, 385-415.

- 40 Los isómeros ópticos pueden separarse por un número de técnicas, incluyendo cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por la persona experta en la técnica.

Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar mediante la formación de sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico, y (-)-camforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial, y luego disociar las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

- 45 Cuando existen compuestos de la fórmula (I) como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así, en ciertas circunstancias, puede ser deseable para su uso como un agente terapéutico solamente uno

de un par de enantiómeros, o solamente uno de una pluralidad de diastereoisómeros. De acuerdo con lo anterior, la invención provee composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) que tiene uno o más centros quirales, en donde al menos 55% (por ejemplo al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la fórmula (I) está presente como un isómero óptico individual (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero). En una realización general, 99% o más (por ejemplo, sustancialmente la totalidad) de la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) pueden estar presentes como un isómero óptico individual (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero).

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

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

Ésteres tales como ésteres de ácidos carboxílicos y ésteres aciloxi de los compuestos de fórmula (I) que portan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo también son abarcados por la fórmula (I). En una realización de la invención, la fórmula (I) incluye dentro de su alcance ésteres de los compuestos de la fórmula (I) que portan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. En otra realización de la invención, la fórmula (I) no incluye dentro de alcance ésteres de los compuestos de la fórmula (I) que portan un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo. Ejemplos de ésteres son compuestos que contienen el grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, en donde R es un sustituyente éster, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos particulares de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$. Ejemplos de grupos aciloxi (éster inverso) están representados por $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, en donde R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo C_{1-7} alquilo, un grupo C_{3-20} heterociclilo, o un grupo C_{5-20} arilo, preferiblemente un grupo C_{1-7} alquilo. Ejemplos particulares de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (acetoxi), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, y $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

También están abarcadas por la fórmula (I) cualesquier formas polimórficas de los compuestos, solvatos (por ejemplo hidratos), complejos (por ejemplo complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos y profármacos de los compuestos. Por "profármacos" se entiende por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de la fórmula (I).

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$) en el compuesto original, con, donde sea apropiado, la protección previa de cualesquiera otros grupos reactivos presentes en el compuesto original, seguido por la desprotección si es necesario.

Ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ en donde R es:

C_{1-7} alquilo (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

C_{1-7} aminoalquilo (por ejemplo, aminoetil; 2-(N,N-dietilamino)etil; 2-(4-morfolino)etil); y

aciloxi- C_{1-7} alquilo (por ejemplo, aciloximetil; aciloxietil; pivaloiloximetil; acetoximetil; 1-acetoxietil; 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietil; 1-(benzoiloxi)etil; isopropoxi-carboniloximetil;

1-isopropoxi-carboniloxietil; ciclohexil-carboniloximetil; 1-ciclohexil-carboniloxietil; ciclohexiloxi-carboniloximetil;

1-ciclohexiloxi-carboniloxietil; (4-tetrahidropiraniloxi) carboniloximetil; 1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietil;

(4-tetrahidropiranil)carboniloximetil; y 1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietil).

También, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en terapia con profármacos de enzimas dirigidas a antígenos (ADEPT), terapia con profármacos de enzimas dirigidas a genes (GDEPT) y terapia con profármacos de enzimas dirigidas a ligandos (LIDEPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Se apreciará que las referencias a "derivados" incluyen referencias a formas iónicas, sales, solvatos, isómeros, tautómeros, N-óxidos, ésteres, profármacos, isótopos y formas protegidas de los mismos.

De acuerdo con un aspecto, se provee un compuesto como se define aquí, o una sal, tautómero, N-óxido o solvato del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto como se define aquí, o una sal o solvato del mismo.

- 5 Las referencias a compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) y los sub-grupos de los mismos tal como se definen aquí, incluyen dentro de su alcance las sales o solvatos o tautómeros o N-óxidos de los compuestos.

Proteína tirosina quinasa (PTK)

- 10 Los compuestos de la invención descritos aquí inhiben o modulan la actividad de ciertas tirosina quinastas, y así los compuestos serán útiles en el tratamiento o la profilaxis de estados de enfermedad o condiciones mediadas por las tirosina quinastas, en particular, FGFR.

FGFR

- 15 La familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) de receptores de proteína tirosina quinasa (PTK), regula un arreglo diverso de funciones fisiológicas incluyendo la mitogénesis, la curación de heridas, la diferenciación celular y la angiogénesis, y el desarrollo. Tanto el crecimiento de células normales y malignas así como la proliferación son afectados por cambios en la concentración local de los FGF, moléculas de señalización extracelulares que actúan como autocrina, así como factores paracrinis. La señalización de FGF autocrina puede ser particularmente importante en la progresión de los cánceres dependientes de hormonas esteroideas a un estado independiente de hormonas (Powers, et al. (2000) Endocr. Relat. Cancer, 7, 165-197).

- 20 Los FGF y sus receptores se expresan en niveles incrementados en varios tejidos y líneas celulares y se cree que la sobreexpresión contribuye al fenotipo maligno. Además, un número de oncogenes son homólogos de genes que codifican receptores de factores de crecimiento, y existe un potencial para la activación aberrante de la señalización dependiente de FGF en el cáncer de páncreas humano (Ozawa, et al. (2001), Teratog. Carcinog. Mutagen., 21, 27-44).

- 25 Los dos miembros prototípicos son el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (aFGF o FGF1) y factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF o FGF2), y hasta la fecha, al menos veinte miembros distintos de la familia FGF han sido identificados. La respuesta celular a los FGF se transmite a través de cuatro tipos de receptores del factor de crecimiento de fibroblastos de proteína de tirosina quinasa de transmembrana de alta afinidad (FGFR) numerados del 1 al 4 (FGFR1 a FGFR4). Tras el enlazamiento al ligando, los receptores se dimerizan y auto- o trans-fosforilan residuos de tirosina citoplásmica específicos para transmitir una señal intracelular que regula en última instancia efectores del factor de transcripción nuclear.

- 30 La interrupción de la ruta del FGFR1 debería afectar la proliferación de células tumorales ya que esta quinasa es activada en muchos tipos de tumores además de la proliferación de células endoteliales. La sobreexpresión y activación de FGFR1 en la vasculatura asociada a tumores ha sugerido un papel para estas moléculas en la angiogénesis tumoral.

- 35 El receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 tiene una alta afinidad por los factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y/o básicos, así como los ligandos del factor de crecimiento de queratinocitos. El receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 también propaga los efectos osteogénicos potentes de los FGF durante el crecimiento y la diferenciación de osteoblastos. Las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2, que llevan a alteraciones funcionales complejas, mostraron inducir la osificación anormal de suturas craneales (craneosinostosis), lo que implica un papel importante de la señalización del FGFR en la formación de hueso intramembranosa. Por ejemplo, en el síndrome de Apert (AP), caracterizado por la osificación prematura de sutura craneal, la mayoría de los casos están asociados con mutaciones puntuales que engendran ganancia de función en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (Lemonnier, et al. (2001), J. Bone Miner. Res., 16, 832-845). Además, la detección de mutaciones en pacientes con craneostenosis sindrómica indica que un número de mutaciones recurrentes de FGFR2 representa las formas severas de síndrome de Pfeiffer (Lajeunie et al, European Journal of Human Genetics (2006) 14, 289-298). Mutaciones particulares de FGFR2 incluyen W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641 R en FGFR2.

- 50 Varias anomalías graves en el desarrollo del esqueleto humano, incluyendo los síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare- Stevenson cutis gyrata, de de Pfeiffer se asocian con la aparición de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2. La mayoría, si no todos, de los casos de síndrome de Pfeiffer (PS) también son causados por la mutación *de novo* del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (Meyers, et al. (1996) Am. J. Hum. Genet., 58, 491-498; Plomp, et al. (1998) Am. J. Med. Genet., 75, 245-251), y se ha demostrado recientemente que las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 quiebra una de las reglas cardinales que rigen la especificidad de ligando. A saber, dos formas de empalme mutantes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, FGFR2c y FGFR2b, han adquirido la capacidad de enlazarse a y

ser activado por ligandos FGF atípicos. Esta pérdida de especificidad de ligando lleva a la señalización aberrante y sugiere que las fenotipos severos de estos síndromes de enfermedades resultan de la activación ectópica dependiente de ligando del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (Yu, et al. (2000), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97, 14536-14541).

5 Aberraciones genéticas de la tirosina quinas del receptor del FGFR3 tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales dan como resultado receptores constitutivamente activos, FGFR3 expresados ectópicamente o desregulados. Tales anomalías están enlazadas a un subconjunto de mielomas múltiples y en la vejiga, carcinoma de células escamosas oral, hepatocelular y carcinomas de cuello uterino (Powers, C.J. (2000), et al., Endocr. Rel. Cancer, 7, 165; Qiu, W. et. al., (2005), World Journal Gastroenterol, 11(34)). De acuerdo con lo anterior, los
10 inhibidores de FGFR3 serían útiles en el tratamiento de mieloma múltiple, carcinomas de la vejiga y cervicales. El FGFR3 también está sobreexpresado en el cáncer de vejiga, en particular, el cáncer invasivo de vejiga. El FGFR3 es frecuentemente activado por mutación en el carcinoma urotelial (UC) (Journal of Pathology (2007), 213(1), 91-98). La expresión incrementada se asoció con mutación (85% de los tumores mutantes mostró expresión de alto nivel), sino también 42% de los tumores con ninguna mutación detectable mostraron sobre-expresión, incluyendo muchos
15 tumores músculo-invasivos.

Como tales, los compuestos que inhiben FGFR serán útiles para proveer un medio para prevenir el crecimiento o la inducción de la apoptosis en los tumores, en particular mediante la inhibición de la angiogénesis. Por tanto, se anticipa que los compuestos sean útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como
20 cánceres. En los tumores particulares con mutantes de activación de tirosina quinasas o la sobreexpresión de los receptores de tirosina quinasas pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas descritas aquí también pueden encontrar tratamiento con inhibidores de RTK particularmente beneficiosos.

La sobreexpresión de FGFR4 se ha cingulado con un mal pronóstico, tanto en los carcinomas de próstata como de tiroides (Ezzat, S., et al. (2002) The Journal of Clinical Investigation, 109, 1; Wang et al. (2004) Clinical Cancer
25 Research, 10). Además un polimorfismo de la línea germinal (Gly388Arg) se asocia con una incidencia incrementada de los cánceres de pulmón, seno, colon y próstata (Wang et al. (2004) Clinical Cancer Research, 10). Además, también se ha encontrado una forma truncada de FGFR4 (que incluye el dominio quinasa) presente en el 40% de los tumores de la pituitaria, pero no están presentes en el tejido normal.

Un estudio reciente ha mostrado un vínculo entre la expresión de FGFR1 y tumorigenicidad en Carcinomas Lobulares Clásicos (CLC). Los CLC representan el 10-15% de todos los cánceres de seno y, en general, la falta de la expresión de p53 y Her2 mientras que conservan la expresión del receptor de estrógeno. Una amplificación del gen de 8p12-p11.2 se demostró en ~ 50% de los casos de CLC y esto demostró que estaban vinculados con una expresión incrementada de FGFR1. Estudios preliminares con ARNsi dirigidos contra FGFR1, o un inhibidor de
30 molécula pequeña del receptor, mostraron líneas de células que albergan esta amplificación por ser particularmente sensibles a la inhibición de esta ruta de señalización (Reis-Filho et al. (2006) Clin Cancer Res. 12(22): 6652-6662).

El rhabdomioma (RMS), el más común sarcoma de tejidos blandos pediátrico probablemente resulta de proliferación y diferenciación anormal durante la miogénesis esquelética. El FGFR1 es sobreexpresado en tumores de rhabdomioma primarios y se asocia con la hipometilación de un isla CpG 5' y expresión anormal de los genes AKT1, NOG, y BMP4 (Genes, Chromosomes & Cancer (2007), 46(11), 1028-1038)

40 Condiciones fibróticas son un problema médico importante que resulta de la deposición anormal o excesiva de tejido fibroso. Esto ocurre en muchas enfermedades, incluyendo la cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de curación de heridas. Los mecanismos de la fibrosis patológica no se entienden completamente, pero se cree que son el resultado de las acciones de diversas citoquinas (incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF's), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor beeta de crecimiento por transformación. (THFβ) involucrado en
45 la proliferación de fibroblastos y la deposición de proteínas de matriz extracelular (incluyendo colágeno y fibronectina). Esto da como resultado la alteración de la estructura y función del tejido y la subsecuente patología.

Un número de estudios preclínicos ha demostrado la sobreexpresión de factores de crecimiento de fibroblastos en modelos preclínicos de la fibrosis pulmonar (Inoue, et al. (1997 & 2002); Barrios, et al. (1997)). Se ha informado que los TGFβ1 y PDGF están involucrados en el proceso fibrogénico (revisado por Atamas & White, 2003) y además el trabajo publicado sugiere que la elevación de los FGF y el consiguiente incremento en la proliferación de fibroblastos, puede ser en respuesta al elevado TGFβ1 (Khalil, et al., 2005). La relevancia terapéutica potencial de esta ruta en condiciones fibróticas es sugerido por el efecto clínico informado de Pirfenidona en la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) (Arata, et al., 2005).

55 La fibrosis pulmonar idiopática (también denominada como alveolitis fibrosante Criptogénica) es una condición progresiva que involucra cicatrización del pulmón. Gradualmente, los sacos de aire de los pulmones se sustituyen por tejido fibrótico, que se vuelve más grueso, causando una pérdida irreversible de la capacidad del tejido para transferir oxígeno en el torrente sanguíneo. Los síntomas de la condición incluyen dificultad para respirar, tos seca

crónica, fatiga, dolor de pecho y pérdida de apetito que resulta en la pérdida rápida de peso. La condición es extremadamente grave con una mortalidad de aproximadamente el 50% después de 5 años.

Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)

5 Las enfermedades proliferativas crónicas están frecuentemente acompañadas por la angiogénesis profunda, que puede contribuir a, o mantener un estado inflamatorio y/o proliferativo, o que conduce a la destrucción del tejido a través de la proliferación invasiva de los vasos sanguíneos. (Folkman (1997), 79, 1-81; Folkman (1995), *Nature Medicine*, 1, 27-31; Folkman y Shing (1992) *J. Biol. Chem.*, 267, 10931).

10 La angiogénesis se utiliza generalmente para describir el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos o de reemplazo, o la neovascularización. Es un proceso normal necesario y fisiológico mediante el cual se establece la vasculatura en el embrión. La angiogénesis no se produce, en general, en la mayoría de los tejidos adultos normales, siendo excepciones los sitios de ovulación, menstruaciones y curación de heridas. Muchas enfermedades, sin embargo, se caracterizan por una angiogénesis persistente y no regulada. Por ejemplo, en la artritis, nuevos vasos sanguíneos capilares invaden la articulación y destruyen el cartílago (Colville-Nash y Scott (1992), *Ann. Rhum. Dis.*, 51, 919). En la diabetes (y en muchas enfermedades oculares diferentes), nuevos vasos invaden la mácula o la retina u otras
15 estructuras oculares y pueden causar ceguera (Brooks, et al. (1994) *Cell*, 79, 1157). El proceso de la aterosclerosis se ha vinculado con la angiogénesis (Kahlon, et al. (1992) *Can. J. Cardiol.*, 8, 60). Se ha encontrado que el crecimiento tumoral y la metástasis son dependientes de la angiogénesis (Folkman (1992), *Cancer Biol*, 3, 65; Denekamp, (1993) *Br J. Rad*, 66, 181; Fidler y Ellis (1994), *Cell*, 79, 185).

20 El reconocimiento de la participación de la angiogénesis en las principales enfermedades se ha visto acompañado por la investigación para identificar y desarrollar inhibidores de la angiogénesis. Estos inhibidores se clasifican generalmente en respuesta a objetivos discretos en la cascada de la angiogénesis, tal como la activación de las células endoteliales mediante una señal angiogénica; síntesis y liberación de enzimas degradantes; migración de células endoteliales; proliferación de células endoteliales; y la formación de túbulos capilares. Por lo tanto, la angiogénesis se produce en muchas etapas y los intentos están en marcha para descubrir y desarrollar compuestos
25 que trabajen para bloquear la angiogénesis en estas diversas etapas.

Hay publicaciones que enseñan que los inhibidores de la angiogénesis, trabajando por diversos mecanismos, son beneficiosos en enfermedades como el cáncer y la metástasis (O'Reilly, et al. (1994) *Cell*, 79, 315; Ingber, et al. (1990) *Nature*, 348, 555), enfermedades oculares (Friedlander, et al. (1995) *Science*, 270,1500), artritis (Peacock, et al. (1992), *J. Exp. Med.*, 175, 1135; Peacock et al. (1995), *Cell. Immun.*, 160, 178) y hemangioma (Taraboletti, et al.
30 (1995) *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 293).

Los receptores tirosina quinasas (RTK) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas de transmembrana consisten de manera característica de un dominio extracelular de enlazamiento al ligando conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina quinasa intracelular. El enlazamiento del ligando al receptor da como resultado la estimulación
35 de la actividad de tirosina quinasa asociada al receptor que lleva a la fosforilación de residuos de tirosina tanto en el receptor como otras proteínas intracelulares, llevando a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha, se han identificado al menos diecinueve subfamilias distintas de RTK, definidas por homología de secuencia de aminoácidos.

40 El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un polipéptido, es mitogénico para las células endoteliales *in vitro* y estimula respuestas angiogénicas *in vivo*. El VEGF también se ha vinculado con la angiogénesis inapropiada ((Pinedo, H.M., et al. (2000), *The Oncologist*, 5(90001), 1-2). Los VEGF son proteínas tirosina quinasas (PTK). Las PTK catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas involucradas en la función celular que regulan así el crecimiento celular, la supervivencia y la diferenciación. (Wilks, A.F. (1990), *Progress in Growth Factor Research*, 2, 97-111; Courtneidge, S.A. (1993) *Dev. Suppl.*, 57-64; Cooper, J.A. (1994), *Semin. Cell Biol.*, 5(6), 377-387; Paulson, R.F. (1995), *Semin. Immunol.*, 7(4), 267-277; Chan, A.C. (1996), *Curr. Opin.Immunol.*, 8(3), 394-401).
45

Se han identificado tres receptores de PTK para VEGF: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 o KDR) y VEGFR-3 (Flt-4). Estos receptores están involucrados en la angiogénesis y participan en la transducción de señales Mustonen, T. (1995), et al., *J. Cell Biol.*, 129, 895-898).

50 De particular interés es el VEGFR-2, el cual es un receptor transmembrana de PTK expresado principalmente en células endoteliales. La activación de VEGFR-2 por VEGF es un paso crítico en la ruta de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva para las células tumorales y también puede ser sobreexpresada en respuesta a ciertos estímulos. Uno de tales estímulos es la hipoxia, donde la expresión de VEGF es sobreexpresada tanto en tumores como en tejidos huésped asociados. El ligando de VEGF activa VEGFR-2 mediante el enlazamiento con su sitio de enlazamiento VEGF extracelular. Esto lleva a la
55 dimerización del receptor de los VEGFR y la autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de quinasa opera para transferir un fosfato desde el ATP a los residuos tirosina,

proveyendo así sitios de enlazamiento para proteínas de señalización corriente abajo de VEGFR-2 llevando en última instancia a la iniciación de la angiogénesis (McMahon, G. (2000), *The Oncologist*, 5(90001), 3-10).

La inhibición en el sitio de enlazamiento de dominio de quinasa de VEGFR-2 bloquearía la fosforilación de residuos de tirosina y serviría para interrumpir la iniciación de la angiogénesis.

5 La angiogénesis es un proceso fisiológico de la nueva formación de vasos sanguíneos mediada por diversas citoquinas llamadas factores angiogénicos. Aunque su potencial papel fisiopatológico en los tumores sólidos ha sido ampliamente estudiado durante más de 3 décadas, la potenciación de la angiogénesis en la leucemia linfocítica crónica (CLL) y otros trastornos hematológicos malignos se ha reconocido más recientemente. Un nivel incrementado de la angiogénesis ha sido documentado por diversos métodos experimentales, tanto en la médula
10 ósea como en nodos linfáticos de pacientes con CLL. Aunque el papel de la angiogénesis en la fisiopatología de esta enfermedad permanece por ser dilucidada completamente, los datos experimentales sugieren que varios factores angiogénicos juegan un papel en la progresión de la enfermedad. Los marcadores biológicos de la angiogénesis también mostraron ser de importancia pronóstica en la CLL. Esto indica que los inhibidores de VEGFR también pueden ser de beneficio para los pacientes con leucemia tal como de CLL.

15 Para que una masa tumoral de obtenga más allá de un tamaño crítico, se debe desarrollar un sistema vascular asociada. Se ha propuesto que el direccionamiento de una vasculatura del tumor limitaría la expansión del tumor y podría ser una terapia útil contra el cáncer. Observaciones de crecimiento tumoral han indicado que las pequeñas masas tumorales pueden persistir en un tejido sin ningún vasculatura específica del tumor. La detención del crecimiento de los tumores no vascularizados se ha atribuido a los efectos de la hipoxia en el centro del tumor. Más
20 recientemente, se han identificado una variedad de factores proangiogénicos y antiangiogénicos y se han llevado al concepto del "conmutador angiogénico", un proceso en el que la interrupción de la relación normal de estímulos e inhibidores angiogénicos en una masa tumoral permite la vascularización autónoma. El conmutador angiogénico parece regirse por las mismas alteraciones genéticas que conducen a la conversión maligna: la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de tumores. Varios factores de crecimiento actúan como reguladores positivos de la angiogénesis. Dentro de estos principales están el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF),
25 factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), y angiogenina. Las proteínas tales como la trombospodina (TSP-1), angiostatina y endostatina funcionan como reguladores negativos de la angiogénesis.

La inhibición de VEGFR2, pero no de VEGFR1 altera marcadamente la conmutación angiogénico, la angiogénesis persistente, y el crecimiento inicial del tumor en un modelo de ratón. En los tumores en etapa tardía, la resistencia
30 fenotípica al bloqueo de VEGFR2 surgió, a medida que los tumores volvieron a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF implica la reactivación de la angiogénesis tumoral, independiente del VEGF y asociado con la inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, que incluyen los miembros de la familia FGF. Estas otras señales proangiogénicas están funcionalmente implicadas en la revascularización y recrecimiento de los tumores en la fase
35 de evasión, como el bloqueo de FGF que perjudica la progresión en la cara de la inhibición de VEGF. La inhibición de VEGFR2, pero no de la conmutación angiogénica marcadamente interrumpida de VEGFR1, la angiogénesis persistente, y el crecimiento inicial del tumor. En los tumores en etapa tardía, la resistencia fenotípica al bloqueo de VEGFR2 surgió, a medida que los tumores volvieron a crecer durante el tratamiento después de un período inicial de la supresión del crecimiento. Esta resistencia al bloqueo de VEGF involucra la reactivación de la angiogénesis
40 tumoral, independiente del VEGF y asociado con la inducción mediada por hipoxia de otros factores proangiogénicos, incluyendo los miembros de la familia FGF. Estas otras señales proangiogénicas están funcionalmente implicadas en la revascularización y el recrecimiento de los tumores en la fase de evasión, a medida que el bloqueo de FGF perjudica la progresión en la cara de la inhibición de VEGF.

Se ha informado previamente que un adenovirus de trampa de FGF enlaza y bloquea diversos ligandos de la familia
45 de FGF, incluyendo FGF1, FGF3, FGF7, y FGF10, inhibiendo de esta manera efectivamente la angiogénesis *in vitro* e *in vivo*. En efecto, agregando el tratamiento de trampa de FGF en la fase de recrecimiento de un modelo de ratón produjo una disminución significativa en el crecimiento del tumor en comparación con solo anti-VEGFR2. Esta disminución de la carga tumoral fue acompañada por una disminución en la angiogénesis que se observó como una disminución de la densidad de vasos intratumoral.

50 Batchelor et al. (Batchelor et al., 2007, *Cancer Cell*, 11 (1), 83-95) proveen evidencia de la normalización de los vasos sanguíneos del glioblastoma en pacientes tratados con un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor pan-VEGF, AZD2171, en un estudio en fase 2. La justificación para el uso de AZD2171 se basó parcialmente en los resultados que muestran una disminución de la perfusión y de la densidad de vasos en un modelo de cáncer de seno *in vivo* (Miller et al., 2006, *Clin. Cancer Res.* 12, 281-288). Adicionalmente, usando un modelo de glioma
55 ortotópico, se había identificado previamente la ventana óptima de tiempo para suministrar el anticuerpo anti-VEGFR2 para lograr un efecto sinérgico con la radiación. Durante la ventana de la normalización, hubo una oxigenación mejorada, aumento de la cobertura de pericitos, y sobreexpresión de la angiopoyetina-1 que llega a una disminución en la presión intersticial y la permeabilidad dentro del tumor (Winkler et al., 2004, *Cancer Cell* 6, 553-563). La ventana de la normalización se puede cuantificar utilizando imágenes de resonancia magnética (MRI)

mediante el eco del gradiente de MRI, eco de espín, y realce de contraste para medir el volumen de sangre, el tamaño relativo del vaso, y la permeabilidad vascular.

Los autores mostraron que la progresión en el tratamiento con AZD2171 estaba asociada con un incremento en los CEC, SDF1 y FGF2, mientras que la progresión después de interrupciones de fármacos correlacionados con incrementos en las células progenitoras circulantes (CPC) y los niveles de FGF2 en plasma. El incremento en los niveles en plasma de SDF1 y FGF2 se correlaciona con las mediciones de MRI, demostrado un incremento en la densidad relativa y el tamaño de los vasos. Así, la determinación por MRI de la normalización de los vasos en combinación con los biomarcadores en circulación provee un medio efectivo para evaluar la respuesta a los agentes antiangiogénicos.

PDGFR

Un tumor maligno es el producto de la proliferación celular incontrolada. El crecimiento celular es controlado por un equilibrio delicado entre factores que promueven el crecimiento y que inhiben el crecimiento. En el tejido normal, la producción y la actividad de estos factores da como resultado células diferenciadas que crecen en una forma controlada y regulada que mantiene la integridad normal y el funcionamiento del órgano. La célula maligna ha evadido este control; se altera el equilibrio natural (a través de una variedad de mecanismos) y ocurre un crecimiento de células aberrante, no regulado. Un factor de crecimiento de importancia en el desarrollo de tumores es la factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que comprende una familia de factores de crecimiento peptídicos que dan la señal a través de los receptores tirosina quinasa (PDGFR) de la superficie de la célula y estimulan diversas funciones celulares incluyendo el crecimiento, la proliferación y la diferenciación. Se ha demostrado la expresión de PDGF en una cantidad de diferentes tumores sólidos incluyendo glioblastomas y carcinomas de próstata. El mesilato de imatinib inhibidor de la tirosina quinasa, que tiene el nombre químico metanosulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazinilo)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-ilpiridinil]amino]fenil]benzamida, bloquea la actividad de la oncoproteína Bcr-Abl y al receptor c-Kit de la tirosina quinasa de la superficie de la célula, y como tal está aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y de tumores del estroma gastrointestinal. El mesilato de imatinib es también un potente inhibidor de PDGFR quinasa y está siendo evaluado actualmente para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica y glioblastoma multiforme, con base en la evidencia en estas enfermedades de mutaciones activadoras en PDGFR. Además, sorafenib (BAY 43-9006), que tiene el nombre químico 4-(4-(3-(4-cloro-3 (trifluorometil)fenil)ureido)fenoxi)-N₂-metilpiridin-2-carboxamida, se dirige tanto a la ruta de señalización de Raf para inhibir la proliferación celular como a las cascadas de señalización de VEGFR/PDGFR para inhibir la angiogénesis tumoral. Sorafenib está siendo investigado para el tratamiento de un número de cánceres incluyendo el cáncer de hígado y de riñón.

Hay condiciones que son dependientes de la activación de PDGFR tales como el síndrome hipereosinofílico. La activación de PDGFR también se asocia con otras enfermedades malignas, que incluyen la leucemia mielomonocítica crónica (CMML). En otro trastorno, dermatofibrosarcoma protuberante, un tumor infiltrante de la piel, una translocación recíproca que involucra al gen que codifica al ligando de PDGF-B da como resultado la secreción constitutiva del ligando quimérico y la activación del receptor. Imatinib que es un inhibidor conocido de PDGFR tiene actividad frente a estas tres enfermedades.

Ventajas de un inhibidor selectivo

El desarrollo de inhibidores de la FGFR quinasa con un perfil de selectividad diferenciada provee una nueva oportunidad de utilizar estos agentes dirigidos en subgrupos de pacientes cuya enfermedad es impulsada por la desregulación de FGFR. Los compuestos que exhiben una acción inhibidora reducida sobre quinasas adicionales, particularmente VEGFR2 y PDGFR-beta, ofrecen la oportunidad de tener un efecto secundario diferenciado o perfil de toxicidad y, como tal permiten un tratamiento más efectivo de estas indicaciones. Los inhibidores de VEGFR2 y PDGFR-beta están asociados con toxicidades, tales como hipertensión o edema, respectivamente. En el caso de inhibidores de VEGFR2, este efecto hipertenso es frecuentemente limitado por la dosis, pueden estar contraindicados en ciertas poblaciones de pacientes y requieren de administración clínica.

Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, tienen un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) que inhibe o modula la actividad y/o al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) que inhibe o modula la actividad, y/o al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) que inhibe o modula la actividad, y que serán útiles en la prevención o el tratamiento de estados o condiciones de enfermedad descritos aquí. Además, los compuestos de la invención, y subgrupos de los mismos, serán útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por las quinasas. Las referencias a la prevención o la profilaxis o el tratamiento de un estado o condición de enfermedad tal como el cáncer incluyen dentro de su alcance aliviar o reducir la incidencia de cáncer.

Tal como se utiliza aquí, el término "modulación", como se aplica a la actividad de una quinasa, pretende definir un cambio en el nivel de actividad biológica de la proteína quinasa. Por lo tanto, la modulación abarca cambios

fisiológicos que efectúan un incremento o disminución en la actividad relevante de la proteína quinasa. En este último caso, la modulación puede ser descrita como "inhibición". La modulación puede surgir directa o indirectamente, y puede ser mediada por cualquier mecanismo y en cualquier nivel fisiológico, incluyendo, por ejemplo al nivel de la expresión génica (incluyendo, por ejemplo la transcripción, traducción y/o modificación postraducciona), a nivel de expresión de los genes que codifican elementos reguladores que actúan directamente o indirectamente sobre los niveles de actividad de la quinasa. Por lo tanto, la modulación puede implicar expresión elevada/suprimida o sobreexpresión o subexpresión de una quinasa, incluyendo la amplificación de genes (esto es, múltiples copias de genes) y/o aumento o disminución de la expresión por un efecto transcripcional, así como hiperactividad (o hipo)actividad y activación, desactivación de la(s) proteína quinasa(s) (incluyendo la activación, desactivación) por mutación(es). Los términos "modulada(o)", "modulación" y "modular" se deben interpretar en consecuencia.

Tal como se utiliza aquí, el término "mediada", como se utiliza por ejemplo en conjunción con una quinasa como se describe aquí (y aplicado por ejemplo, a diversos procesos fisiológicos, enfermedades, estados, condiciones, terapias, tratamientos o intervenciones) pretende operar en forma limitativa de modo que los diversos procesos, enfermedades, estados, condiciones, tratamientos e intervenciones a los que se aplica el término son aquellos en los que la quinasa juega un papel biológico. En los casos en los que se aplica el término a una enfermedad, estado o condición, el papel biológico desempeñado por una quinasa puede ser directo o indirecto y puede ser necesario y/o suficiente para la manifestación de los síntomas de la enfermedad, estado o condición (o su etiología o progresión). Por lo tanto, la actividad quinasa (y en particular los niveles aberrantes de actividad quinasa, por ejemplo sobreexpresión de quinasa) no necesita necesariamente ser la causa proximal de la enfermedad, estado o condición: en vez de eso, se contempla que las enfermedades, estados o condiciones mediados por la quinasa incluyen aquellos que tienen etiologías multifactoriales y progresiones complejas en las que la quinasa en cuestión está solamente parcialmente involucrada. En los casos en que se aplica el término al tratamiento, profilaxis o intervención, el papel desempeñado por la quinasa puede ser directo o indirecto, y puede ser necesario y/o suficiente para el funcionamiento del tratamiento, profilaxis o el resultado de la intervención. Por lo tanto, un estado o condición de enfermedad mediada por una quinasa incluye el desarrollo de resistencia a cualquier fármaco o tratamiento del cáncer en particular.

Así, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

Más particularmente, los compuestos de las fórmulas (I) y subgrupos de los mismos son inhibidores de los FGFR. Por ejemplo, los compuestos de la invención tienen actividad contra FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4, y, en particular los FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 y FGFR3.

Los compuestos preferidos son los compuestos que inhiben uno o más FGFR seleccionados de FGFR1, FGFR2 y FGFR3, y también FGFR4. Los compuestos preferidos de la invención son aquellos que tienen valores de IC₅₀ de menos de 0.1 µM.

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra VEGFR.

Los compuestos de la invención también tienen actividad contra PDGFR quinasas. En particular, los compuestos son inhibidores de PDGFR y, por ejemplo, inhiben PDGFR A y/o PDGFR B.

Además, muchos de los compuestos de la invención exhiben selectividad por el FGFR 1, 2, y/o 3 quinasa, y/o FGFR4 en comparación con VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR y tales compuestos representan una realización preferida de la invención. En particular, los compuestos muestran selectividad sobre VEGFR2. Por ejemplo, muchos compuestos de la invención tienen valores de IC₅₀ contra FGFR1, 2 y/o 3 y/o FGFR4 que se encuentran entre una décima y una centésima parte de IC₅₀ contra VEGFR (en particular VEGFR2) y/o PDGFR B. En particular, los compuestos preferidos de la invención tienen al menos 10 veces mayor actividad contra o la inhibición de FGFR, en particular, FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Más preferiblemente, los compuestos de la invención tienen al menos 100 veces mayor actividad contra o la inhibición de FGFR en particular FGFR1, FGFR2, FGFR3 y/o FGFR4 que VEGFR2. Esto se puede determinar utilizando los métodos descritos en el presente documento.

Como consecuencia de su actividad en la modulación o inhibición de FGFR, VEGFR y/o PDGFR quinasas, los compuestos serán útiles para proveer un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis de neoplasias, en particular mediante la inhibición de la angiogénesis. Por tanto, se anticipa que los compuestos sean útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. Además, los compuestos de la invención podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que existe un trastorno de proliferación, apoptosis o diferenciación.

En los tumores particulares con mutantes de activación de VEGFR o sobreexpresión de VEGFR y pacientes con elevados niveles de lactato deshidrogenasa en suero pueden ser particularmente sensibles a los compuestos de la invención. Los pacientes con mutantes de activación de cualquiera de las isoformas de las RTK específicas

discutidas aquí también puede encontrar tratamiento con los compuestos de la invención particularmente beneficiosos. Por ejemplo, la sobreexpresión de VEGFR en células de leucemia aguda donde el progenitor clonal puede expresar VEGFR. Asimismo, los tumores particulares con los mutantes de activación o sobreexpresión de cualquiera de las isoformas de FGFR tales como FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 pueden ser particularmente sensibles a la compuestos de la invención y por lo tanto los pacientes como se discute aquí con tales tumores particulares también pueden encontrar tratamiento con los compuestos de la invención particularmente beneficiosos. Puede ser preferible que el tratamiento esté relacionado con o dirigido a una forma mutada de una de las tirosina quinasas receptoras, tal como se discute aquí. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podrían llevarse a cabo utilizando técnicas conocidas para una persona con experiencia en la técnica y como se describe aquí tal como RT-PCR y FISH.

Ejemplos de cánceres que pueden tratarse (o inhibirse) incluyen, pero no se limitan a, un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, seno, colon (por ejemplo carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), riñón, epidermis, hígado, pulmón, por ejemplo adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino, estómago, cuello uterino, endometrio, tiroides, próstata, o piel, por ejemplo carcinoma de células escamosas; un tumor hematopoyético de linaje linfóide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células peludas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mieloide, por ejemplo, leucemias, leucemias mieloides agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica; mieloma múltiple; cáncer folicular de tiroides; un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rabdomiosarcoma; un tumor del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xeroderma pigmentoso; queratoacantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

Ciertos cánceres son resistentes al tratamiento con fármacos particulares. Esto puede ser debido al tipo de tumor o puede surgir debido al tratamiento con el compuesto. En este sentido, las referencias a mieloma múltiple incluyen mieloma múltiple sensible a bortezomib o mieloma múltiple refractario. Del mismo modo, las referencias a leucemia mielógena crónica incluyen leucemia mielógena crónica sensible a imatinib y leucemia mielógena crónica refractaria. La leucemia mielógena crónica es también conocida como leucemia mieloide crónica, leucemia granulocítica crónica o CML. Del mismo modo, la leucemia mielógena aguda, también se conoce como leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda o AML.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades hematopoyéticas de proliferación anormal de células ya se premalignas o estables tal como enfermedades mieloproliferativas. Las enfermedades mieloproliferativas ("MPD") son un grupo de enfermedades de la médula ósea en la que se produce un exceso de células. Están relacionadas con, y pueden evolucionar en, el síndrome mielodisplásico. Las enfermedades mieloproliferativas incluyen la policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

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

Además de las enfermedades linfoproliferativas de células T incluyen aquellas derivadas de células asesinas naturales. El término linfoma de células B incluye linfoma difuso de células B grandes.

Además, los compuestos de la invención se pueden utilizar para cáncer gastrointestinal (también conocido como gástrico), por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal. Cáncer gastrointestinal se refiere a condiciones malignas del tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, estómago, hígado, sistema biliar, páncreas, intestinos, y el ano.

Un ejemplo adicional de un tumor de origen mesenquimal es el sarcoma de Ewing.

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

Subconjuntos particulares de cánceres incluyen mieloma múltiple, carcinomas de vejiga, cervicales, próstata y tiroides, cánceres de pulmón, seno, y colon.

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

Un subconjunto aún adicional de cánceres incluye mieloma múltiple, carcinomas de la vejiga y cervicales.

Se prevé además que el compuesto de la invención que tiene FGFR tal como actividad inhibidora de FGFR1, será particularmente útil en el tratamiento o prevención de cáncer de seno en particular Carcinomas Lobulares Clásicos (CLC).

5 Ya que los compuestos de la invención tienen actividad de FGFR4 también serán útiles en el tratamiento de cánceres de próstata o de pituitaria.

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

10 Otros subconjuntos de cánceres son mieloma múltiple, cáncer endometrial, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de seno, cáncer colorrectal y carcinomas de tiroides.

En particular, los compuestos de la invención son para el tratamiento de mieloma múltiple (en particular mieloma múltiple con translocación t(4;14) o que sobreexpresan FGFR3), cáncer de próstata (carcinomas de próstata refractarios a hormonas), cáncer endometrial (en particular tumores endometriales con mutaciones de activación en FGFR2) y cáncer de seno (en particular cáncer lobular de seno).

15 En particular, los compuestos son útiles para el tratamiento de carcinomas lobulares tales como CLC (Carcinoma Lobular Clásico).

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

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

20 Como los compuestos tienen actividad contra FGFR2, serán útiles en el tratamiento de cáncer endometrial, de ovario, gástrico y colorrectal. FGFR2 también se sobreexpresa en el cáncer epitelial de ovario, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de cáncer de ovario, tal como el cáncer epitelial de ovario.

25 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores pretratados con inhibidor de VEGFR2 o anticuerpo VEGFR2 (por ejemplo, Avastina).

En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de tumores resistentes a VEGFR2. Los inhibidores y anticuerpos de VEGFR2 se utilizan en el tratamiento de carcinomas de células renales y tiroides, por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de carcinomas de tiroides resistentes a VEGFR2 y carcinomas de células renales.

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

35 Ya sea o no un cáncer particular, es uno que es sensible a la inhibición de FGFR, VEGFR o PDGFR, se puede determinar la señalización por medio de un ensayo de crecimiento celular que se expone en los Ejemplos 79 y 80 o por un método tal como se expone en la sección titulada "Métodos de diagnóstico".

Se prevé además que los compuestos de la invención, y en particular aquellos compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR, VEGFR o PDGFR, serán particularmente útiles en el tratamiento o la prevención de los cánceres de un tipo asociado con o caracterizado por la presencia de niveles elevados de FGFR, VEGFR o PDGFR, por ejemplo los cánceres a los que se hace referencia en este contexto en la sección introductoria de esta solicitud.

40 Se ha descubierto que algunos inhibidores de FGFR se pueden utilizar en combinación con otros agentes anticancerígenos. Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar un inhibidor que induce la apoptosis con otro agente que actúa a través de un mecanismo diferente para regular el crecimiento celular, tratando así dos de los rasgos característicos del desarrollo del cáncer. Ejemplos de tales combinaciones se exponen más adelante.

45 También se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento de otras condiciones que resultan de trastornos en la proliferación tales como diabetes mellitus no dependiente de insulina o tipo II, enfermedades autoinmunes, trauma de cabeza, apoplejía, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de neuronas motoras, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y la enfermedad de Pick, por ejemplo, enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas.

Un subgrupo de estados de enfermedad y condiciones donde se prevea que los compuestos de la invención serán útiles consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y curación de heridas.

Se sabe también que FGFR, VEGFR y PDGFR juegan un papel en la apoptosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y transcripción y por lo tanto los compuestos de la invención también podrían ser útiles en el tratamiento de las siguientes enfermedades distintas al cáncer; enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus autoinmune, reacciones de hipersensibilidad al eczema, asma, COPD, rinitis, y las enfermedades del tracto respiratorio superior; enfermedades cardiovasculares por ejemplo hipertrofia cardíaca, restenosis, aterosclerosis; trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración del cerebelo; glomerulonefritis; síndromes mielodisplásicos, lesión isquémica asociada a infartos de miocardio, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmias, aterosclerosis, o enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por toxinas, enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema músculo esquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

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

Se prevé además que el compuesto de la invención que tiene FGFR tales como actividad inhibidora de FGFR2 o FGFR3, será particularmente útil en el tratamiento o la prevención de las enfermedades del esqueleto. Enfermedades esqueléticas particulares son acondroplasia o enanismo tanatofórico (también conocido como displasia tanatofórica).

Se prevé además que el compuesto de la invención que tiene FGFR tales como actividad inhibidora de FGFR1, FGFR2 o FGFR3, será particularmente útil en el tratamiento o la prevención de patologías en las que la fibrosis progresiva es un síntoma. Condiciones fibróticas en las que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento incluyen enfermedades que presentan deposición anormal o excesiva de tejido fibroso, por ejemplo, en la cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide, así como el proceso natural de curación de heridas. En particular, los compuestos de las invenciones también pueden ser útiles en el tratamiento de fibrosis pulmonar, en particular, en fibrosis pulmonar idiopática.

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

Puesto que los compuestos de la invención inhiben PDGFR pueden también ser útiles en el tratamiento de una cantidad de tumores y tipos de leucemia incluyendo glioblastomas, tales como glioblastoma multiforme, carcinomas de próstata, tumores de estroma gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de riñón, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica (CMML) así como el síndrome hipereosinofílico, un raro trastorno hematológico proliferativo y dermatofibrosarcoma protuberante, un tumor infiltrante de la piel.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la FGFR1-4, VEGFR y/o PDGFR A/B puede ser medida utilizando los ensayos expuestos en los ejemplos más adelante y el nivel de actividad exhibida por un compuesto dado puede ser definido en términos del valor de IC_{50} . Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos que tienen un valor de IC_{50} de menos de $1 \mu M$, más preferiblemente menos de $0.1 \mu M$.

La invención provee compuestos que tienen una inhibición o actividad de modulación de FGFR, y que se prevé será útil en la prevención o el tratamiento de estados o condiciones de enfermedad mediados por FGFR quinasas.

En una realización, se provee un compuesto como se define aquí para uso en terapia. En una realización adicional, se provee un compuesto como se define aquí para uso en la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediada por una FGFR quinasa.

Así, por ejemplo, se prevé que los compuestos de la invención serán útiles en el alivio o la reducción de la incidencia de cáncer.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención provee el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, el compuesto que tiene la fórmula (I) como se define aquí.

- 5 En una realización, se provee el uso de un compuesto como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad, como se describe aquí.

En una realización adicional, se provee el uso de un compuesto como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con lo anterior, la invención provee *inter alia*:

- 10 Un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de enfermedad mediado por una FGFR quinasa, cuyo método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

En una realización, se provee un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para la profilaxis o tratamiento de un estado o condición de la enfermedad como se describe aquí, cuyo método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

- 15 En una realización adicional, se provee un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para la profilaxis o el tratamiento de cáncer, cuyo método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

- 20 Un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para aliviar o reducir la incidencia de un estado o condición de enfermedad mediada por una FGFR quinasa, cuyo método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula (I) como se define en esta.

Un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para inhibir una FGFR quinasa, cuyo método comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto inhibidor de quinasa de la fórmula (I) como se define aquí

Un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para modular un proceso celular (por ejemplo la división celular) inhibiendo la actividad de un FGFR quinasa usando un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

- 25 Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para uso como un modulador de un proceso celular (por ejemplo la división celular) inhibiendo la actividad de un FGFR quinasa.

Un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para uso como un modulador (por ejemplo, inhibidor) de FGFR

El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para modular (por ejemplo, inhibiendo) la actividad de FGFR.

- 30 Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí en la fabricación de un medicamento para modular un proceso celular (por ejemplo división celular) inhibiendo la actividad de un FGFR quinasa.

El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por la sobreexpresión de un FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

- 35 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un cáncer, siendo el cáncer uno que se caracteriza por la sobreexpresión de un FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4).

- 40 El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.

El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de cáncer en un paciente que ha sido diagnosticado como formando parte de una subpoblación que posee aberraciones genéticas de FGFR3 quinasa.

- 45 Un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad o condición caracterizada por la sobreexpresión de una FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

Un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para aliviar o reducir la incidencia de una enfermedad o condición caracterizada por la sobreexpresión de un FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4), comprendiendo el método administrar un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí.

5 Un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para la profilaxis o el tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) cáncer en un paciente que sufre de o se sospecha que sufre de cáncer; cuyo método comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para determinar si el paciente posee una aberración genética del gen FGFR3; y (ii) cuando el paciente no posee la dicha variante, administrar a partir de entonces al paciente un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí que tiene actividad inhibidora de FGFR3 quinasa.

10 Un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para la profilaxis o el tratamiento de (o aliviar o reducir la incidencia de) un estado o condición de enfermedad caracterizada por la sobreexpresión de un FGFR quinasa (por ejemplo FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4); cuyo método comprende (i) someter a un paciente a una prueba de diagnóstico para la detección de un marcador característico de la sobreexpresión de un FGFR quinasa (por ejemplo, FGFR1 o FGFR2 o FGFR3 o FGFR4) y (ii) cuando la prueba de diagnóstico es indicativo de la sobreexpresión de FGFR quinasa, administrar a partir de entonces al paciente un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí que tiene actividad inhibidora de FGFR quinasa.

Quinasas mutadas

20 Las mutaciones quinasa resistentes a los fármacos pueden presentarse en poblaciones de pacientes tratados con inhibidores de quinasa. Esto ocurre, en parte, en las regiones de la proteína que se enlazan a o que interactúan con el inhibidor particular usado en la terapia. Tales mutaciones reducen o aumentan la capacidad del inhibidor para enlazarse con e inhibir la quinasa en cuestión. Esto puede ocurrir en cualquiera de los residuos de aminoácidos que interactúan con el inhibidor o son importantes para soportar el enlazamiento de dicho inhibidor con el objetivo. Un inhibidor que se enlaza a una quinasa objetivo sin necesidad de la interacción con el residuo de aminoácido mutado probablemente no se verá afectado por la mutación y seguirá siendo un inhibidor efectivo de la enzima (Carter y colaboradores (2005), PNAS, 102 (31), 11011-11016).

25 Existen mutaciones que se han observado en PDGFR en pacientes tratados con imatinib, en particular la mutación T674I. La importancia clínica de estas mutaciones puede crecer considerablemente, ya que hasta la fecha parece representar el principal mecanismo de resistencia a los inhibidores src/ABL en los pacientes.

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

30 Los compuestos de la invención encontrarían por lo tanto una aplicación particular en relación con los cánceres que expresan un objetivo molecular mutado tal como FGFR o PDGFR incluyendo PDGFR-beta y PDGFR-alfa, en particular, la mutación T674I de PDGFR. El diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría llevarse a cabo utilizando técnicas conocidas para una persona experta en la técnica materia y como se describe aquí, tales como RTPCR y FISH.

35 Se ha sugerido que las mutaciones de un residuo de treonina conservado en el sitio de enlazamiento a ATP de FGFR darían como resultado resistencia al inhibidor. El aminoácido valina 561 ha sido mutado a una metionina en FGFR1 que corresponde a mutaciones previamente reportadas que se encuentran en Abl (T315) y EGFR (T766) que se ha demostrado que confieren resistencia a inhibidores selectivos. Los datos del ensayo para FGFR1 V561 M mostraron que esta mutación confirió resistencia a un inhibidor de tirosina quinasa en comparación con aquella del tipo silvestre.

Formulaciones farmacéuticas

45 Si bien es posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica composición (por ejemplo una formulación) que comprende al menos un compuesto activo de la invención junto con uno o más portadores, adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, reguladores, estabilizantes, conservantes, lubricantes, u otros materiales farmacéuticamente aceptables bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y opcionalmente otros agentes terapéuticos o profilácticos.

50 Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se definió anteriormente, y métodos de preparar una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más portadores, excipientes, reguladores, adyuvantes, estabilizadores, u otros materiales farmacéuticamente aceptables, como se describe aquí.

El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí se refiere a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o

complicación, adecuada con una relación riesgo/beneficio razonable. Cada portador, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (I) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU..

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención provee compuestos de la fórmula (I) y subgrupos de los mismos como se define aquí en la forma de composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal, o transdérmica. Cuando las composiciones están destinadas para administración parenteral, se pueden formular para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea o para suministro directo en un órgano o tejido objetivo mediante inyección, infusión u otro medio de suministro. El suministro puede ser mediante inyección de bolo, infusión a corto plazo o infusión a largo plazo y puede ser a través de suministro pasivo o mediante la utilización de una bomba de infusión adecuada.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, cosolventes, mezclas de solventes orgánicos, agentes complejantes de ciclodextrina, agentes emulsionantes (para la formación y estabilización de formulaciones para emulsión), componentes de liposomas para la formación de liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de liofilización y combinaciones de agentes para, *inter alia*, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y volver la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (R.G. Strickly (2004), Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21 (2), páginas 201-230).

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas compuestas de membranas bicapa lipídica externa y un núcleo acuoso interno y con un diámetro total de <100 µm. Dependiendo del nivel de hidrofobicidad, los fármacos moderadamente hidrófobos pueden solubilizarse mediante liposomas si el fármaco se encapsula o se intercala dentro del liposoma. Los fármacos hidrófobos también pueden solubilizarse mediante liposomas si la molécula del fármaco se convierte en una parte integral de la membrana de bicapa lipídica, y en este caso, el fármaco hidrófobo se disuelve en la porción lipídica de la bicapa lipídica.

Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso.

La formulación farmacéutica se puede preparar mediante liofilización de un compuesto de fórmula (I), o subgrupos del mismo. La liofilización se refiere al procedimiento de secado por congelación de una composición. El secado por congelación y la liofilización se utiliza aquí por lo tanto como sinónimos.

Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral también pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico con fenol, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser realizada mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración i.v., por ejemplo mediante inyección o infusión. Para administración intravenosa, la solución puede ser dosificada como tal, o se puede inyectar en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como de solución salina al 0.9% o dextrosa al 5%), antes de la administración.

- 5 En otra realización preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración subcutánea (s.c.).

Formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen tabletas, cápsulas, capletas, píldoras, comprimidos para deshacer en la boca, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches y parches bucales.

- 10 Así, las composiciones de tabletas pueden contener una dosificación unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado de la misma, tal como metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener tales ingredientes estándar como agentes
- 15 aglutinantes y de granulación tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros entrecruzados hinchables tales como carboximetilcelulosa entrecruzada), agentes lubricantes (por ejemplo estearatos), conservantes (por ejemplo parabenos), antioxidantes (por ejemplo BHT), agentes reguladores (por ejemplo reguladores de fosfato o de citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no necesitan ser discutidos en detalle aquí.

- 20 Las formulaciones en cápsulas pueden ser de la variedad de gelatina dura o de gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma sólida, semisólida, o líquida. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gelatina animal o sintética o equivalentes de las mismas derivados de plantas.

- Las formas de dosificación sólidas (por ejemplo, tabletas, cápsulas, etc.) pueden estar recubiertas o no, pero típicamente tienen un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento de película protectora (por ejemplo, una cera o barniz) o un recubrimiento para control de la liberación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero de tipo Eudragit[®]) se puede diseñar para liberar el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Así, el recubrimiento se puede seleccionar con el fin de que se degrade bajo ciertas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, liberando así selectivamente el compuesto en el estómago o en el íleon o el duodeno.
- 25

- 30 En lugar de, o además de, un recubrimiento, el fármaco se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de control de liberación, por ejemplo un agente retardante de liberación que puede ser adaptado para liberar selectivamente el compuesto bajo condiciones de diferente acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de matriz o el recubrimiento retardante de la liberación pueden tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo, un polímero de anhídrido maleico) que se erosiona sustancialmente
- 35 continuamente a medida que la forma de dosificación pasa por el tracto gastrointestinal. Como una alternativa adicional, el compuesto activo puede ser formulado en un sistema de suministro que provee control osmótico de la liberación del compuesto. La liberación osmótica y otras formulaciones de liberación retardada o de liberación sostenida se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

- 40 Las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 95%, preferiblemente desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 90%, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas según de acuerdo con la invención pueden ser, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tales como en forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, tabletas o cápsulas.

- Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse combinando el ingrediente activo con portadores sólidos, si se desea granulando una mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes adecuados, en tabletas, núcleos de grageas o cápsulas. También es posible incorporarlos en portadores plásticos que permiten que los ingredientes activos se difundan o sean liberados en cantidades medidas.
- 45

- Los compuestos de la invención también se pueden formular como dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas homogéneas extremadamente finas de dos o más sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas dispersos a nivel molecular), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidos para su uso en la tecnología farmacéutica (véase (Chiou and Riegelman (1971), J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300) y son útiles en el aumento de las
- 50 ratas de disolución y el aumento de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.

- Esta invención también provee formas de dosificación sólidas que comprenden la solución sólida descrita anteriormente. Las formas de dosificación sólida incluyen tabletas, cápsulas y tabletas masticables. Excipientes conocidos pueden mezclarse con la solución sólida para proveer la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una
- 55 cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un disgregante y un lubricante, o (b) un disgregante, un

lubricante y un surfactante. Una tableta puede contener la solución sólida mezclada con al menos un disgregante, un lubricante, un surfactante, y un deslizante. La tableta masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente de relleno, un lubricante, y si se desea, un agente endulzante adicional (tal como un endulzante artificial), y sabores adecuados.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "presentaciones para el paciente" que contienen un curso completo del tratamiento en un empaque individual, usualmente una presentación en forma de blíster. Las presentaciones para el paciente tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, donde un farmacéuta divide el suministro de una composición farmacéutica para un paciente a partir de un suministro a granel, ya que el paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en la presentación para el paciente, normalmente ausente en las prescripciones de los pacientes. La inclusión de un prospecto en el empaque ha demostrado que mejora el cumplimiento por parte del paciente con las instrucciones del médico.

Las composiciones para uso tópico incluyen pomadas, cremas, atomizadores, parches, geles, gotas líquidas e insertos (por ejemplo insertos intraoculares). Tales composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

- 15 Ejemplos de formulaciones para administración rectal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que pueden ser, por ejemplo, formados a partir de un material moldeable o ceroso conformado que contiene el compuesto activo.

- 20 Las composiciones para administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o líquidas o aerosoles en polvo, y se pueden administrar en forma estándar utilizando dispositivos inhaladores de polvos o dispositivos de dispensación en aerosol. Tales dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte tal como lactosa.

- 25 Los compuestos de la fórmula (I) generalmente se presentarán en forma de dosificación unitaria y, como tal, típicamente contendrán compuesto suficiente para proveer un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo, desde 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de este rango, en particular subrangos de compuesto son de 0.1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más usualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, 0.1 miligramo a 2 miligramos de ingrediente activo).

- 30 Para las composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo de 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 100 miligramos a 1 gramo, de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente en necesidad del mismo (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

- 35 (i) Formulación de tableta

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

(ii) Formulación de cápsula

- 40 Una formulación de cápsula se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de la fórmula (I) con 100 mg de lactosa y rellenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opacas estándar.

(iii) Formulación inyectable I

- 45 Una composición parenteral para administración por inyección se puede preparar disolviendo un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua que contiene 10% de propilenglicol para dar una concentración de compuesto activo de 1.5% en peso. La solución se esteriliza entonces por filtración, se envasa en una ampolla y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

- 50 Una composición parenteral para inyección se prepara disolviendo en agua un compuesto de la fórmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), se filtra la solución en forma estéril y se envasa en viales o ampollas de 1 ml que pueden ser sellados.

v) Formulaci3n inyectable III

Una formulaci3n para la administraci3n por v3a i.v. mediante inyecci3n o infusi3n se puede preparar disolviendo el compuesto de f3rmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua a raz3n de 20 mg/ml. El vial es entonces sellado y se esteriliza en autoclave.

5 vi) Formulaci3n inyectable IV

Una formulaci3n para la administraci3n por v3a i.v. mediante inyecci3n o infusi3n se puede preparar disolviendo el compuesto de f3rmula (I) (por ejemplo, en forma de sal) en agua que contiene un regulador (por ejemplo, 0.2 M de acetato de pH 4.6) a raz3n de 20 mg/ml. El vial es entonces sellado y se esteriliza en autoclave.

(vii) Formulaci3n de inyecci3n subcut3nea

- 10 Una composici3n para administraci3n subcut3nea se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la f3rmula (I) con aceite de ma3z de calidad farmac3utica para obtener una concentraci3n de 5 mg/ml. La composici3n se esteriliza y se envasa en un recipiente adecuado.

viii) Formulaci3n liofilizada

- 15 Se colocan cantidades al3cuotas del compuesto formulado de f3rmula (I) en viales de 50 ml y se liofilizaron. Durante la liofilizaci3n, se congelan las composiciones utilizando un protocolo de congelaci3n de una sola etapa a (-45°C). Se eleva la temperatura a -10°C durante el recocido, luego se baja hasta congelaci3n a -45°C, seguido de secado primario a +25°C durante aproximadamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con el aumento de etapas si la temperatura est3 a 50°C. La presi3n durante el secado primario y secundario se fija en 80 miltor.

M3todos de tratamiento

- 20 Se prev3 que los compuestos de la f3rmula (I) y los subgrupos de los mismos tal como se define aqu3 ser3n 3tiles en la profilaxis o el tratamiento de un rango de estados o condiciones de enfermedad mediados por FGFR. Ejemplos de tales estados y condiciones de enfermedad se exponen m3s arriba.

- 25 Los compuestos se administran generalmente a un sujeto en necesidad de tal administraci3n, por ejemplo un paciente humano o animal, preferiblemente un humano. Los compuestos t3picamente se administraran en cantidades que son terap3uticamente o profil3cticamente 3tiles y que generalmente no son t3xicas.

Sin embargo, en ciertas situaciones (por ejemplo en el caso de enfermedades que amenazan la vida), los beneficios de la administraci3n de un compuesto de la f3rmula (I) puede pesar m3s que las desventajas de cualquier efecto t3xico o efectos secundarios, en cuyo caso se puede considerar deseable administrar los compuestos en cantidades que est3n asociadas con un grado de toxicidad.

- 30 Los compuestos pueden administrarse durante un t3rmino prolongado para mantener los efectos terap3uticos beneficiosos o se pueden administrar por un per3odo corto solamente. Alternativamente, pueden ser administrados en una forma discontinua o continua.

- 35 Una dosis diaria t3pica del compuesto de f3rmula (I) puede estar en el rango de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, m3s t3picamente de 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y m3s usualmente de 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, 10 nanogramos a 10 miligramos, y m3s t3picamente 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal aunque se pueden administrar dosis m3s altas o m3s bajas seg3n se requiera. El compuesto de la f3rmula (I) se puede administrar sobre una base diaria o sobre una base de repetic3n cada 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 10 o 14, o 21, o 28 d3as, por ejemplo.

- 40 Los compuestos de la invenci3n se pueden administrar por v3a oral en un rango de dosis, por ejemplo de 1 a 1500 mg, 2 a 800 mg, o 5 a 500 mg, por ejemplo, 2 a 200 mg o de 10 a 1000 mg, incluyendo los ejemplos particulares de dosis, 10, 20, 50 y 80 mg. El compuesto se puede administrar una vez o m3s de una vez cada d3a. El compuesto se puede administrar en forma continua (esto es tomado todos los d3as sin interrupci3n durante la duraci3n del r3gimen de tratamiento). Alternativamente, el compuesto se puede administrar de forma intermitente, esto es, tomado de forma continua durante un per3odo determinadodo tal como una semana, luego, suspendido por un per3odo tal como una semana y luego tomado de forma continua durante otro per3odo tal como una semana y as3 sucesivamente a lo largo de la duraci3n del r3gimen de tratamiento. Los ejemplos de r3gmenes de tratamiento que involucran la administraci3n intermitente incluyen r3gmenes en donde la administraci3n se hace en ciclos de una semana s3, una semana de descanso; o dos semanas s3, una semana de descanso; o tres semanas s3, una semana de descanso; o dos semanas s3, dos semanas de descanso; o cuatro semanas s3, dos semanas de descanso; o una semana s3, tres semanas de descanso - durante uno o m3s ciclos, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o m3s ciclos.
- 45
- 50

En un horario de dosificación en particular, a un paciente se le administrará una infusión de un compuesto de la fórmula (I) durante períodos de una hora diaria hasta por diez días, en particular, hasta cinco días durante una semana, y se repite el tratamiento en un intervalo deseado tal como dos a cuatro semanas, en particular, cada tres semanas.

- 5 Más particularmente, a un paciente se le administrará una infusión de un compuesto de la fórmula (I) durante períodos de una hora diaria durante 5 días y el tratamiento se repite cada tres semanas.

En otro régimen de dosificación particular, a un paciente se le administra una infusión durante 30 minutos a 1 hora seguido de infusiones de mantenimiento de duración variable, por ejemplo 1 a 5 horas, por ejemplo, 3 horas.

- 10 En un régimen de dosificación particular adicional, a un paciente se le administra una infusión continua durante un período de 12 horas a 5 días, y en particular una infusión continua de 24 horas a 72 horas.

En última instancia, sin embargo, la cantidad de compuesto administrado y el tipo de composición utilizado será acorde con la naturaleza de la enfermedad o condición fisiológica que está siendo tratada y será a discreción del médico.

- 15 Los compuestos como se define aquí se pueden administrar como un sólo agente terapéutico o se pueden administrar en terapia de combinación con uno o más de otros compuestos para el tratamiento de un estado de enfermedad particular, por ejemplo una enfermedad neoplásica tal como un cáncer como se ha definido anteriormente aquí. Ejemplos de otros agentes terapéuticos o tratamientos que se pueden administrar juntos (ya sea simultáneamente o en diferentes intervalos de tiempo) con los compuestos de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

- 20 Inhibidores de la topoisomerasa I

Antimetabolitos

Agentes dirigidos a la tubulina

Enlazador de ADN e inhibidores de topoisomerasa II

Agentes alquilantes

- 25 Anticuerpos monoclonales

Antihormonas

Inhibidores de la transducción de señales

Inhibidores del proteasoma

ADN metil transferasas

- 30 Citoquinas y retinoides

Terapias dirigidas a la cromatina

Radioterapia, y,

- 35 Otros agentes terapéuticos o profilácticos; por ejemplo agentes que reducen o alivian algunos de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia. Ejemplos particulares de tales agentes incluyen agentes antieméticos y agentes que previenen o disminuyen la duración de la neutropenia asociada a la quimioterapia y previenen las complicaciones que se derivan de niveles reducidos de glóbulos rojos o glóbulos blancos, por ejemplo eritropoyetina (EPO), factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). También se incluyen los agentes que inhiben la reabsorción ósea tales como agentes de bisfosfonato por ejemplo zoledronato, pamidronato e ibandronato, agentes que suprimen las respuestas inflamatorias (tales como dexametasona, prednisona y prednisolona) y los agentes utilizados para reducir los niveles en sangre de la hormona del crecimiento e IGF-I en pacientes con acromegalia, tales como formas sintéticas de la hormona cerebral somatostatina, que incluye acetato de octreótido, que es un octapéptido de acción prolongada con propiedades farmacológicas que imitan los de la hormona somatostatina natural. Se incluyen además agentes tales como leucovorina, que se utiliza como un antídoto para los fármacos que disminuyen los niveles de ácido fólico, o ácido folínico en sí mismo y agentes tales como el acetato de megestrol que pueden ser utilizados para la
- 40 tratamiento de efectos secundarios incluyendo edema y episodios tromboembólicos.
- 45

- Cada uno de los compuestos presentes en las combinaciones de la invención se puede administrar en programas de dosis que varían individualmente y por diferentes rutas. Cuando se administra el compuesto de la fórmula (I) en terapia de combinación con uno, dos, tres, cuatro o más de otros agentes terapéuticos (preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno), los compuestos pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente. Cuando se administran secuencialmente, pueden administrarse en intervalos estrechamente espaciados (por ejemplo durante un período de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o incluso períodos de tiempo más separados según sea necesario), estando el régimen preciso de dosificación en consonancia con las propiedades de el(los) agente(s) terapéutico(s).
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse en conjunción con tratamientos no quimioterapéuticos tales como radioterapia, terapia fotodinámica, terapia génica; cirugía y dietas controladas.
- Para el uso en terapia de combinación con otro agente quimioterapéutico, el compuesto de la fórmula (I) y uno, dos, tres, cuatro o más de otros agentes terapéuticos pueden ser, por ejemplo, formulados juntos en una forma de dosificación que contiene dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos. En una alternativa, los agentes terapéuticos individuales se pueden formular por separado y se presentan conjuntamente en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.
- Una persona experta en la técnica sabría a través de su conocimiento general común, los regímenes de dosificación y las terapias de combinación para uso.
- Métodos de diagnóstico
- Antes de la administración de un compuesto de la fórmula (I), un paciente puede ser examinado para determinar si una enfermedad o condición de la cual el paciente está o puede estar sufriendo es una que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR, VEGFR y/o PDGFR.
- Por ejemplo, una muestra biológica tomada de un paciente puede ser analizada para determinar si una condición o enfermedad, tal como el cáncer, que el paciente está o puede estar sufriendo es una que se caracteriza por una anomalía genética o expresión anormal de la proteína que lleva a la sobreexpresión de los niveles o actividad de FGFR, VEGFR y/o PDGFR o a la sensibilización de una ruta para la actividad normal de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, o a la sobreexpresión de estas rutas de señalización del factor de crecimiento tales como los niveles de ligando del factor de crecimiento o la sobreexpresión de una ruta bioquímica secuencia abajo de la activación de FGFR, VEGFR y/o PDGFR.
- Ejemplos de tales anomalías que resultan en la activación o sensibilización de la señal de FGFR, VEGFR y/o PDGFR incluyen la pérdida de, o la inhibición de las rutas de apoptosis, sobreexpresión de los receptores o ligandos, o presencia de variantes mutantes de los receptores o ligandos, por ejemplo, variantes de PTK. Los tumores con mutantes de FGFR1, FGFR2 o FGFR3 o FGFR4 o sobreexpresión, en particular, la sobreexpresión de FGFR1, o mutantes de ganancia de función de FGFR2 o FGFR3 pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores de FGFR.
- Por ejemplo, mutaciones puntuales que engendran ganancia de función en FGFR2 han sido identificadas en una cantidad de condiciones (Lemonnier, et al (2001), J. Bone Miner. Res., 16, 832-845). En particular, las mutaciones de activación en FGFR2 han sido identificadas en 10% de los tumores endometriales (Pollock et al., Oncogene, 2007, 26, 7158-7162).
- Además, se han identificado aberraciones genéticas del receptor tirosina quinasa FGFR3 tales como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales que resultan en receptores FGFR3 ectópicamente expresados o desregulados, constitutivamente activos, y están vinculados a un subconjunto de mielomas múltiples, carcinomas de vejiga y cervical (Powers, C.J., y colaboradores (2000), Endocr. Rel. Cancer, 7, 165). Una mutación particular T674I del receptor PDGF ha sido identificada en pacientes tratados con imatinib.
- Además, se demostró una amplificación génica de 8p12-p11.2 en ~50% de los casos de cáncer de seno lobular (CLC) y se demostró que está vinculada con un aumento de la expresión de FGFR1. Los estudios preliminares con ARNsi dirigido contra FGFR1, o un inhibidor de molécula pequeña del receptor, mostraron líneas de células que albergan esta amplificación que es especialmente sensible a la inhibición de esta ruta de señalización (Reis-Filho et al., (2006), Clin Cancer Res. 12 (22), 6652-6662).
- Alternativamente, una muestra biológica tomada de un paciente puede ser analizada por la pérdida de un regulador negativo o supresor de FGFR, VEGFR o PDGFR. En el presente contexto, el término "pérdida" abarca la supresión de un gen que codifica al regulador o supresor, el truncamiento del gen (por ejemplo por mutación), el truncamiento del producto transcrito del gen, o la inactivación del producto transcrito (por ejemplo por mutación puntual) o el secuestro por otro producto génico.

- El término *sobrerregulación* incluye elevada expresión o la *sobreexpresión*, incluyendo la *amplificación* de genes (es decir, múltiples copias de genes) y aumento de la expresión por un efecto transcripcional, e *hiperactividad* y *activación*, incluyendo *activación* por mutaciones. Por lo tanto, el paciente puede ser sometido a una prueba de diagnóstico para detectar un marcador característico de *sobrerregulación* de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. El término diagnóstico incluye *detección*. Por marcador incluimos marcadores genéticos incluyendo, por ejemplo, la medición de la composición de ADN para identificar mutaciones de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. El término marcador también incluye marcadores que son característicos de *sobrerregulación* de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, incluyendo actividad enzimática, niveles enzimáticos, estado de la enzima (por ejemplo, fosforilada o no) y niveles de ARNm de la proteínas mencionadas anteriormente.
- 10 Las pruebas de diagnóstico y de detección suelen realizarse en una muestra biológica seleccionada de muestras de biopsia del tumor, muestras de sangre (aislamiento y enriquecimiento de las células tumorales quitadas), biopsias de heces, esputo, análisis cromosómico, fluido pleural, fluido peritoneal, frotis bucales, biopsias u orina.
- Los métodos de identificación y análisis de mutaciones y *sobrerregulación* de las proteínas son conocidos por una persona capacitada en la técnica. Los métodos de detección podrían incluir, pero no están limitados a, métodos estándar, tales como reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR) o hibridación *in situ*, tal como hibridación *in situ* fluorescente (FISH).
- 15 La identificación de un individuo portador de una mutación en FGFR, VEGFR y/o PDGFR puede significar que el paciente sería particularmente adecuado para el tratamiento con un inhibidor de FGFR, VEGFR y/o PDGFR. Los tumores pueden ser preferiblemente detectados por la presencia de una variante de FGFR, VEGFR y/o PDGFR antes del tratamiento. El proceso de detección involucraría típicamente secuenciación directa, análisis de microarreglos de oligonucleótidos, o un anticuerpo específico mutante. Además, el diagnóstico de tumores con tales mutaciones podría llevarse a cabo utilizando técnicas conocidas para una persona con experiencia en la técnica y como se describe aquí tales como RT-PCR y FISH.
- 20 Además, las formas mutantes de, por ejemplo FGFR o VEGFR2, pueden ser identificadas por secuenciación directa de, por ejemplo, biopsias de tumores utilizando PCR y los métodos para secuenciar los productos de PCR directamente como se describió aquí anteriormente. La persona con experiencia en la técnica reconocerá que todas esas técnicas bien conocidas para la detección de la *sobreexpresión*, *activación* o mutaciones de las proteínas antes mencionadas podrían ser aplicables en el presente caso.
- 25 En la detección por RT-PCR, el nivel de ARNm en el tumor se evalúa mediante la creación de una copia de ADNc del ARNm seguido por *amplificación* del ADNc por PCR. Los métodos de *amplificación* por PCR, la selección de cebadores y las condiciones para la *amplificación*, son conocidos por una persona experta en la técnica. Las manipulaciones de ácidos nucleicos y la PCR se llevan a cabo por métodos estándar, como se describe por ejemplo en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc., o Innis, M.A. et al., Eds. (1990) *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, Academic Press, San Diego. Las reacciones y manipulaciones que involucran técnicas de ácidos nucleicos también se describen en Sambrook et al., (2001), 3ª edición, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Alternativamente, se puede usar un kit comercialmente disponible para RT-PCR (por ejemplo Roche Molecular Biochemicals), o metodología como se expone en las patentes de Estados Unidos Nos. 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659; 5,272,057; 5,882,864, y 6,218,529 e incorporadas aquí como referencia.
- 30 Un ejemplo de una técnica de hibridación *in situ* para establecer la expresión de ARNm sería de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) (véase Angerer (1987) *Meth. Enzymol.*, 152: 649). En general, la hibridación *in situ* comprende las siguientes etapas principales: (1) fijación del tejido que se va a analizar; (2) tratamiento de prehibridación de la muestra para aumentar la accesibilidad del ácido nucleico objetivo, y para reducir el enlazamiento no específico; (3) hibridación de la mezcla de ácidos nucleicos con el ácido nucleico en la estructura biológica o tejido; (4) lavados después de la hibridación para eliminar fragmentos de ácido nucleico no enlazados en la hibridación, y (5) detección de los fragmentos de ácido nucleico hibridados. Las sondas utilizadas en dichas aplicaciones son típicamente marcadas, por ejemplo, con radioisótopos o reporteros fluorescentes. Las sondas preferidas son suficientemente largas, por ejemplo, de aproximadamente 50, 100, o 200 nucleótidos hasta aproximadamente 1000 o más nucleótidos, para permitir la hibridación específica con el(los) ácido(s) nucleico(s) objetivo en condiciones rigurosas.
- 35 Los métodos estándar para la realización de FISH se describen en Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons Inc. y *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* por John M.S. Bartlett en *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2ª ed.; ISBN: 1-59259-760-2; Marzo de 2004, páginas 077-088; Serie: Métodos in Molecular Medicine.
- 40 Los métodos para perfiles de expresión génica son descritos por (Deprimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Brevemente, el protocolo es el siguiente: Se sintetiza ADNc bicatenario a partir de ARN total usando un oligómero (dT)24 para el cebado de la síntesis de la primera cadena de ADNc, seguido de la síntesis de la segunda cadena de ADNc con cebadores hexámeros aleatorios. El ADNc bicatenario se utiliza como una plantilla para la transcripción *in vitro* del ARNc usando ribonucleótidos biotinilados. Se fragmenta químicamente el ARNc de acuerdo con protocolos
- 45
- 50
- 55

descritos por Affymetrix (Santa Clara, CA, EE.UU.), y luego se hibridaron durante la noche en Matrices de Genoma Humano.

- Alternativamente, los productos proteicos expresados a partir de los ARNm se puede ensayar mediante inmunohistoquímica de muestras tumorales, inmunoensayo en fase sólida con placas de microtitulación, transferencia tipo Western, electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida-SDS, ELISA, citometría de flujo y otros métodos conocidos en la técnica para la detección de proteínas específicas. Los métodos de detección incluirían el uso de anticuerpos específicos del sitio. La persona experta reconocerá que todas estas técnicas bien conocidas para la detección de sobreexpresión de FGFR, VEGFR y/o PDGFR, o la detección de variantes o mutantes de FGFR, VEGFR y/o PDGFR podrían ser aplicables en el presente caso.
- 5 Los niveles anormales de proteínas tales como FGFR o VEGFR se pueden medir usando ensayos enzimáticos estándar, por ejemplo, los ensayos descritos aquí. La activación o sobreexpresión también puede ser detectada en una muestra de tejido, por ejemplo, un tejido tumoral. Mediante la medición de la actividad tirosina quinasa con un ensayo tal como aquel de Chemicon International. La tirosina quinasa de interés se inmunoprecipitaría a partir del lisado de la muestra y su actividad medida.
- 10 Los métodos alternativos para la medición de la sobreexpresión o activación de FGFR o VEGFR incluyendo las isoformas de los mismos, incluyen la medición de la densidad de los microvasos. Esto se puede medir por ejemplo utilizando métodos descritos por Orr y Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101-8). Los métodos de ensayo también incluyen el uso de marcadores, por ejemplo, en el caso de VEGFR estos incluyen CD31, CD34 y CD105 (Mineo et al. (2004) J Clin. Pathol 57(6), 591-7).
- 15 Por lo tanto todas estas técnicas también podrían utilizarse para identificar tumores particularmente adecuados para el tratamiento con los compuestos de la invención.

- Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de un paciente que tenga una FGFR mutada. La mutación de G697C en FGFR3 se observa en el 62% de carcinomas de células escamosas orales y provoca la activación constitutiva de la actividad quinasa. Las mutaciones de activación de FGFR3 también han sido identificadas en los casos de carcinoma de vejiga. Estas mutaciones eran de 6 clases con distintos grados de prevalencia: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Además, se ha encontrado un polimorfismo Gly388Arg en FGFR4 que está asociado con un aumento de la incidencia y agresividad del cáncer de próstata, de colon, de pulmón y de seno.
- 25 Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un estado o condición de enfermedad en un paciente que ha sido detectado y se ha determinado que sufre de, o está en riesgo de padecer, una enfermedad o condición que sería susceptible al tratamiento con un compuesto que tiene actividad contra FGFR.

- 30 En mutaciones particulares se detecta un paciente que incluye mutaciones G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q en FGFR3 y el polimorfismo Gly388Arg en FGFR4.
- 35 En otro aspecto de las invenciones se incluye un compuesto de la invención para uso en la profilaxis o tratamiento de cáncer en un paciente seleccionado de una subpoblación que posee una variante del gen para FGFR (por ejemplo la mutación G697C en FGFR3 y el polimorfismo Gly388Arg en FGFR4).

- La determinación por MRI de normalización de vasos (por ejemplo, usando eco de gradiente por MRI, eco de espín, y realce de contraste para medir el volumen de sangre, tamaño relativo del vaso, y permeabilidad vascular) en combinación con biomarcadores circulantes (células progenitoras circulantes (CPC), CEC, SDF1, y FGF2) también pueden ser utilizados para identificar tumores resistentes a VEGFR2 para el tratamiento con un compuesto de la invención.
- 40

Parte experimental

Sistema LC-MS analítica y descripción del método

- 45 En los ejemplos, los compuestos preparados se caracterizaron por cromatografía líquida y espectroscopía de masas utilizando sistemas disponibles comercialmente (sistema de LC-MS de Waters Platform, sistema de LC-MS de Waters FractionLynx), condiciones de funcionamiento estándar y columnas disponibles comercialmente (Phenomenex, Waters, etc) pero una persona experta en la técnica apreciará que podrían utilizarse sistemas y métodos alternativos. Cuando los átomos con diferentes isótopos están presentes y citada una sola masa, la masa citada para el compuesto es la masa monoisotópica (esto es ³⁵Cl; ⁷⁹Br etc.).
- 50

Sistema de LC-MS de purificación dirigida de masa

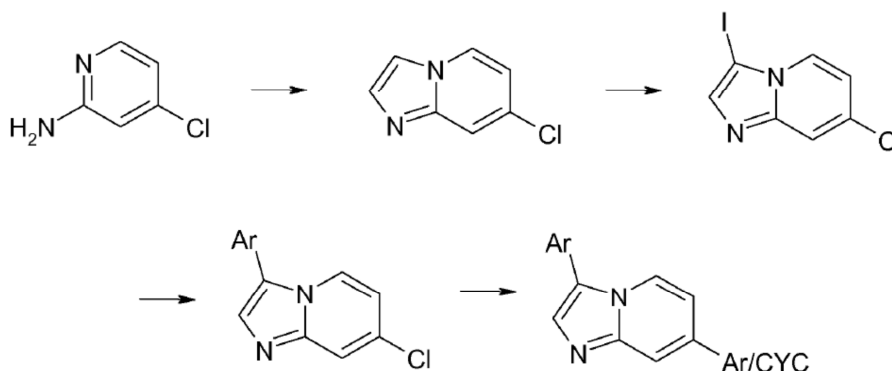
LC-MS preparativa (o HPLC) es un método estándar usado y efectivo utilizado la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos descritos aquí. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) pueden ser variados para proveer una mejor separación de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

Dos de tales sistemas para purificar compuestos a través de LC-MS preparativa son el sistema Waters FractionLynx o el sistema de LC-MS preparativa Agilent 1100 aunque una persona experta en la técnica apreciará que podrían utilizarse sistemas y métodos alternativos. En particular, se utilizaron métodos en fase reversa para HPLC preparativa para los compuestos descritos aquí, pero los métodos basados en LC preparativa en fase normal pueden ser utilizados en lugar de los métodos de fase reversa. La mayoría de los sistemas de LC-MS preparativa utilizan LC en fase reversa y modificadores de ácidos volátiles, ya que la metodología es muy efectiva para la purificación de moléculas pequeñas y porque los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masas por electroaspersión de ión positivo. De acuerdo con la traza de análisis obtenida se elige el tipo de cromatografía preparativa más apropiado. Una rutina típica es ejecutar un análisis LC-MS usando el tipo de cromatografía (bajo o alto pH) más adecuado para la estructura del compuesto. Una vez la traza analítica mostró una buena cromatografía se elige un método preparativo adecuado del mismo tipo. Un rango de soluciones cromatográficas ejemplo LC en fase normal o en fase reversa; fase móvil regulada ácida, básica, polar, o de lipófilos; se podría utilizar modificadores básicos para purificar los compuestos. A partir de la información provista alguien con experiencia en la técnica podría purificar los compuestos descritos aquí por LC-MS preparativa.

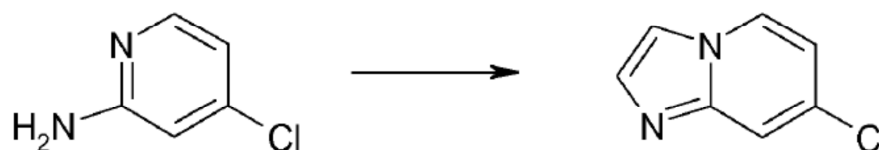
Todos los compuestos se disuelven usualmente en 100% de MeOH o 100% de DMSO.

Rutas sintéticas generales

Ruta General A



Procedimiento A1 - Formación general del anillo deimidazopiridina general

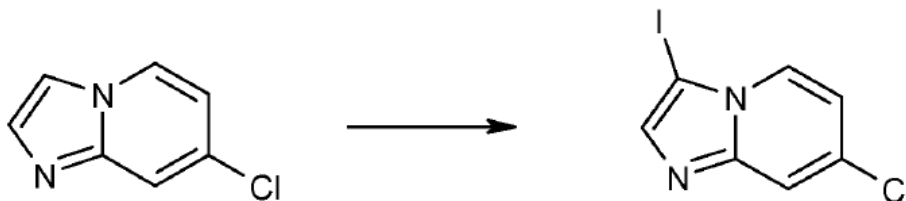


A una solución de 4-Cloro-piridin-2-ilamina (12.8 g, 100 mmol, 1.0 equiv) en EtOH (170 ml) se agregó NaHCO₃ (16.8 g, 200 mmol, 2.0 equiv) seguido de cloroacetaldehído (19.0 ml, 150 mmol, 1.5 equiv). La mezcla se sometió a reflujo durante 6 h. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla cruda se sometió a partición entre agua y

EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , se eluyó con 50% de EtOAc-gasolina) para dar 13.2 g de producto.

Procedimiento A2 - Yodación general

5

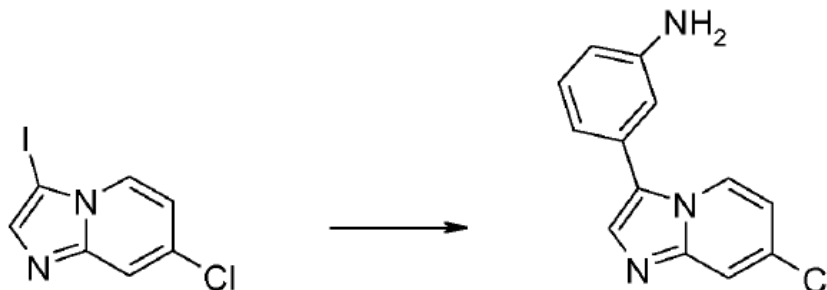


10

A una solución de 7-cloro-imidazo[1,2-a] piridina (30.9 g, 186 mmol, 1.0 equiv) en DMF (280 ml) se agregó N-yodosuccinimida (43.6 g, 194 mmol, 1.05 equiv) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión marrón delgada se diluyó con agua (840 ml), salmuera (280 ml) y se extrajo con EtOAc (560 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 280 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 280 ml), 10% p/v de tiosulfato de sodio (280 ml), salmuera (280 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar un residuo marrón. El residuo se trituró con éter (200 ml), se filtró y el sólido se lavó con éter (2 x 50 ml) y se secó sobre el filtro para dar 39 g de producto.

Procedimiento A3a - General de Suzuki en la posición 3

15 Procedimiento A3a – Suzuki

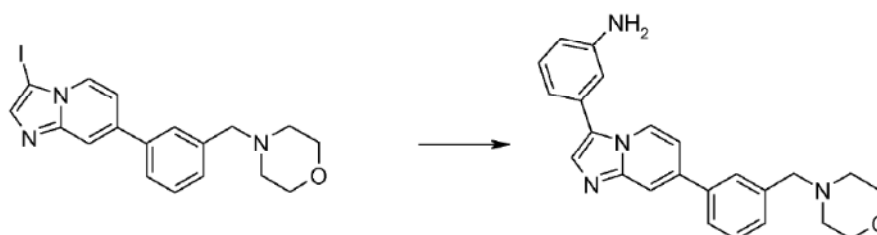


20

A una solución de 7-cloro-3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina (2.8 g, 10 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se agregó ácido 3-aminobencenoborónico (2.5 g, 10.57 mmol), Na_2CO_3 2M (21.6 ml) [reacción desgasificada burbujeando N_2 a través] seguido de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.35 g, 0.49 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna en el Biotage (SiO_2 , se eluyó con 80% de EtOAc en petrol a -100% de EtOAc) para dar 1.9 g de producto. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244

Procedimiento A3b - Suzuki

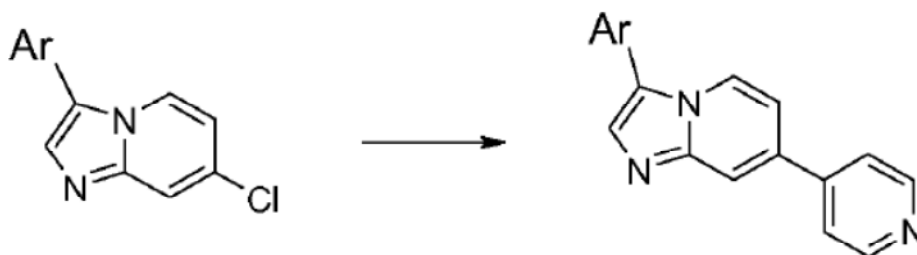
25



A una solución de 3-yodo-7-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (1.55g, 3.72mmol) en DME (20 ml) se agregó ácido aminobencenoborónico (0.69 g, 4.8 mmol) y Na_2CO_3 2 M (6.93 ml) [reacción desgasificada burbujeando N_2 a través] seguido de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.139 g, 0.12 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna en el Biotage (SiO_2 , se eluyó con EtOAc - 20% MeOH/EtOAc) para dar 0.56 g de producto. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385

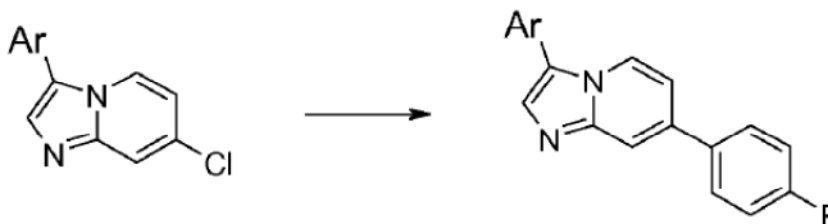
Procedimiento A4 – Adición general mediada por paladio de ciclo en la posición 7

Procedimiento A4a – Suzuki



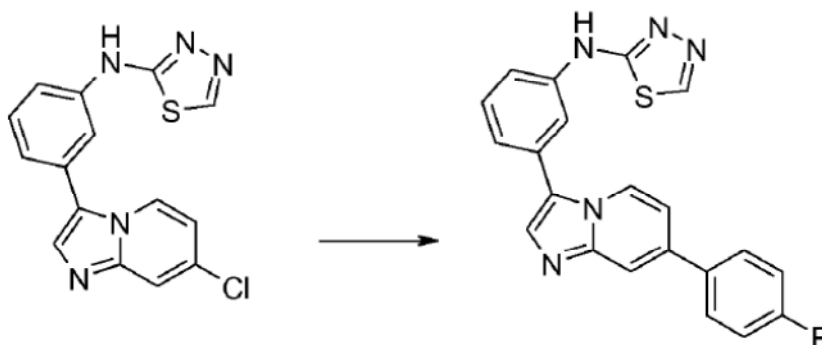
A una suspensión de la 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo apropiada (0.3 mmol) en tolueno (0.5 ml) se aghrega 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina (0.078 g, 0.36 mmol), K_2CO_3 (0.25 g, 1.8 mmol), MeOH (0.5 ml), EtOH (0.5 ml), H_2O (0.75 ml) [reacción desgasificada por burbujeo de N_2 a través] seguido de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0.003 g, 0.0058 mmol). La mezcla se calentó usando irradiación de microondas en un sintetizador de microondas CEM Discover (50W) a 140°C hasta que la reacción se completó. La reacción se diluye con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para producir el producto deseado.

Procedimiento A4b – Suzuki



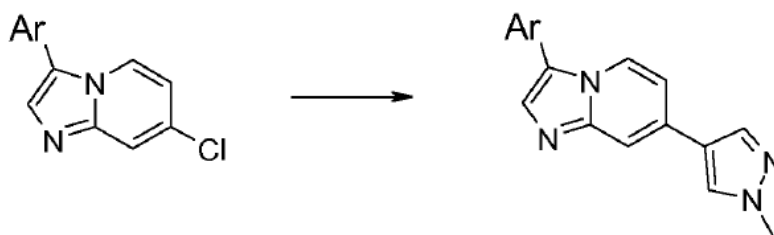
A una solución del 7-cloro-imidazo[1,2-a] piridin-3-ilo apropiado (0.35 mmol) en DME (4 ml) se agrega ácido 4-fluorofenilborónico (0.059 g, 4.2 mmol) y Na_2CO_3 2 M (1.2 ml) [reacción desgasificada burbujeando N_2 a través] seguido de tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (0.018 g, 0.015 mmol, 5% mol). La mezcla se calienta a 80°C durante la noche, después se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra bajo presión reducida y se purificapor HPLC preparativa para producir el producto deseado.

Procedimiento A4c - Suzuki con ácido fluorofenil borónico



5

A una solución de [3-(7-cloroimidazo[1,2-a] piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4] tiadiazol-2-il-amina (preparado de acuerdo con la ruta A, 226 mg, 0.69 mmol) en DME (8 ml) se agregó ácido 4-fluorofenilborónico (125 mg, 0.90 mmol) y Na_2CO_3 2 M (3 mls). La reacción se desoxigenó y se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (42 mg) añadido. La mezcla fue de nuevo desoxigenada y luego se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto deseado (78 mg) MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 388.

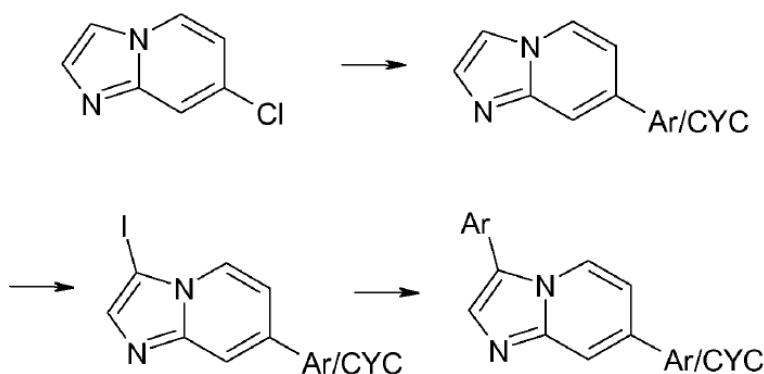


10 Procedimiento A4d - acoplamiento de Suzuki

15

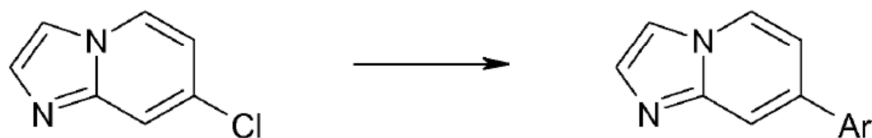
Una solución del 7-cloroimidazo[1,2-a] piridin-3-ilo apropiado (1 equivalente), pinacol éster del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (disponible comercialmente, 2 equivalentes), carbonato potásico (6 equivalentes), y bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (0.05 equivalentes) en etanol (10 ml), tolueno (10 ml) y agua (10 ml) se calienta a 75°C durante 3 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y el solvente se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía de columna para producir el producto deseado.

Ruta generale B



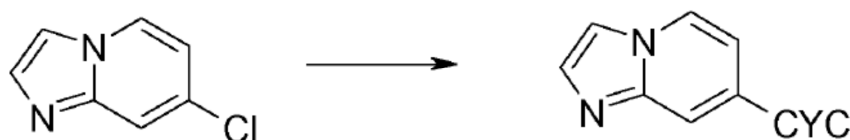
20 Procedimiento B1 – Adición general mediada por paladio de ciclo en la posición 7

Procedimiento B1a - Suzuki para ciclos de arilo



Método como se describe en la Ruta General A, Procedimiento 4a o 4b

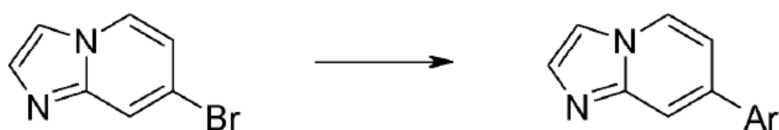
5 Procedimiento B1b - Buchwald para los ciclos saturados



10 A una solución del 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo apropiado (0.32 mmol) en dioxano anhidro (4 ml) se agrega la amina apropiada (0.35 mmol), NaO^tBu (0.096 g, 0.96 mmol) [reacción desgasificada burbujeando N₂ a través] seguido de BINAP (0.021 g, 0.033 mmol) y Pd₂dba₃ (tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0)) (0.016 g, 0.017 mmol). La mezcla se calienta a 80°C durante la noche, luego se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó por HPLC preparativa o por cromatografía de sílica para dar el producto deseado.

Procedimiento B1c - Acoplamiento de Suzuki para el heterociclo.

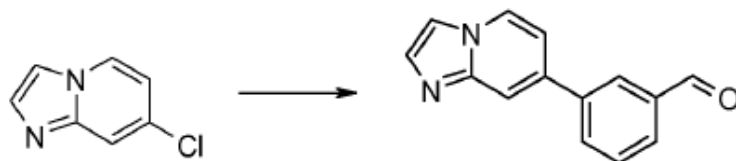
15



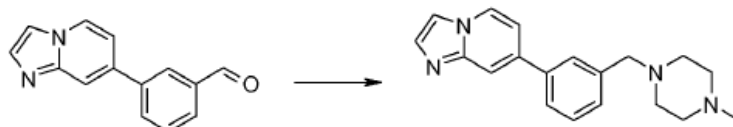
20 Una solución de 7-Bromo-imidazol [1,2-a] piridina (0.5 g, 2.54, 1 equivalente, hecha de acuerdo con el procedimiento general A1 usando 4-bromo-piridin-2-ilamina en lugar de 4-cloro-piridin 2-ilamina), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.1 g, 5.08 mmol, 2 equivalentes), bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (66 mg, 0.13 mmol, 0.05 equivalentes) y carbonato de potasio (2.1 g, 15.24 mmol, 6 equivalentes) en etanol (10 ml), tolueno (10 ml) y agua (10 ml) se calentó a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a partivión entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se eliminó por evaporación *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (Biotage SP4, 25S, rata de flujo 25 ml/min, gradiente de 0% a 20% de metanol en acetato de etilo) para dar 7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)imidazo[1,2, a] piridina en forma de un aceite incoloro (350 mg, 70%). MS: [M + H]⁺ 199.

25

Procedimiento B1d - Síntesis de 7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil] imidazo[1,2-a]piridina

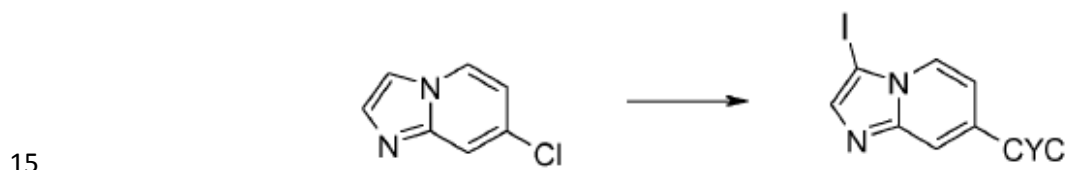


Método como se describe en la Ruta general, Procedimiento A4a usando ácido 3-formilfenilborónico.



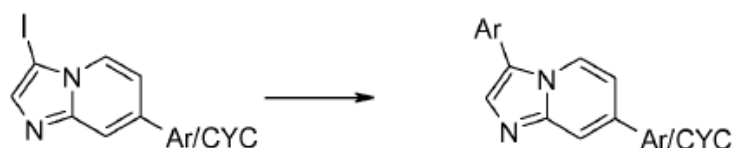
- 5 A una solución de 3-imidazo [1,2-a] piridin-7-il-benzaldehído (1,889 g, 8,5 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (30 ml) y metanol (10 ml) se agregó N-metilpiperazina (1.1 ml, 10.2 mmol, 1.2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. La imina cruda resultante se disolvió en etanol y metanol (1:1, 30 ml) y se agregó en porciones borohidruro de sodio (483 mg, 12.75 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y los solventes se eliminaron *in vacuo*. La reacción se detuvo muy lentamente por la adición de NaOH acuoso 2 N (20 ml). Se agregó acetato de etilo y se separaron las
- 10 capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con 5% de metanol:diclorometano) para producir el compuesto deseado.

Procedimiento B2 – yodación



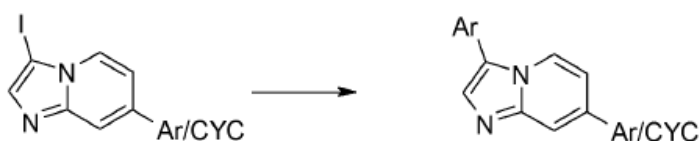
- 15 Método como se describe en la Ruta general, Procedimiento A2

Procedimiento B3a - General de Suzuki en la posición 3



- 20 Método como se describe en la Ruta general, Procedimiento A3a o A3b

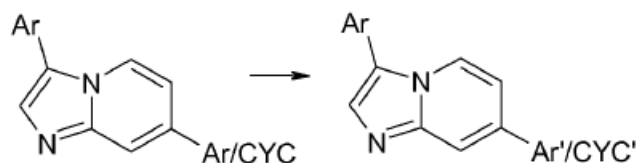
Procedimiento B3b - General de Suzuki en la posición 3



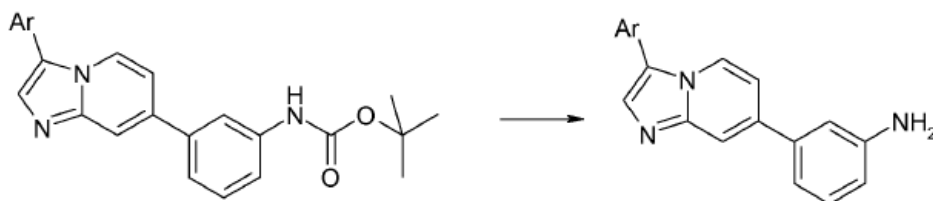
Método como se describe en la Ruta general B, Procedimiento 1c

- 25 Modificaciones general D en la posición 7

Funcionalidad latente en la posición 7 de la imidazo[1,2-a]piridina puede ser utilizada con el fin de sintetizar motivos alternativos



Procedimiento D3 - Boc desprotección



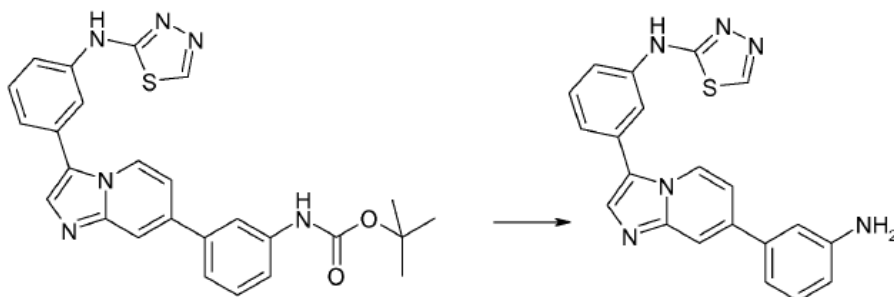
5

Para el compuesto Boc protegido (0.39 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agrega HCl 4 M en dioxano (0.5 ml, 5 equiv). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 18 h antes de que se elimine el solvente *in vacuo*. El residuo se purifica por HPLC preparativa para producir el derivado amino deseado.

En un procedimiento alternativo el tert-butil éster del ácido carboxílico (0.027 mmol) se puede tratar con EtOAc/HCl saturado, se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentra bajo presión reducida y luego se seca para dar el compuesto deseado.

10

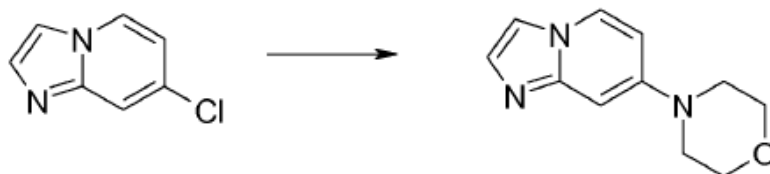
Procedimiento D3b – Desprotección Boc



15 A una solución de tert-butil éster del ácido (3-{3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-fenil)-carbámico (190 mg, 0.39 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó HCl 4 M en dioxano (0.5 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h antes de eliminar el solvente *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto deseado (120 mg) MS: $[M + H]$ 385.

Procedimiento E

20

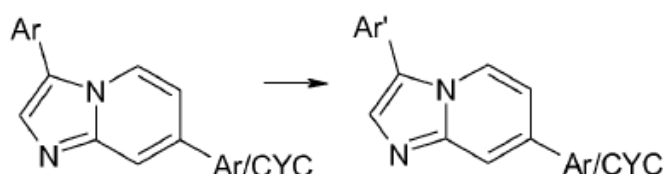


A una solución de 7-cloro-imidazo [1,2-a]piridina (1.0 g, 6.58 mmol) en dioxano anhidro (60 ml) se agregó orfolina (0.64 ml, 6.58 mmol), NaO^tBu (1.9 g, 19.74 mmol) [reacción desgasificada por burbujeo de N_2 a través] seguido de BINAP (0.43 g, 0.69 mmol) y Pd_2dba_3 (tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0)) (0.32 g, 0.36 mmol). La mezcla se

calentó a 80°C durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía de sílica para dar el producto deseado (0.55 g) MS: [M + H]⁺ 204.

Modificaciones generales F en la posición 3

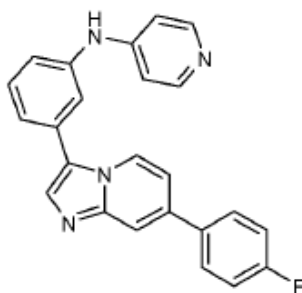
- 5 La funcionalidad latente en la posición 3 de la imidazo[1,2-a]piridina puede ser utilizada con el fin de sintetizar motivos alternativos



Procedimiento F4 - arilación

{3-[7-(4-fluoro-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil} piridin-4-il-amina

10

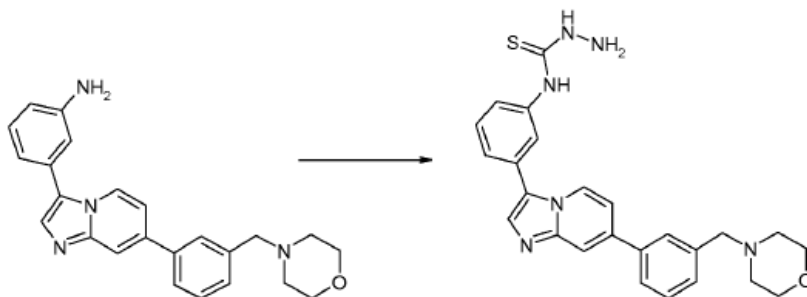


15

Una mezcla 3-[7-(4-fluoro-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenilamina (200 mg, 0.65 mmol), 4-bromopiridina. HCl (130 mg, 0.67 mmol), (±)-BINAP (63 mg, 0.1 mmol) y NaO^tBu (250 mg, 2.6 mmol) en dioxano seco (3 ml) se desoxigenó por evacuación/relleno con N₂ (x3). Se agregó Pd2(dba)₃ (30 mg, 0.03 mmol) y la mezcla se desoxigenó de nuevo (x3). La reacción se agitó y se calentó a 100°C durante 18 horas bajo N₂. La mezcla se sometió a partición entre CH₂Cl₂/H₂O, y luego se filtró. Las capas se separaron y el sólido se combinó con la capa orgánica, que luego se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título (40 mg, sólido). ¹H RMN (400 MHz, Me-_d3-OD): 8.63 (1 H, d), 8.44 (1 H, s), 8.22 (2H, d), 7.87-7.79 (4H, m), 7.70 (1 H, t), 7.63-7.59 (2H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.37 (1H, dd), 7.31-7.24 (2H, m), 7.17 (2H, d).

20

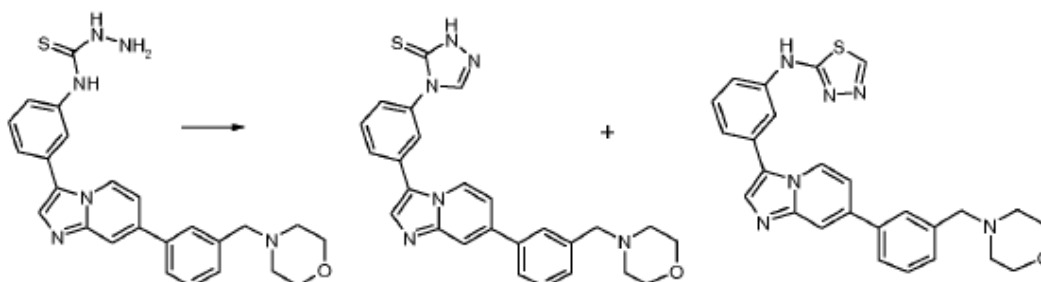
Procedimiento F5 - Síntesis de triazol-3-iones y amino-tiadiazols



25

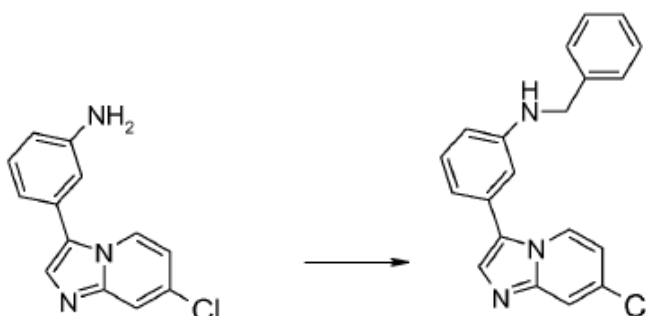
A una suspensión de 3-[7-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenilamina (0.25 g, 0.65 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) se agregó 1,1'-tiocarbonildi-2 (1 H)-piridona (0.51 g, 0.65 mmol) se agitó y se calentó a 110°C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El residuo se recogió en THF (4 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con hidrato de hidrazina (0.05 ml, 9.7 mmol). Después

de completar la adición, la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos y se concentró bajo presión reducida. Este material se usó sin purificación adicional en la etapa más adelante.



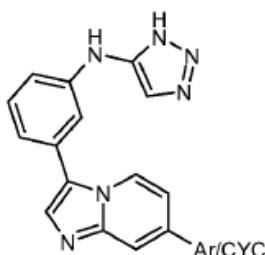
A una solución de tiosemicarbazida (0.305 g, 0.66 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se agregó gota a gota clorofosfato de dietilo (0.23 ml, 1.58 mmol) de tal manera que la temperatura interna permaneció <25°C. Después de 30 minutos adicionales se agregó clorofosfato de dietilo. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La fracción acuosa se concentró bajo presión reducida, el residuo se trituró con etanol caliente, el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para dar 0.08 g de producto. MS: [M + H]⁺ 469

10 Procedimiento F8 – Alquilación

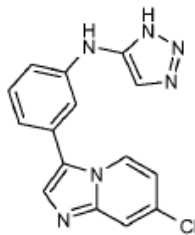


A una solución de 3-(7-cloro-imidazo[1,2-a] piridin-3-il)-fenilamina (0.20 g, 0.82 mmol) en DMF seca (5 ml) a 0°C se agregó hidruro de sodio como una dispersión al 60% (0.04 g, 0.99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se agregó bromuro de bencilo (0.10 ml, 0.82 mmol), la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo usando NH₄Cl (ac) (10 ml) y luego se sometió a partición entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo crudo se purificó usando un cartucho SCX seguido por HPLC en fase reverse para producir el producto. MS: [M + H]⁺ 333.

Ejemplos de Procedimiento General G 1,2,3-triazol



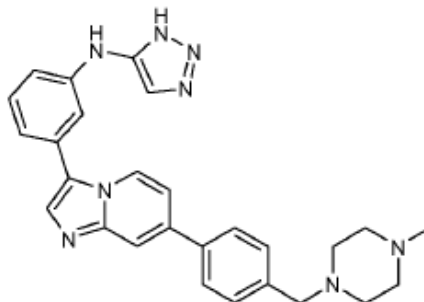
Procedimiento G1 - [3- (7-cloro-imidazo [1,2-a] piridin-3-il) -fenil]-(3H- [1,2,3] triazol-4-il)-amina



Una solución de nitrito de sodio (285 mg, 4.1 mmol) en H₂O (2 ml) se agregó a una suspensión agitada de 3-(7-cloroimidazo [1,2-a]piridin-3-il)fenilamina (1 g, 4.1 mmol) en HCl 2N (8 ml) de tal manera que la temperatura interna <5°C. Después de la adición completa la reacción se agitó durante 15 minutos a esta temperatura antes de la adición de aminoacetonitril hidrógeno sulfato (635 mg, 4.1 mmol) en H₂O (2 ml) [temperatura interna mantenida a <5°C]. Después de 1 hora se agregó NaOAc (14 g). La mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento en baño de hielo, luego el sólido se recolectó por filtración. Este material se recogió en EtOH directamente (-20 ml). Esta solución se agitó y se calentó a 90°C durante 18 horas bajo N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminaron los volátiles *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (100% CH₂Cl₂ → 5% 2M NH₃-MeOH/CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (318 mg, sólido). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8.94 (1 H, s), 8.58 (1 H, d), 7.84 (1 H, d), 7.77 (1 H, s), 7.58 (1 H, s), 7.48 (1 H, s), 7.40 (1 H, t), 7.33 (1 H, d), 7.07-7.02 (2H, m).

Procedimiento G2:

Formiato de 3-{7-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-amina



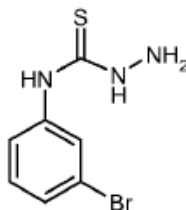
Una mezcla de [3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]- (3H- [1,2,3] triazol-4-il)-amina (60 mg, 0.19 mmol) y pinacol éster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilo (80 mg, 0.25 mmol) y complejo de cloruro de dinorbornilfosfina 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paladio (II) (10 mg, 0.02 mmol) en DME (1 ml) y 2N Na₂CO₃ (ac., 1 ml) en un vial de microondas se desoxigenó burbujeando N₂ a través durante 30 segundos. El vial se selló y luego se agitó y se calentó a 150°C en el microondas durante 25 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se sometió a partición entre CH₂Cl₂/H₂O y se filtró. Las capas se separaron utilizando un cartucho de separación de fases. La capa orgánica se evaporó y se combinó con el sólido desde arriba. Este material se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (30 mg, sólido). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.95 (1 H, s), 8.64 (1 H, d), 8.27 (2H, s), 7.98 (1 H, s), 7.86-7.75 (3H, m), 7.63 (1 H, brs), 7.48 (1 H, s), 7.46-7.28 (6H, m), 7.09 (1 H, d), 3.52 (2H, s), 2.48-2.20 (8H, brm), 2.17 (4H, brs).

Síntesis de los ácidos y ésteres borónicos

Ácido bórico 14

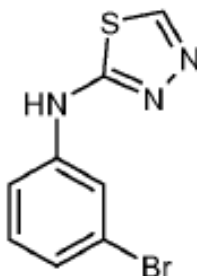
Pinacol éster del ácido 3-([1,3,4] tiadiazol-2-ilamino) éster de pinacol de ácido borónico -fenil

Etapa 1: 3-Bromofeniltiosemicarbazida



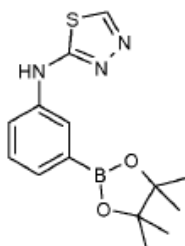
Una solución de isotiocianato de 3-bromofenilo (10 g, 47 mmol) en THF (20 ml) se agregó a una solución agitada de hidrato de hidrazina (4.54 ml, 94 mmol) en THF (80 ml) de tal manera que la temperatura interna <5°C. Después de completar la adición, la reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hr. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo se trituró con petrol. El sólido se recogió por filtración y luego se secó para dar 3-bromofenil tiosemicarbazida (12.5 g, sólido). Este material se usó sin purificación adicional.

Paso 2: (3-Bromo-fenil)-[1,3,4] tiadiazol-2-il-amina



Se agregó clorofosfato de dietilo (16.3 ml, 117 mmol) lentamente a una solución agitada de 3-bromofenil tiosemicarbazida (desde arriba, 12.5 g) en DMF seco (120 ml) de tal manera que la temperatura interna <25°C. Después de 1 hora la mezcla de reacción se vertió en H₂O y se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. El sólido se recogió por filtración y después se secó *bajo vacío* a 50°C para dar el compuesto del título (7.4 g, sólido).
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10.59 (1 H, s), 8.96 (1 H, s), 8.08 (1 H, t), 7.49 (1 H, dd), 7.30 (1 H, t), 7.18 (1 H, ddd).

Eta pa 3: pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]tiadiazol-2-il-amino-fenil borónico

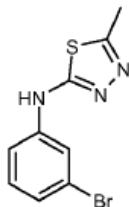


Una mezcla de (3-bromo-fenil)-[1,3,4] tiadiazol-2-il-amina (7.3 g, 29 mmol), bis(pinacolato)diboro (14.5 g, 57 mmol) y KOAc (8.5 g, 87 mmol) en DMSO seco (50 ml) se desoxigenó por evacuación/rellenado con N₂ (x3). Se agregó PdCl₂ddpf (1.05 g, 1.4 mmol) y la mezcla se desoxigenó de nuevo (x3) y luego se agitó y se calentó a 100°C bajo N₂ durante 16 horas. Se agregó una cantidad adicional de PdCl₂dppf (1.05 g), la reacción se desoxigenó (x3) y la reacción se calentó a 100°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se sometió a partición entre EtOAc/H₂O y luego se filtró a través de Celite®. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x1) y salmuera (x1) luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (20→60% EtOAc/petrol) para dar el compuesto del título (4.1g, sólido – después de trituración con petrol).
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10.37 (1H, brs), 8.91 (1 H, s), 8.03 (1 H, d), 7.73 (1 H, ddd), 7.42-7.27 (2H, m), 1.31 (12H, s).

Ácido borónico 15

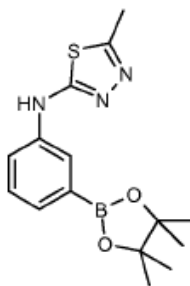
pinacol éster del ácido 3-(5-metil- [1,3,4] tiadiazol-2-il-amino) fenil borónico

Etapla 1: 3-Bromo-fenil) - (5-metil- [1,3,4] tiadiazol-2-il) –amina



- 5 Se agregó 3-Bromofeniltiosemicarbazide (1.0 g, 4.0 mmol) a una mezcla agitada de c. H₂SO₄ (1 ml) y AcOH (280 ml, 4.9 mmol) a temperatura ambiente (desprendimiento de calor observado). La suspensión se agitó y se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño con hielo y se neutralizó con precaución con NH₃ concentrado acuoso. El pH se ajustó a ~pH10 y el sólido se recogió por filtración y luego se secó para dar el compuesto del título (732 mg, sólido). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8.01 (1 H, t), 7.45 (1 H, dd), 7.28 (1 H, t), 7.16 (1 H, d), 2.57 (3H, s).

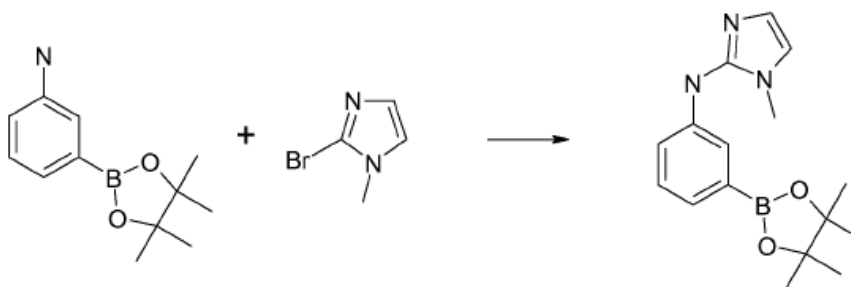
- 10 Etapa 2: Pícol éster del ácido 3-(5-Metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico



- 15 Una mezcla de (3-bromo-fenil)-(5-metil- [1,3,4] tiadiazol-2-il) -amina (680 mg, 2.5 mmol), bis(pinacolato) diboro (1.27 g, 5.0 mmol) y KOAc (740 mg, 7.5 mmol) en DMSO seco (5 ml) se desoxigenó por evacuación/relleno con N₂ (x3). Se agregó PdCl₂ddpf (91 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se desoxigenó de nuevo (x3) y luego se agitó y se calentó a 100°C bajo N₂ durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se sometió a partición entre EtOAc/H₂O y luego se filtró a través de Celite®. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x1) luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (30 → 80% de EtOAc/petrol) para dar el compuesto del título (211 mg, aceite). MS: [M + H]⁺ 318
- 20

Ácido borónico 116

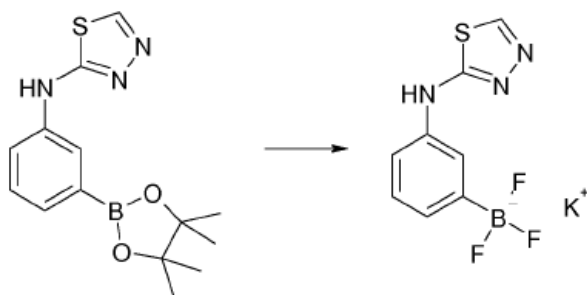
(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina



- 25 Una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenilamina (0.5 g, 2.28 mmol) en 2-Bromo-1-metil-1 H-imidazol (0.367 g, 2.28 mmol) se calentó en un sintetizador de microondas CEM Discover (50W) a 125°C hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió y se usó directamente en el siguiente procedimiento. MS: [M + H]⁺ 300

Análogo borónico 117 (trifluoroboratos)

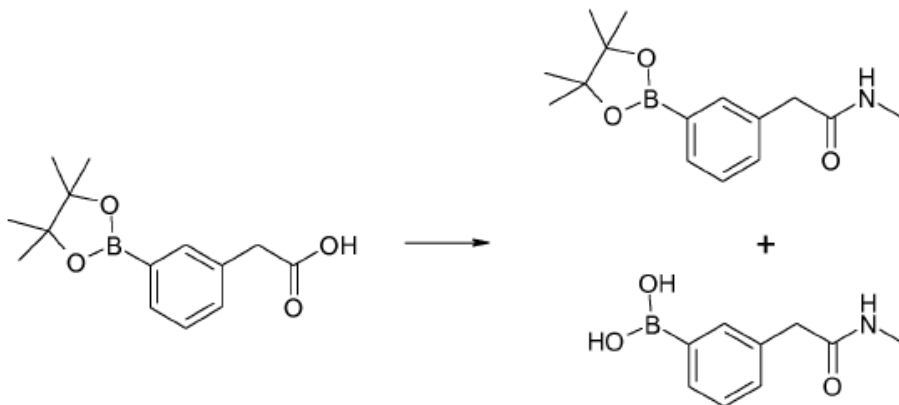
[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil] trifluoroborato de potasio



- 5 Una solución de KHF₂ en H₂O (4.5 M, 36 ml) se agregó a una solución agitada de [3-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina y fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (~ 1: 1, 10 g) en MeOH (90 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en acetona (150 ml). Esta mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se filtró mientras estaba todavía caliente. El filtrado se evaporó y el residuo se suspendió en EtOAc (50 ml). El sólido se recogió por
10 filtración y se secó para dar el compuesto del título (3.0 g) como un sólido de color crema. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10.00 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.07 (1H, t), 7.00 (1H, d).

Ácido borónico I18

N-Metil-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida



- 15 A una solución de ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]acético (0.60 g, 2.28 mmol) en DMF (15 ml) se agregó una solución de 1-hidroxibenzotriazol (0.37 g, 2.73 mmol) y TBTU tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametiluronio (0.88 g, 2.73 mmol) en DMF (15 ml). Se agregó trietilamina (0.95 ml) y metilamina (1.2 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de
20 reacción se concentró *in vacuo* y se purificó usando cromatografía en fase reversa para dar una mezcla del éster/ácido borónico, que se utilizó crudo. MS: [MH⁺] 276 (éster), [MH⁺] 194 (ácido).

Ácido borónico I19

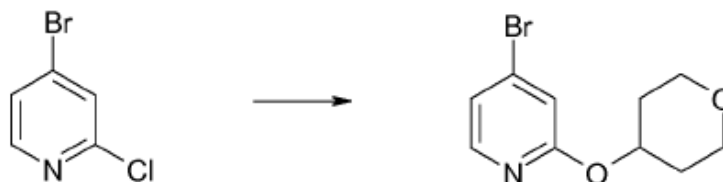
Ácido (3-metilpiperazinona)fenil borónico



- 5 A una solución de piperazina-2-ona (0.2 g, 2 mmol) en THF/DMSO seco (10 ml: 2.5 ml) se agregó ácido (3-bromometilfenil) borónico, éster de neopentilglicol (0.45 g, 1.6 mmol), NaHCO₃ (0.34 g, 4 mmol) y NaI (0.01 g, 0.74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, se enfrió y se pasó por una columna de cromatografía en fase reversa C18 para producir una goma incolora, que se utilizó cruda MS: [MH⁺] 235

Ácido borónico I21

Ácido 2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-4-piridinilborónico



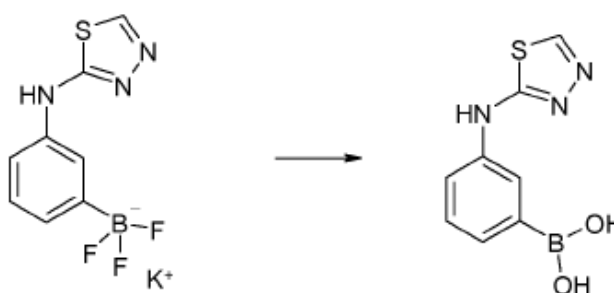
- 10 A una suspensión de NaH (0.4 g, 10 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se agregó 4-hidroxitetrahidropirano (1.02 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos antes de agregar gota a gota 4-bromo-2-cloropiridina (0.89 ml, 8.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h antes de ser detenida con EtOH (1 ml), se sometió a partición entre CH₂Cl₂ y H₂O y se extrajo CH₂Cl₂ (x2). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo*. Se purificó por cromatografía de columna para producir 4-Bromo-2- (tetrahidropiran-4-iloxi) -piridina MS: [MH]⁺ 258, 260



- 20 A 4-Bromo-2- (tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridina (0,2 g, 0,77 mmol) en DMSO (5 ml) (desgasificado burbujeando N₂ a través) se agregó 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0.39 g, 1.55 mmol) y acetato de potasio (0.27 g, 2.31 mmol). Se agregó PdCl₂ddpf (0.028, 0.04 mmol), la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y luego se calentó a 100°C durante 5 h. El compuesto se pasó por una columna de cromatografía C18 en fase reversa para dar el producto deseado, utilizado crudo. MS: [MH]⁺ 224.

Ácido borónico I23

Ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-benzeno borónico

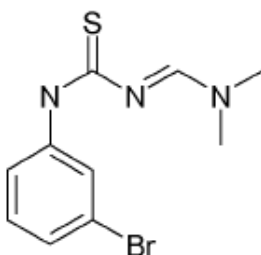


- 5 Se agregó LiOH (340 mg, 14 mmol) a una solución agitada de [3-([1,3,4] tiadiazol-2-ilamino)-fenil] trifluoroborato de potasio (1.15 g, 4 mmol) en CH₃CN (20 ml) y H₂O (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas .. La mezcla se trató con NH₄Cl acuoso saturado (32 ml) y HCl 2N (5 ml) para dar ~ pH5. Se agregó EtOAc y el precipitado se recogió por filtración. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x2). Los extractos combinados se evaporaron y el residuo se combinó con el sólido desde arriba. Este material se suspendió en EtOAc. El sólido se recogió por filtración y luego se secó para dar el compuesto del título (1.1 g) sólido de color beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSOd6) ⇒ mezcla, posiblemente del ácido borónico y especies cíclicas. Este material se usó sin purificación adicional.

Ácido borónico I24

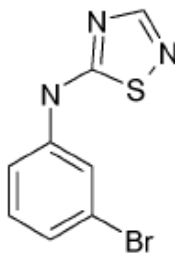
- 10 Pinacol éster del ácido 3-([1,2,4]Tiadiazol-5-ilamino)-fenil borónico

Etapas 1: 1-(3-Bromofenil)-3-[1-dimetilamino-met-(E)-iliden]-tiourea



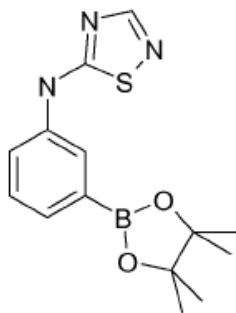
- 15 Se suspendió (3-bromofenil)tiourea (2.1 g, 9.1 mmol) en dimetil acetal N,N-dimetilformamida y se calentó hasta 100°C durante 2 d. La mezcla enfriada se diluyó con éter y se filtró y el sólido se lavó con éter para dar el compuesto del título (2.42 g).

Etapas 2: (3-Bromofenil)-[1,2,4]-tiadiazol-5-il amina



- 20 A una suspensión de 1-(3-bromofenil)-3-[1-dimetilamino-met-(E)iliden]-tiourea_ (570 mg, 2.0 mmol) en diclorometano seco (4 ml) se agregó mesitilsulfonyl hidroxilamina (475 mg, 2.2 mmol) en diclorometano seco (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una atmósfera de nitrógeno, antes de ser diluida con diclorometano y se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. La fracción orgánica se secó pasando a través de un cartucho de separación de fases y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía de columna (10 - 40% EtOAc/petrol) para generar el bromuro (135 mg) como un sólido incoloro. MS: [M + H]⁺ = 256.
- 25

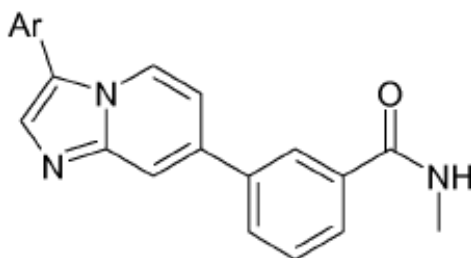
Etapas 3: pinacol éster del ácido 3-([1,2,4]Tiadiazol-5-ilamino)-fenil borónico



(3-bromofenil)-[1,2,4]-tiadiazol-5-il amina se convirtió en el producto del título usando el método descrito en la etapa 3 de la síntesis de boronato 14. El producto se utilizó sin purificación.

Procedimiento J – Formación de la sal de HCl

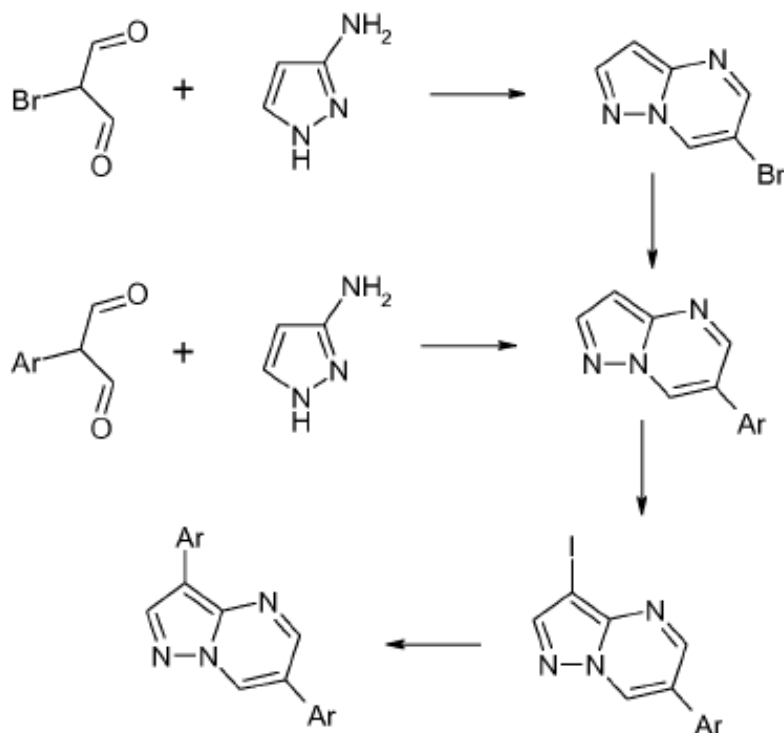
5



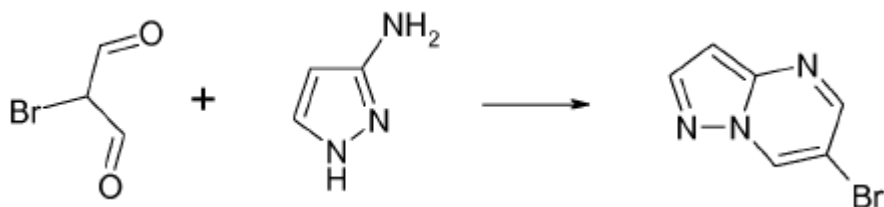
A una suspensión del compuesto derivado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo (58 mmol) en dioxano (1 ml) se agregó HCl 4 M en dioxano y se agitó hasta que todo estaba en solución. El solvente se eliminó *in vacuo* para producir la sal de clorhidrato.

- 10 Alternativamente, una suspensión del compuesto apropiado en EtOH puede ser tratada con solución saturada de EtOAc/HCl agitada hasta que todo estaba en solución, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se trituro con éter seco para dar la sal de HCl deseada como producto.

Esquema general para sintetizar pirazolo[1,5-a] pirimidinas

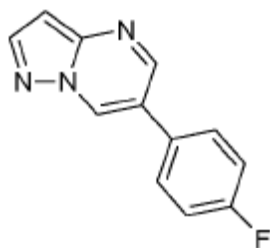


Procedimiento K - Formación general del anillo



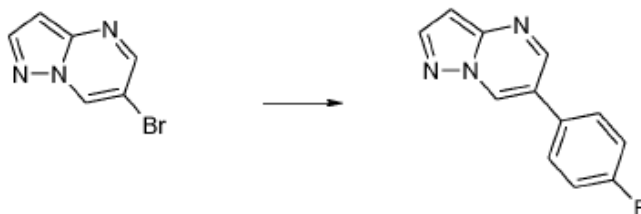
- 5 A una solución de 2-bromo-malonaldehído (12.8 g, 80 mmol) en EtOH (150 ml) se agregó 3-aminopirazol (6 g, 37 mmol) seguido de ácido acético glacial (10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 h y luego se dejó enfriar, el sólido se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre NaOH 1 M (50 ml) y EtOAc (200 ml) [algún material insoluble se separó por filtración]. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido se recrystalizó a partir de MeOH, se filtró
- 10 caliente y se lavó con MeOH adicional y se secó para producir 4.5 g de producto. MS: [M + H]⁺ 198

Preparación (o Procedimiento) K1



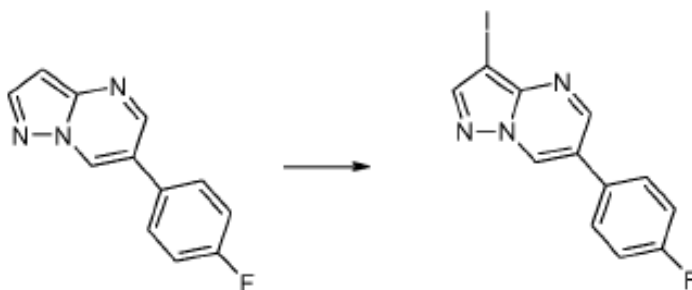
- 15 Las mismas condiciones que en la Preparación K (arriba), pero reemplazo de 2-bromo-malonaldehído con 2-(4-fluoro-fenil)-malonaldehído.

Preparación (o Procedimiento) L – Reacción de Suzuki



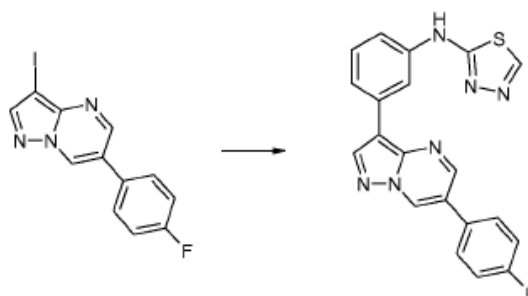
- 5 A una solución de 6-bromo-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0.5 g, 2.5 mmol) en DME (10 ml) se agregó ácido 4-fluorofenilborónico (0.46 g, 3.25 mmol) y Na_2CO_3 2 M (10 ml) [reacción desgasificada por burbujeo de N_2 a través] seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.130 g, 0.11 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc, se filtró y el sólido se lavó con más EtOAc y luego se secó para dar (0.16 g) del producto. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de columna en el Biotage (SiO_2 , se eluyó con 5% de EtOAc-petrol - 50% de EtOAc-petrol) para dar 0.223 g adicional de producto. MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 214
- 10

Preparación (o Procedimiento) M - yodación



- 15 Método como se describe en la Ruta general A, Procedimiento 2 (A2)

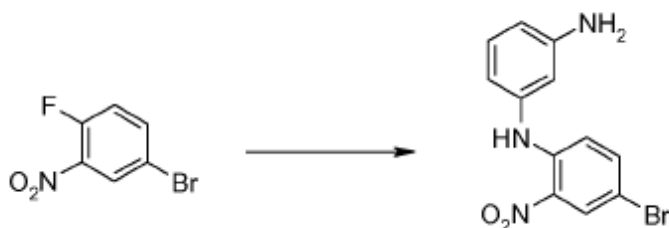
Preparación (o Procedimiento) N - Suzuki en la posición 3



Método como se describe en la Ruta general A, Procedimiento 3b (A3b)

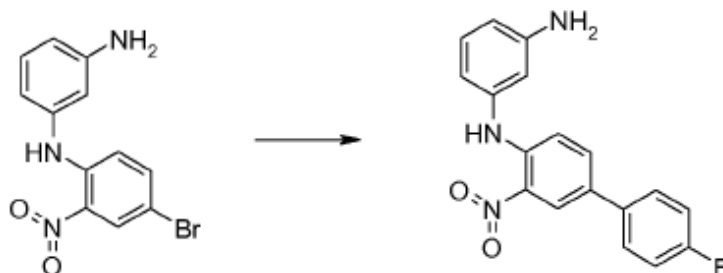
- 20 Procedimiento general O, plantilla de benzimidazol (Ejemplo de referencia)

Procedimiento O1: N-(4-Bromo-2-nitro-fenil)-benceno-1,3-diamina



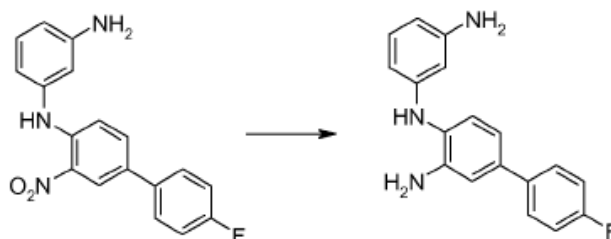
Una mezcla de 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (1.14 ml, 9.25 mmol), benceno-1,3-diamina (1.96 g, 18.1 mmol) y DIPEA (1.93 ml, 11.1 mmol) en NMP seca (5 ml) se desoxigenó por evacuar/llenado de N₂ (x3), luego se agitó y se calentó a 120°C bajo N₂ durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se sometió a partición entre EtOAc y HCl 0.5N. La capa orgánica se lavó con H₂O (x1) y salmuera (x1) luego se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (10→40% EtOAc/petrol) para dar el compuesto del título (1.8 g) como un sólido rojo. 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.28 (1 H, s), 8.20 (1 H, d), 7.63 (1 H, dd), 7.14 (1 H, d), 7.07 (1 H, t), 6.49 (1 H, s), 6.48-6.39 (2H, m), 5.24 (2H, s).

Procedimiento O₂: N-(4'-Fluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-benceno-1,3-diamina



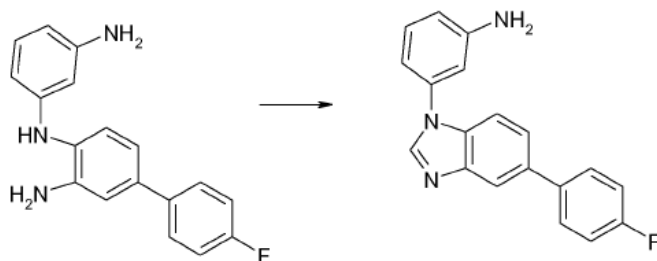
A una mezcla de PdCl₂dppf (210 mg, 0.29 mmol), N-(4-bromo-2-nitro-fenil)-benceno-1,3-diamina (Procedimiento O₁, 1.8 g, 5.8 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (975mg, 7.0 mmol) en DME (10 ml) se agregó Na₂CO₃ 2N (10 ml). La reacción se desoxigenó por evacuar/llevar N₂ (x3), luego se agitó y se calentó a 90°C bajo N₂ durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se sometió a partición entre EtOAc/H₂O y luego se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con H₂O (x1) y salmuera (x1) luego se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (10 → 50% de EtOAc/petrol) para dar el compuesto del título (1.66 g) como un sólido rojo /marrón oscuro. 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.30 (1 H, s), 8.32 (1 H, d), 7.85 (1 H, dd), 7.72 (2H, dd), 7.35-7.24 (3H, m), 7.08 (1 H, t), 6.54 (1 H, s), 6.47 (2H, t), 5.25 (2H, s).

Procedimiento O₃: N*4'-(3-Amino-fenil)-4'-fluoro-bifenil-3,4-diamina (Ejemplo de referencia)



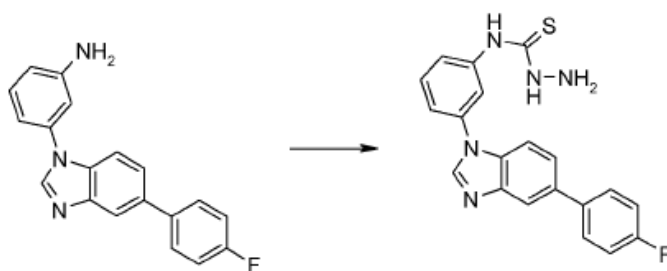
N-(4'fluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-benceno-1,3-diamina (Procedimiento O₂, 1.66 g, 5.1 mmol) se hidrógeno a presión atmosférica sobre 10% de Pd/C (300 mg) en EtOH/AcOH (3:1, 40 ml) hasta que cesó el consumo de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración – lavando con EtOH. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo se destiló azeotrópicamente con PhMe para dar el compuesto del título. Este material se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Procedimiento O₄: 3-[5-(4-Fluoro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-fenilamina (Ejemplo de referencia)



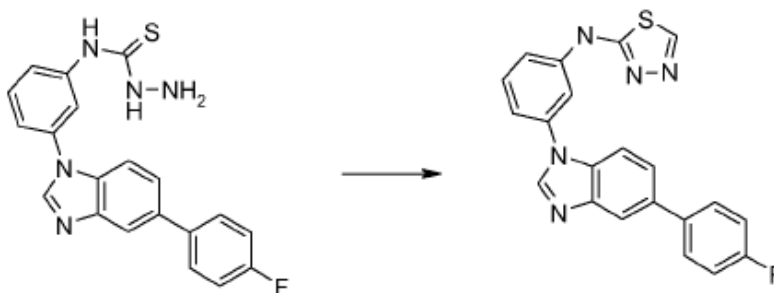
Una solución de N⁴-(3-amino-fenil)-4'-fluoro-bifenil-3,4-diamina (Procedimiento 03, -5.1 mmol) en trimetilortoformiato (30 ml) se agitó y se calentó a 120°C bajo N₂ durante 10 horas. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo se recogió en EtOH (30 ml) y se trató con c.HCl (2 ml), luego se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta ~ 2 ml, luego se diluyó con H₂O. se agregó NaHCO₃ (sat) para dar ~pH 7.5. El sólido se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (0% → 1% → 2% 2 M NH₃-MeOH/CH₂Cl₂). El material se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título (890 mg) como un sólido blancuzco.

Preparación de O7a: (Ejemplo de referencia)



Una solución de 3-[5-(4-fluoro-fenil)benzoimidazol-1-il]fenilamina (300 mg, 1 mmol) y 1,1'-tiocarbonil-2-(1 H) - piridona (240 mg, 1 mmol) en tolueno seco se agitó y se calentó a reflujo bajo N₂ durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se eliminaron los volátiles *in vacuo* y el residuo se recogió en THF (5 ml) y se enfrió en un baño con hielo. Se agregó hidrato de hidrazina (300 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se evaporó. El residuo se usó sin purificación adicional.

Preparación de O7b {3-[5-(4-Fluoro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-feniul}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo de referencia)



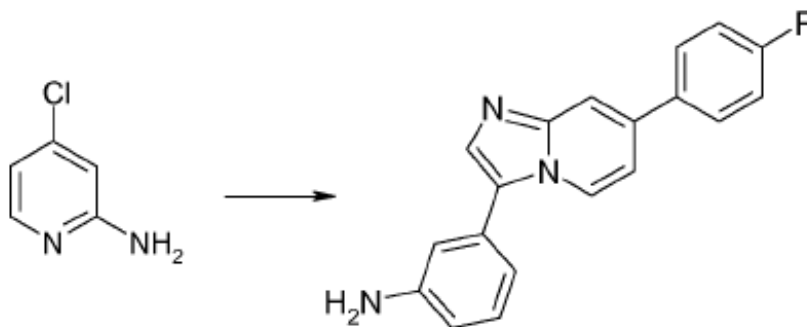
Se agregó clorofosfato de dietilo (350 ml, 2.4 mmol) lentamente a una solución agitada del N-aril-tiosemicarbazida (Preparación O7A, ~ 1 mmol) en DMF seca (5 ml) a temperatura ambiente bajo N₂. Después de 90 minutos la mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. El sólido se recogió por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (x2). El sólido se agregó a los extractos combinados que se secaron, se filtraron y se evaporaron. El residuo se

purificó en un cartucho SCX, eluyendo con MeOH seguido de NH_3 2 M-MeOH. Las fracciones de NH_3 -MeOH se combinaron y se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (30 mg).

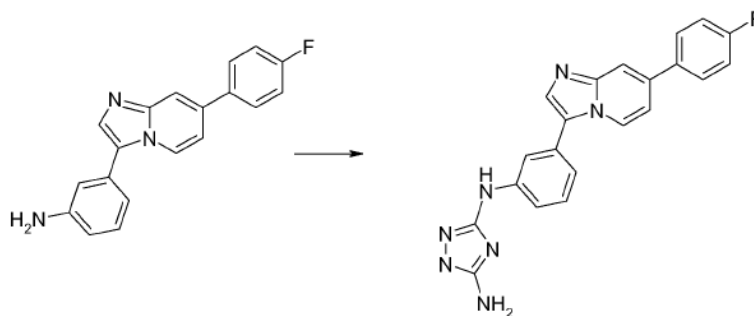
Modificación general Q (formación de triazol)

$\text{N}^*3^*-\{3-[7-(4\text{-Fluoro-fenil})\text{-imidazo}[1,2\text{-a}]\text{piridin-3-il}]\text{-fenil}\}-1\text{H}-[1,2,4]\text{triazol-3,5-diamina}$

5 3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilamina



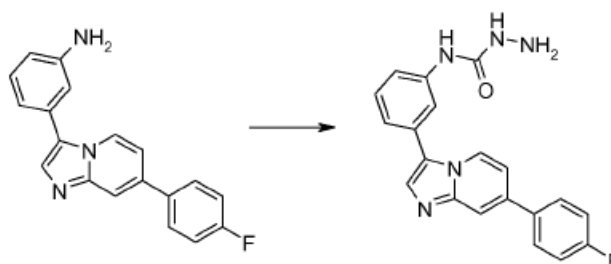
Preparado usando la ruta general B, procedimiento B1a usando ácido 4-fluorofenilborónico, procedimiento B2, procedimiento B3a usando ácido 3-aminobencenoborónico.



10 A una solución de 3-[7- (4-fluoro-fenil) imidazo [1,2-a] piridin-3-il]-fenilamina (0.1 g, 0.33 mmol) en 2-propanol (3 ml) se agregó cianocarbodiimidato de difenilo (0.078 g, 0.33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, el sólido resultante separó por filtración, y se secó para dar 0.12 g del compuesto intermedio MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 448-Este se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con hidrato de hidrazina (0.013ml) agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, el sólido se separó por filtración y se purificó por LC preparativa para dar 0.013 g de producto. MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 386

Procedimiento General S: formación de 1,3,4 oxadiazol

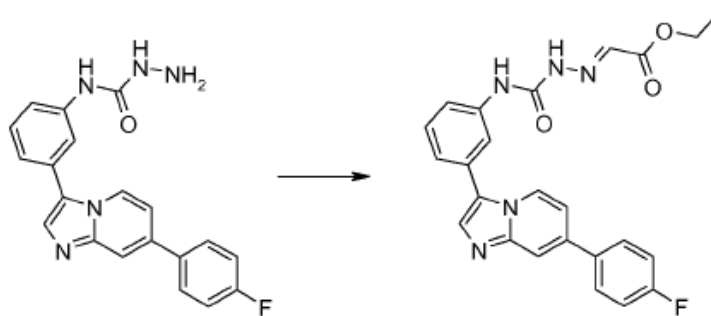
$\{3-[7-(4\text{-Fluoro-fenil})\text{-imidazo}[1,2\text{-a}]\text{piridin-3-il}]\text{-fenil}\}-[1,3,4]\text{oxadiazol-2-il-amina}$ Procedimiento S1:



20

- 5 Una solución de 3-[7-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a] piridin-3-il]-fenilamina (320 mg, 1.05 mmol) y 4-nitrofenilcloroformiato (225 mg, 1.12 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron DIPEA (550 µl, 3.2 mmol) e hidrato de hidrazina (102 µl, 2.1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se sometió a partición entre NaHCO₃ (ac) y CH₂Cl₂. El precipitado se recogió por filtración y se secó bajo vacío para dar la semicarbazida. MS: [M + H]⁺ 362. Este material se usó sin purificación adicional.

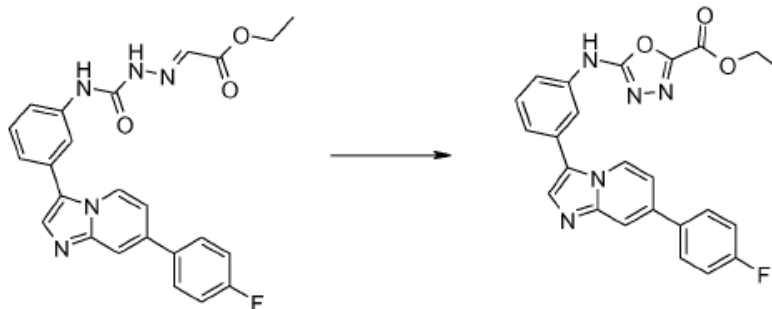
Procedimiento S2:



- 10 Una suspensión de la semicarbazida (procedimiento S1, 130 mg, 0.35 mmol) y glioxilato de etilo (50% en PhMe, 120 ml, -0.6 mmol) en EtOH/H₂O (2: 1, 3 ml) se agitó y se calentó a 80°C durante 90min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró *in vacuo* y se recogió un cultivo adicional de producto. Los dos lotes se combinaron y se usaron sin purificación adicional. MS: [M + H]⁺ 446.

Procedimiento S3:

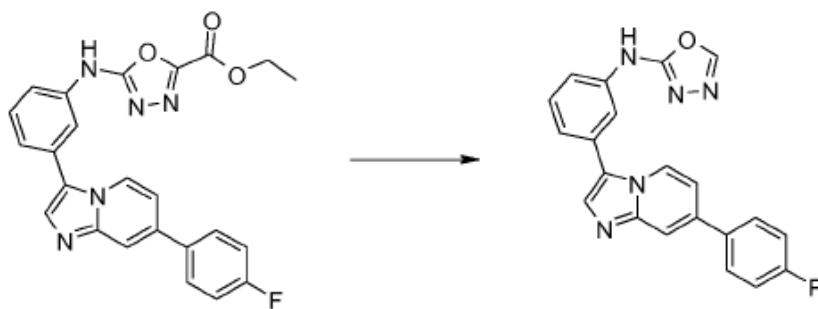
- 15 Etil éster del ácido 5-[3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilamino]-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico



- 20 Bromo (20 ml, 0.39 mmol) en AcOH (1 ml) se agregó a una suspensión agitada de la imina (Procedimiento S2, -0.35 mmol) en AcOH (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a 40°C durante 30 minutos, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó entonces a 120°C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y luego se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (120 mg). [M + H]⁺ 444. Este material se usó sin purificación adicional.

Procedimiento S4:

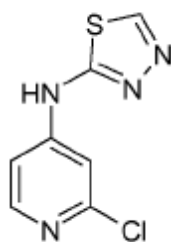
- 25 {3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amina



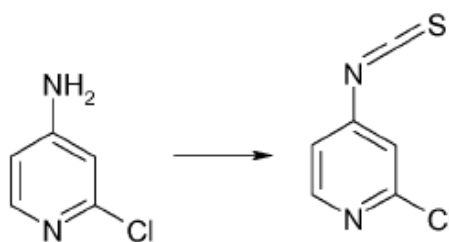
5 Etil éster del ácido 5-{3-[7-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]fenilamino}-[1,3,4] oxadiazol-2-carboxílico (120 mg, 0.27 mmol) y NaOH 5 N (0.5 ml, 2.5 mmol) en dioxano (2 ml) se agitó y se calentó a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó HCl 5N (0,5 ml). La mezcla se diluyó con Et₂O y el líquido se separó por decantación. El residuo se trató con EtOH y el sólido se recogió por filtración. Este sólido se suspendió en EtOH (3 ml) y se calentó a reflujo durante 15 minutos. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (12 mg).

Procedmineot U: Formaciones de Halo-monómero

U1: Síntesis de (2-cloro-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina

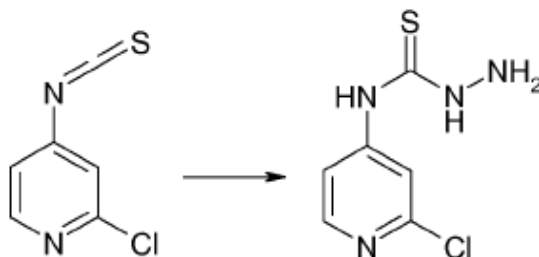


Etapa 1:



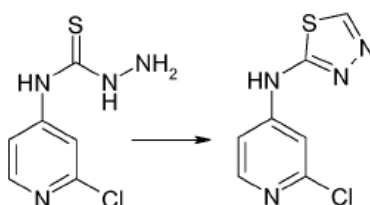
15 A 4-amino-2-cloropiridina (0.50 g, 3.89 mmol) en tolueno (20 ml) se agregó 1,1'-tiocarbonildi-2 (1H) piridona (0.91 g, 3.90 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C bajo N₂ durante 1 hora. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (25 ml) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto se usó crudo en la reacción subsecuente.

Etapa 2:



A 2-cloro-4-isotiocianato-piridina (0.66 g, 3.90 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se agregó $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.21 ml, 4.3 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos. La reacción se concentró in vacuo y se utilizó el producto crudo.

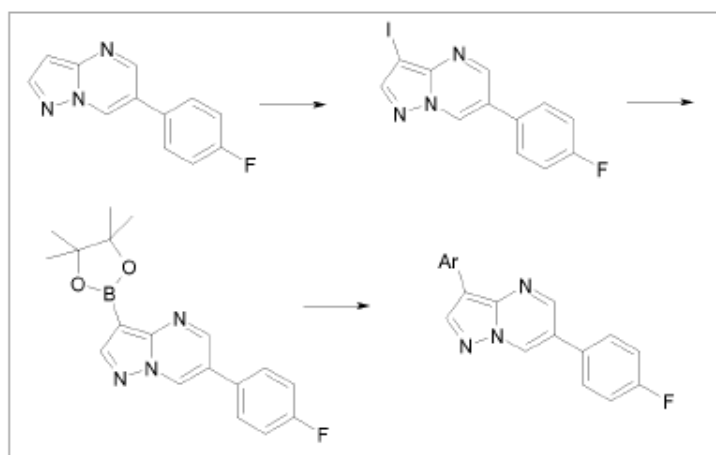
5 Etapa 3:



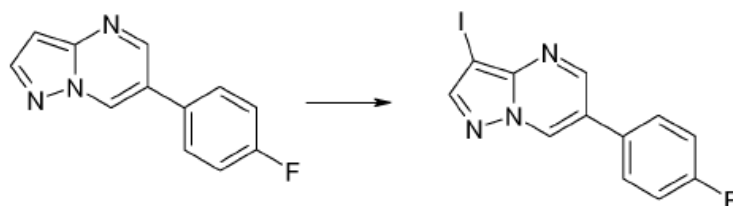
10 A tiosemicarbazida (0.79 g, 3.89 mmol) en DMF seca (15 ml) a temperatura ambiente se agregó dietil clorofosfato (1.35 ml, 9.3 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 usando una solución saturada de NaHCO_3 y la DMF se retiró in vacuo. El residuo se sometió a partición entre H_2O (15 ml) y CH_2Cl_2 (25 ml) y la fase acuosa se re-extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron in vacuo. Los sólidos se suspendieron en EtOAc, se filtraron y se lavaron con EtOAc para producir el producto como un sólido marrón pálido (0.35 g).

Ruta general V

15



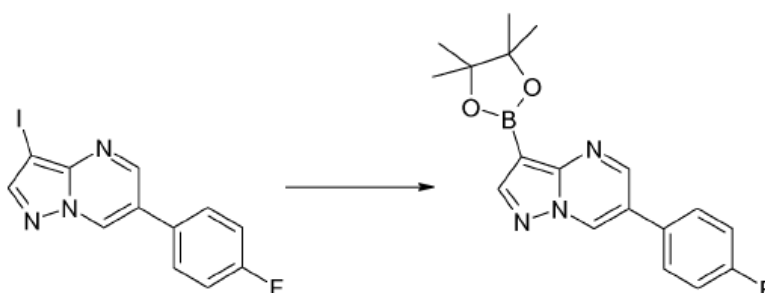
Procedimiento V1 - Yodación



Método como se describe en la Ruta general A Procedimiento 2 (A2)

Procedimiento V2 – Formación de 6-(4-Fluoro-fenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

5

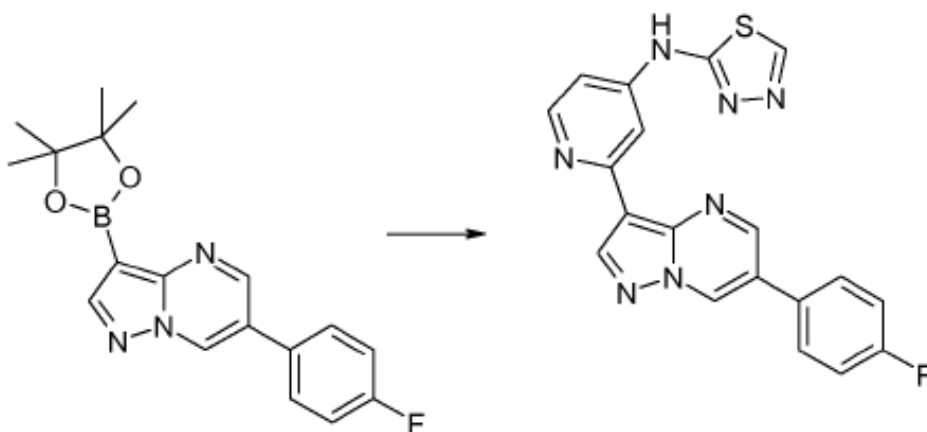


10

A 6-(4-fluoro-fenil)-3-yodo-pirazolo[1,5-a] pirimidina (0.69 g, 2.02 mmol) en DMSO anhidro (4 mL) se agregó bis(pinacolato)diboro (1.03 g, 4.07 mmol) y KOAc (0.63 g, 6.38 mmol). El matraz de reacción se purgó con N₂ y se agregó PdCl₂dppf (82 mg, 0.11 mmol). El matraz de reacción se purgó además con N₂ y luego se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregaron EtOAc (30 ml) y H₂O (30 ml) y el material insoluble se filtró. El filtrado se conservó y las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron in vacuo. El sólido se trituró con Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido marrón (0.35 g).

Procedimiento V3 – Reacción general de Suzuki

15

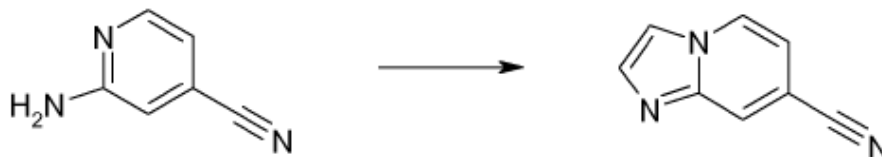


20

A 6-(4-fluoro-fenil) -3- (4,4,5,5-tetrametil [1,3,2] dioxaborolan-2-il) pirazolo[1,5-a]pirimidina (70 mg, 0.21 mmol) y (2-cloro-piridin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (57 mg, 0.27 mmol) en dioxano (5 ml) se agregó 2- diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (3.4 mg, 0.008 mmol), K₃PO₄ 1M (0.62 mL, 0.62 mmol) y Pd₂(dba)₃ (3.8 mg, 0.004 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y se sometió a partición entre CH₂Cl₂ (15 mL) y H₂O (15 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido amarillo (3.9 mg).

Procedimiento W

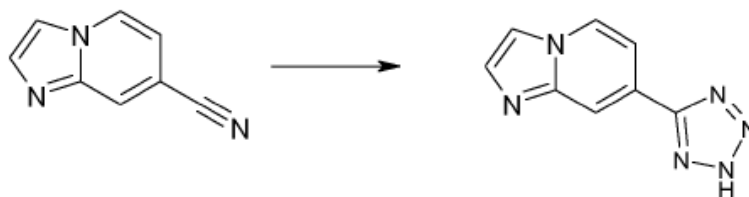
Etapa 1: Imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonitrilo



- 5 Se agregó cloroacetaldehído (~ 50% en H₂O, 3.24 ml, 26 mmol) a una mezcla agitada de 2-amino-isonicotinonitrilo (1.6 g, 3.4 mmol) y NaHCO₃ (2.23 g, 26.5 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente bajo N₂. La reacción se agitó y se calentó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el residuo se sometió a partición entre EtOAc/H₂O. Esta mezcla se filtró para eliminar algún residuo insoluble oscuro. El sólido se lavó con MeOH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. Los MeOH lavados se agregaron y los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica: 100% DCM → 1% 2 M NH₃-MeOH/DCM para dar el producto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8.74 (1 H, dd), 8.35 (1 H, s), 8.19 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 7.21 (1 H, dd).

Etapa 2: 7-(2H-Tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridina

15



- La azida de sodio (97 mg, 1.45 mmol) se agregó a una mezcla agitada de NH₄Cl (82 mg, 1.53 mmol) e imidazo[1,2-a] piridina-7-carbonitrilo (200 mg, 1.4 mmol) en DMF seca (5 ml) a temperatura ambiente bajo N₂. La reacción se agitó y se calentó a 80°C en un vial sellado durante 10 horas. [3 reacciones idénticas se ejecutaron en paralelo] Después de enfriar a temperatura ambiente las mezclas de reacción se combinaron y se diluyeron con Et₂O. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (860 mg) como un sólido de color marrón claro. [presumiblemente contiene NaCl] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8.55 (1 H, dd), 8.02 (1 H, s), 7.94 (1 H, s), 7.57 (1 H, d), 7.54 (1 H, dd).

Etapa 3: 7-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridina + isómero

25

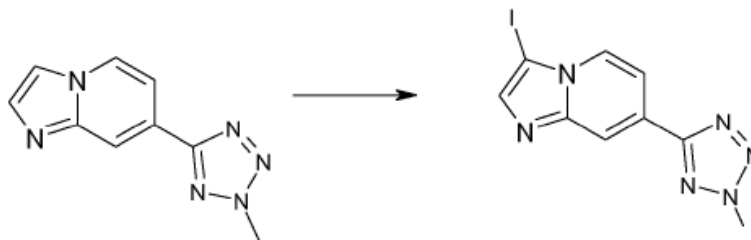


- Se agregó yoduro de metilo (580 ml, 9.4 mmol) a una mezcla agitada de 7-(2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a] piridina (- 4.5 mmol) y K₂CO₃ (1.3 g, 9.4 mmol) en DMSO seco (5 ml) a temperatura ambiente bajo N₂. Después de 5 horas, la reacción se sometió a partición entre EtOAc/H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica: 100% DCM → 4% 2 M NH₃-MeOH/DCM para dar los dos regioisómeros [regioquímica fue asignada mediante estudios nOe]:

- 7-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridina (menos polar): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8.73 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 4.46 (3H, s).

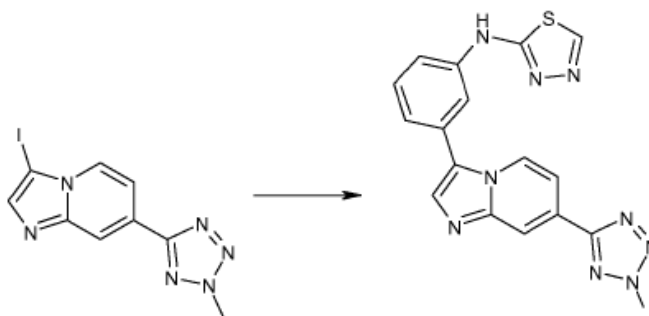
7-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridina (más polar): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.78 (1H, dd), 8.18-8.15 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 4.28 (3H, s).

Etapla 4: 3-Yodo-7-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridina



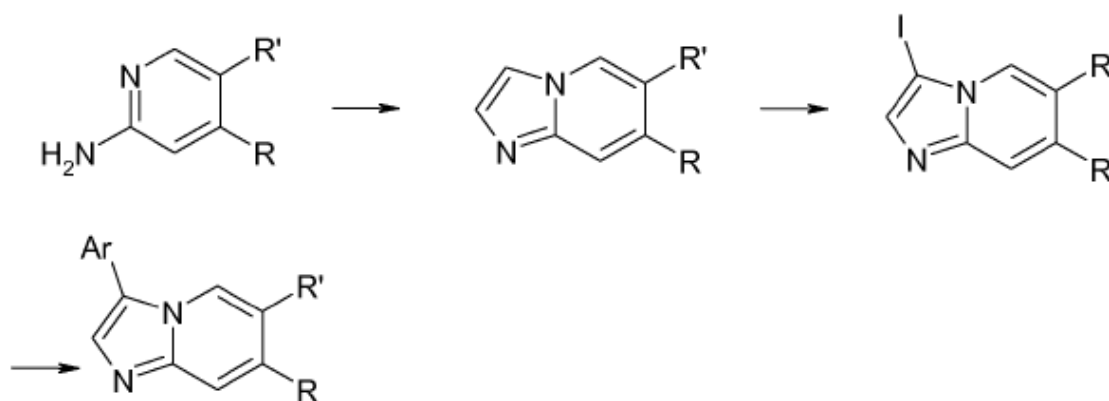
Se agregó N-yodo-succinimida (300 mg, 1.3 mmol) en una porción a una suspensión agitada de 7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina (240 mg, 1.2 mmol) en DMF seco (2 ml) a temperatura ambiente bajo N_2 . Después de 5 horas, la reacción se detuvo con tiosulfato de sodio acuoso saturado/ NaHCO_3 acuoso saturado (1:1, 2 ml). Luego se agregó agua (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido se recogió por filtración y se secó *in vacuo* para dar el compuesto del título (360 mg) como un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8.51 (1H, dd), 8.20 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 7.65 (1H, dd), 4.47 (3H, s).

Etapla 5: 3-[7-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina

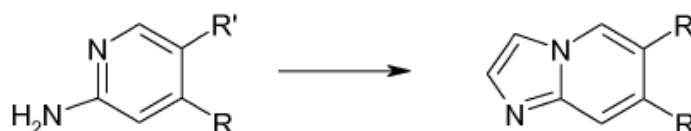


Una mezcla de 3-yodo-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina (300 mg, 0.92 mmol), pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14, 350 mg, 1.15 mmol) y Na_2CO_3 2 N (4,5 ml) en DME seco (4.5 ml) se desoxigenó por evacuar/llevar N_2 (x2). Se agregó PdCl_2dppf (70 mg, 0.10 mmol), y la mezcla se desoxigenó de nuevo (x3). La reacción se agitó y se calentó a 85°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se sometió a partición entre EtOAc/ H_2O y se agitó durante 20 min. El sólido que quedaba se recogió por filtración y se purificó por cromatografía de columna en sílica (100% CH_2Cl_2 - 5% de NH_3 2M-MeOH/ CH_2Cl_2) para dar el compuesto deseado (100 mg). MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 376$.

Ruta general AA



Procedimiento AA1 - Formación del anillo Imidazopiridina



- 5 A una solución de piridin-2-ilamina sustituido en 4 (1.0 equiv) en EtOH se agregó NaHCO₃ (2.0 equiv) seguido de cloroacetaldehído (1.5 equiv). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla cruda se sometió a partición entre agua y EtOAc. Los productos se purificaron usando cromatografía de columna, trituración o recristalización.

R	R'	Producto	MS: [M+H] ⁺
CH ₃	H	7-Metil-imidazo[1,2-a]piridina	133

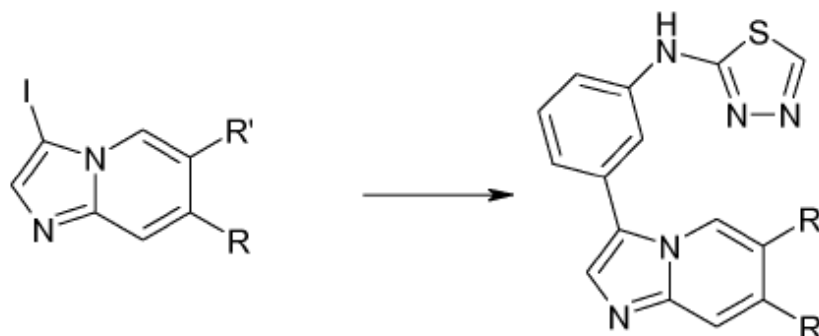
10 Procedimiento AA2 -Yodación



- 15 A una solución de imidazo[1,2-a] piridina sustituido en 7 (1.0 equiv) en DMF se agregó N-yodosuccinimida (1.2 equiv) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión marrón delgada se diluyó con agua, 10% p/v de tiosulfato de sodio y carbonato de sodio (1 M) y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para dar el producto. Cuando fue necesario, el producto se purificó adicionalmente por trituración cromatografía de columna sobre sílica.

R	R'	Producto	MS: [M+H] ⁺
CH ₃	H	3-Yodo-7-metil-imidazo[1,2-a]piridina	259

- 20 Procedimiento AA3b – Reacción de Suzuki con pinacol éster de ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14)



A una solución de 3-yodoimidazo [1,2-a]piridina sustituido en 7 (1 equiv) en DME se agregó pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]-tiadiazol-2-ilamino)-fenil (14) (1.2 equiv), Na_2CO_3 1 M (8 equiv) [reacción se desgasifica por borboteo de N_2 a través] seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.05 equiv). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. Los productos se purificaron por trituración con Et_2O , cromatografía de columna sobre sílica o HPLC en fase reversa. Cuando fue necesario, el producto se disolvió en HCl/dioxano, el solvente se eliminó y el producto se recristalizó de MeOH para dar el clorhidrato.

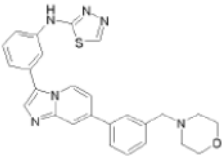
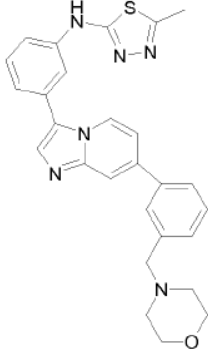
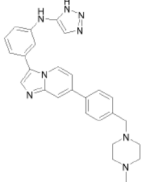
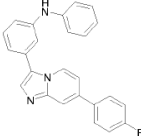
R	R'	Producto
CH_3	H	Clorhidrato de [3-(7-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ildeamina

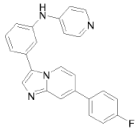
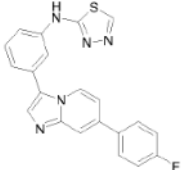
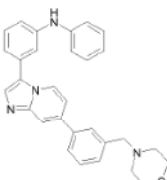
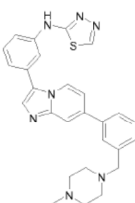
En los ejemplos siguientes "Ej. de Ref" indica un Ejemplo de Referencia

EJEMPLOS 1 a 9

Siguiendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 1 a 9 establecidos en la Tabla a continuación.

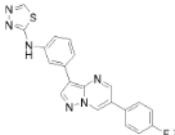
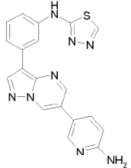
Ej. No.	Compuesto	Nombre Químico	Procedimiento	Datos R.M.N.	M.S.
1		{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1, 2-a]piridin-3- il]-fenil}-pirazin-2-il-amina	Ruta General B, procedimiento B1a usando 4-ácido fluorofenilborónico, procedimiento B2, procedimiento B3a usando ácido 3-aminobencenoborónico, modificación general F4 usando 2-cloropirazina	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.71 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.04-7.89 (4H, m), 7.84 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.47-7.25 (4H, m).	MS: [M+H] ⁺ 382

2		{3-[7-(3-Morfolin-4-ilmetil- fenil)-imidazo[1, 2-a]piridin-3- il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Ruta General B; Procedimiento B1a usando 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan- 2-il)bencil]morfolina; procedimiento B2; procedimiento B3a usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.63 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.04 (1H, t), 7.99 (1H, brs), 7.84 (1H, s), 7.81-7.72 (2H, m), 7.68 (1H, dd), 7.56 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.44-7.36 (2H, m), 7.34 (1H, dt), 3.66-3.53 (6H, m), 2.47-2.33 (4H, m).	MS: [M+H] ⁺ 469
3		(5-Metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-{3-[7-(3-morfolin-4-ilmetil- fenil)-imidazo[1, 2-a]piridin-3- il]-fenil}-amina	Ruta General A; Procedimiento A1 y A2, Procedimiento A3b usando pinacol éster del ácido 3-(5-Metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (15), Procedimiento A4b con 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboron-2-il)bencil]morfolina.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.44 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.04-7.95 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.81-7.71 (2H, m), 7.63 (1H, brd), 7.54 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.44-7.35 (2H, m), 7.31 (1H, d), 3.66-3.54 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.46-2.35 (4H, m).	MS: [M+H] ⁺ 483
4		Sal de (3-{7-[4-(4-Metilpiperazin-1-ylmetil)-fenil]-imidazo[1, 2-a]piridin-3-il}-fenil)-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-amina formiato	Procedimiento General G; procedimientos G1 y G2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.95 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.27 (2H, s), 7.98 (1H, s), 7.86-7.75 (2H, m), 7.63 (1H, brs), 7.48 (1H, s), 7.46-7.28 (5H, m), 7.09 (1H, d), 3.52 (2H, s), 2.28-2.46 (8H, brm), 2.17 (3H, s).	MS: [M+H] ⁺ 465
5		Sal de {3-[7-(4-Fluorofenil)-imidazo[1, 2-a]piridin-3- il]-fenil}-fenilamina formiato	Ruta General B, procedimiento B1a usando ácido fluorofenilborónico, procedimiento B2, procedimiento B3a usando ácido 3-aminobencenoborónico), modificación general F4 usando bromobenceno	¹ H RMN (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.55 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.74 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.36-7.12 (9H, m), 7.07 (1H, d), 6.91 (1H, s).	MS: [M+H] ⁺ 380

6		Sal de {3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1, 2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tia diazol-2-il-amina formiato	Ruta General B1 usando ácido fluorofenilborónico, procedimiento B2 usando ácido aminobencenoborónico, modificación general F4 usando clorhidrato de 4- bromopiridina	B1 aMe- <i>d</i> ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.22 (2H, d), 7.87-7.79 (4H, m), 7.70 (1H, t), 7.63-7.59 (2H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.37 (1H, dd), 7.31-7.24 (2H, m), 7.17 (2H, d).	¹ H RMN (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.22 (2H, d), 7.87-7.79 (4H, m), 7.70 (1H, t), 7.63-7.59 (2H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.37 (1H, dd), 7.31-7.24 (2H, m), 7.17 (2H, d). MS: [M+H] ⁺ 381
7		{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1, 2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tia diazol-2-il- amina	Ruta General B1 usando ácido fluorofenilborónico, procedimiento B2 usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]-tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14)	B1 aDMSO- <i>d</i> ₆): 10.69 (1H, s), 9.00 (1 H, s), 8.72 (1 H, d), 8.10-8.06 (2H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.74 (1H, dd), 7.61 (1 H, t), 7.45-7.37 (4H, m).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.69 (1H, s), 9.00 (1 H, s), 8.72 (1 H, d), 8.10-8.06 (2H, m), 8.01-7.96 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.74 (1H, dd), 7.61 (1 H, t), 7.45-7.37 (4H, m). MS: [M+H] ⁺ 388
8		{3-[7-(3-Morfolin-4-ilmetil- fenil)-imidazo[1, 2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tia diazol-2-il- amina	Ruta General B1 usando 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil]morfolina, procedimiento B2 usando ácido aminobencenoborónico, modificación general F4 usando bromobenceno	B1 aMe- <i>d</i> ₃ -OD): 8.59 (1H, d), 7.89-7.82 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.76-7.65 (2H, m), 7.52-7.46 (1H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.35 (1H, dd), 7.33-7.25 (3H, m), 7.25-7.14 (3H, m), 7.11 (1H, d), 6.97-6.87 (1H, m), 3.78-3.68 (4H, m), 3.64 (2H, s), 2.59-2.48 (4H, m).	¹ H RMN (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.59 (1H, d), 7.89-7.82 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.76-7.65 (2H, m), 7.52-7.46 (1H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.35 (1H, dd), 7.33-7.25 (3H, m), 7.25-7.14 (3H, m), 7.11 (1H, d), 6.97-6.87 (1H, m), 3.78-3.68 (4H, m), 3.64 (2H, s), 2.59-2.48 (4H, m). MS: [M+H] ⁺ 461
9		Sal de (3-[7-[3-(4-Metil-piperazin-1- ylmetil)-fenil]-imidazo[1, 2-a]piridin-3-il]-fenil)-[1,3,4]tia diazol-2-il- amina formiato	Ruta General B1d, B2, B3a usando pinacól éster del ácido 3-([1,3,4]-tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónicos (14)	B1d, B2, B3a aMe- <i>d</i> ₃ -OD): 8.83 (1H, s), 8.72 (1H, d), 8.38 (3H, s), 8.19 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.79 (2H, s), 7.73 (1H, d), 7.57-7.32 (6H, m), 3.76 (2H, s), 3.23 (4H, s), 2.81 (7H, m).	¹ H RMN (400 MHz, Me- <i>d</i> ₃ -OD): 8.83 (1H, s), 8.72 (1H, d), 8.38 (3H, s), 8.19 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.79 (2H, s), 7.73 (1H, d), 7.57-7.32 (6H, m), 3.76 (2H, s), 3.23 (4H, s), 2.81 (7H, m). MS: [M+H] ⁺ 482

EJEMPLOS DE 10 A 11

Siguiendo los métodos descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de pirazolo [1,5-a] pirimidinas de los Ejemplos 10 a 11 establecidos en la Tabla siguiente.

Ej.	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos R.M.N.	M.S.
10		{3-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Procedimiento K1, M, luego procedimiento usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (I4)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.52 (1H, br s), 9.54 (1H, d), 9.04 (1H, d), 8.91 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.31 (1H, t), 8.01-7.91 (2H, m), 7.79-7.67 (2H, m), 7.48-7.35 (3H, m).	MS: [M+H] ⁺ 389
11		Sal de clorhidrato 5-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-piridin-2-il-amina	Procedimiento L1, usando 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, luego procedimiento N usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (I4)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.57-10.52 (1H, m), 9.59 (1H, d), 9.01 (1H, d), 8.92 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.45 (1H, dd), 8.36 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.71-7.62 (1H, m), 7.45 (1H, t), 7.14 (1H, d).	MS: [M+H] ⁺ 387

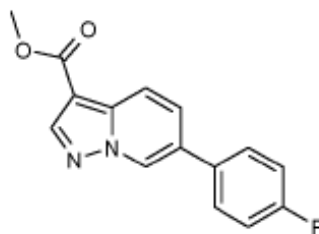
Ejemplo 12

{3-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina

Etapas 1: 3-(4-Fluoro-fenil)-piridina

- 5 Una solución de 3-bromopiridina (2.5 g, 15.8 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (2.8 g, 20.0 mmol) en DME (20 ml) y Na₂CO₃ 2N (acuoso, 20 ml) (se desoxigenó por evacuación/relleno con N₂ (x2). Se agregó PdCl₂dppf (600 mg, 0.8 mmol) y la mezcla se desoxigenó de nuevo (x3). La reacción se agitó y se calentó a 80°C bajo N₂ durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se sometió a partición entre EtOAc/H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (x1), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica (10 → 40% de EtOAc/petrol) para dar el compuesto del título (3.0 g, aceite). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.83 (1 H, brs), 8.61 (1 H, brs), 7.85 (1H, d), 7.54 (2H, dd), 7.39 (1H, brs), 7.18 (2H, t).
- 10

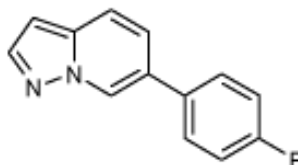
Etapas 2: Metil éster del ácido 6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico



- 15 O- (mesitilenosulfonilo)hidroxilamina (3.5 g, 16.2 mmol) se agregó en una porción a una solución agitada de 3-(4-fluoro-fenil)-piridina (2.8 g, 16 mmol) en CH₂Cl₂ seco a 0°C bajo N₂. Después de 30 minutos se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron *in vacuo* y el N-aminopiridina se usó sin purificación adicional. Se agregó K₂CO₃ (4.4 g, 32 mmol) a una solución agitada de la N-aminopiridina desde arriba (-16 mmol) y metil éster del ácido 2-bencenosulfonil-3-dimetilamino-acrílico (4.3 g, 16 mmol) en DMF seca (48 ml) a temperatura ambiente bajo N₂. Después de 3 horas a temperatura ambiente la reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se sometió a partición entre EtOAc/H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos combinados se lavaron con agua (x1) y salmuera (x1), luego se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por
- 20

trituration con CH_2Cl_2 /petrol para dar el compuesto del título (2.7 g, sólido). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.68 (1 H, s), 8.42 (1H, s), 8.22 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.60-7.51 (2H, m), 7.23-7.14 (2H, m), 3.94 (3H, s).

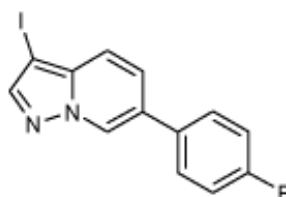
Etapla 3: 6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]piridina



5

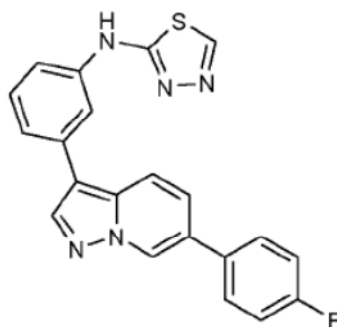
Una mezcla de metil éster del ácido 6-(4-fluoro-fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (1.08 g, 4 mmol) y NaOH acuoso (2 N, 4 ml) y EtOH (16 ml) fue agitado y calentó a 85°C bajo N_2 durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se colocó en un baño de hielo. Se agregó lentamente ácido clorhídrico 2N (5 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con Et_2O después se secó bajo vacío. El ácido se utilizó sin manipulación adicional. Una suspensión del ácido anterior en ácido polifosfórico (~15ml) se agitó y se calentó a 150°C bajo N_2 . Después de 3 horas la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se vertió con precaución en agua helada. El sólido se aisló por filtración y luego se disolvió en CH_2Cl_2 . Esta solución se pasó a través de un cartucho de separación de fases y luego se evaporó para dar el compuesto del título (582 mg, sólido). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.66 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 7.63-7.51 (3H, m), 7.34 (1 H, d), 7.17 (2H, t), 6.55 (1 H, s).

15 Etapla 4: 6-(4-Fluoro-fenil)-3-Yodo-pirazolo[1,5-a]piridina



N-yodosuccinimida (630 mg, 2.8 mmol) se agregó en una porción a una solución agitada de 6-(4-fluoro-fenil)pirazolo[1,5-a]piridina (500 mg, 2.4 mmol) en DMF seca (6 ml) a temperatura ambiente bajo N_2 . Después de 45 minutos, la reacción se detuvo con tiosulfato de sodio acuoso saturado/ NaHCO_3 saturado (1:1, 40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se sometió a partición entre EtOAc/ H_2O . La capa orgánica se lavó con agua (x1) y salmuera (x1), luego se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por trituration con petrol para dar el compuesto del título (635 mg, sólido). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.61 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), 7.57-7.51 (3H, m), 7.42 (1 H, dd), 7.22-7.13 (2H, m).

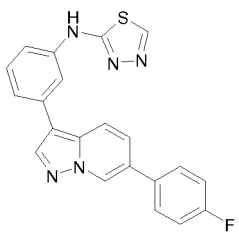
25 Etapla 5: {3-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-(fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina



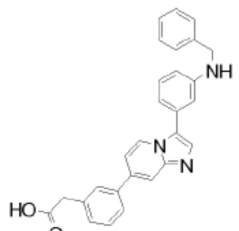
Una mezcla de 6-(4-fluoro-fenil)-3-yodo-pirazolo[1,5-a]piridina (150 mg, 0.44 mmol), pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (190 mg, 0.62 mmol) y PdCl_2dppf (32 mg, 0.04 mmol) en DME (1.5 ml) y

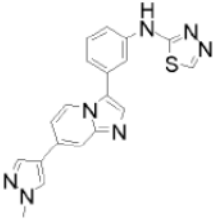
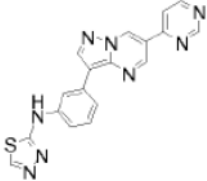
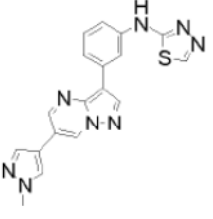
Na₂CO₃ 2N (ac, 1,5 ml) en un vial de microondas se desoxigenó burbujeando N₂ a través durante 30 segundos. El vial se selló y luego se agitó y se calentó a 150°C en el microondas durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se sometió a partición entre CH₂Cl₂/H₂O. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, sólido).

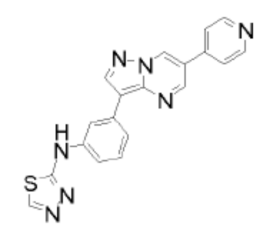
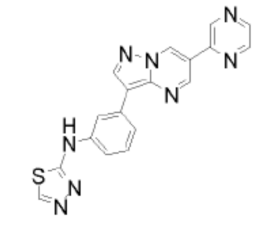
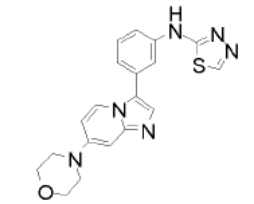
5

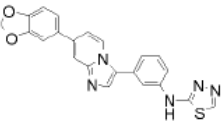
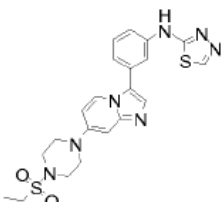
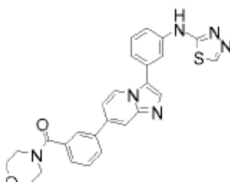
Ej. No.	Compuesto	Nombre Químico	Método	Datos R.M.N.	M.S.
12		{3-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Ejemplo individual descrito más arriba	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.52 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.12-8.06 (2H, m), 7.93-7.87 (2H, m), 7.74 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.41-7.30 (3H, m).	MS: [M+H] ⁺ 388

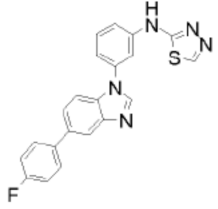
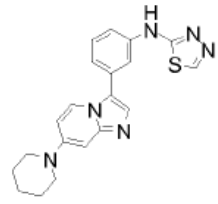
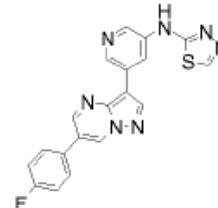
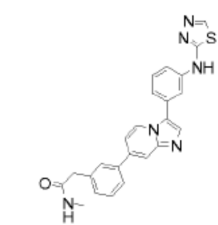
Ejemplos 13 a 43

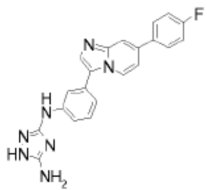
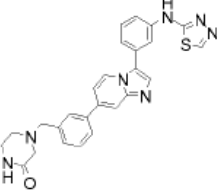
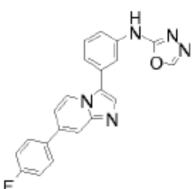
Ej. No.	Estructura	Nombre del Compuesto	Método	Datos RMN	Datos MS
13		Ácido {3-[3-(3-Bencilamino-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-acético	Ruta General A, procedimiento A3 usando 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-Dioxaborolan-2-il)anilina y condiciones descritas en A4d, modificación F8, procedimiento A4e usando ácido 2-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-Dioxaborolan-2-il)fenil)acético	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ SO-d ₃ -OD): 8.26 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.64-7.58 (1H, m), 7.53-7.25 (9H, m), 7.22 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 6.78 (2H, d), 4.43 (2H, s), 3.73 (2H, s).	[M+H] ⁺ 434

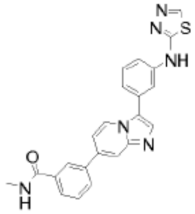
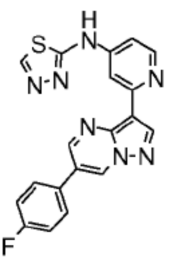
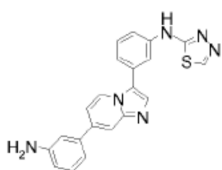
14		{3-[7-(1-Metil-1 H-pirazol-4- il)-imidazo[1,2-a]piridin-3- il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Ruta General B, Procedimiento B1c usando 7-bromo-imidazol[1,2-a]piridina ydd pinacol éster del ácido 1-metilpirazol-4-borónico, B2 y luego B3b usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (I4)	¹ H RMN (DMSO-d ₆) (1H, s)10.60; (1H, s)8.94; (1H, s)8.37; (1H, s)8.00; (1H, s)7.73; (1H, t)7.65; (1H, t)7.54; (1 H, dd)7.30; (1H, dd)7.25; (3H, s) ₃ .90	[M+H] ⁺ 374
15		[3-(6-Pirimidin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Procedimiento K usando 2-(4-pirimidil)malon dialdehído, procedimiento B2, procedimiento B3a usando I17	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆): 9.99 (1H, d), 9.43 (1H, d), 9.33 (1H, s), 9.00-8.93 (1H, m), 8.85 (2H, d), 8.35 (1H, d), 8.28 (1H, s), 7.76-7.64 (2H, m), 7.43 (1H, t).	[M+H] ⁺ 373
16		{3-[6-(1-Metil-1 H-pirazol-4- il)-pirazolo[1,5 -a]pirimidin-3- il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Procedimiento K, B1c pinacol éster del ácido 1-s usando 1-metilpirazol-4-borónico, M y luego B3bt usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (I4)	¹ H RMN (DMSO-d ₆) (1H, s)10.50; (1H, m)9.47; (1H, m)8.98; (1H, s)8.91; (1H, s)8.66; (1H, s)8.39; (1H, t)8.30; (1H, s)8.12; (2H, m)7.70; (1H, t)7.43; (3H, s) ₃ .92	[M+H] ⁺ 375

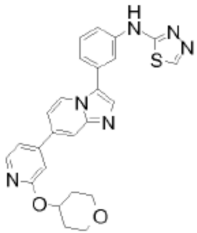
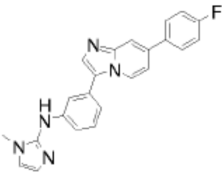
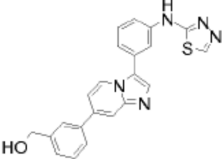
17		[3-(6-Piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Procedimiento K usando 2-(4-piridil)malondialdehido, procedimiento B2, procedimiento B3a usando I17	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 10.58-10.50 (1H, m), 9.77 (1H, d), 9.16 (1H, d), 8.92 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.73 (2H, d), 8.33 (1H, t), 8.02-7.94 (2H, m), 7.79-7.67 (2H, m), 7.46 (1H, t).	[M+H] ⁺ 372
18		[3-(6-Pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Procedimiento K usando 2-(2-pirazinil)malondialdehido, procedimiento B2, procedimiento B3a usando I17	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 10.55 (1H, s), 9.93 (1H, d), 9.49 (1H, d), 9.39 (1H, d), 8.92 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.81 (1H, t), 8.72 (1H, d), 8.33 (1H, s), 7.78-7.71 (2H, m), 7.47 (1H, d).	[M+H] ⁺ 373
19		[3-(7-Morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Ruta General B, procedimiento B1b usando morfolina (como se describe en Procedimiento E), procedimiento B2, procedimiento B3a usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (I4)	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ d ₃ -OD): 8.82 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.57-7.48 (3H, m), 7.33-7.25 (1H, m), 6.96 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 3.88 (4H, t), 3.32-3.30 (4H, m).	[M+H] ⁺ 379

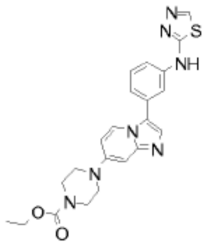
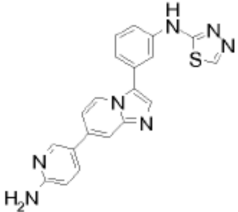
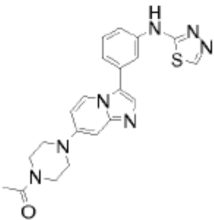
20		[3-(7-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-imidazo[1,2-a]piridin-3-yl)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina Formate	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14), procedimiento A4b usando pinacol éster del ácido 3,4-metilenedioxifenil borónico.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 10.62 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.73-7.59 (2H, m), 7.59-7.46 (2H, m), 7.42-7.28 (3H, m), 7.05 (1H, d), 6.11 (2H, s).	[Aducto] ⁺ 414
21		Clorhidrato de {3-[7-(4-Etanosulfonil-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Ruta General B, procedimiento B1b usando 1-etanosulfonilpiperazina, procedimiento B2, procedimiento B3a usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14). Procedimiento J	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 10.89-10.82 (1H, m), 8.96 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.33 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 6.97 (1H, d), 3.65 (4H, m), 3.37 (4H, m), 3.18-3.11 (2H, m), 1.25 (3H, t).	[Aducto] ⁺ 470
22		Clorhidrato Morfolin-4-il-(3-{3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-fenil)-metanona	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14), procedimiento A4b usando ácido 3-(morfolina-4-carbonil)fenil borónico, Procedimiento J	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 10.94 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.99 (1H, s), 7.92 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.76-7.56 (3H, m), 7.39 (1H, d), 3.64 (6H, br m), 3.42 (2H, d).	[M+H] ⁺ 483

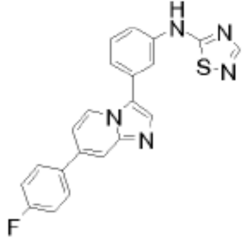
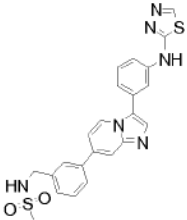
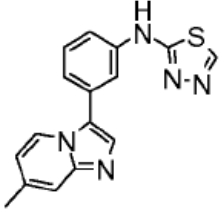
23		{3-[5-(4-Fluoro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il- amina	Procedimiento General O, Procedimientos O1, O2, O3, O4, Procedimientos O7a y O7b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆): 10.77 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.17 (1H, t), 8.06 (1H, d), 7.83-7.75 (3H, m), 7.71-7.56 (3H, m), 7.38-7.25 (3H, m).	[M+H] ⁺ 388
24		[3-(7-Piperidin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Ruta General B, procedimiento B1b usando piperidina, procedimiento B2, procedimiento B3a usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]-tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (I4)	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ d ₃ - OD): 8.85 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.36-7.27 (1H, m), 7.27-7.12 (1H, m), 6.83 (1H, d), 3.58 (4H, m), 1.75 (6H, m).	[M+H] ⁺ 377
25		{5-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-3-il]-[1,3,4]tiadiazol-2-il- amina	Ruta General K1, ruta general V, procedimiento V1, procedimiento V2, procedimiento V3 usando a halo monómero procedimiento U que usó 5-bromo- piridin-3-ilamina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆): 10.72 (1H, s), 9.59 (1H, d), 9.09 (1H, d), 8.99 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.82 (2H, s), 7.97 (2H, dd), 7.41 (2H, t).	[M+H] ⁺ 390
26		Clorhidrato de N-Metil-2-(3-{3-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-fenil)-acetamida	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (I4), procedimiento A4b usando 118, Procedimiento J	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆): 11.04 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.88 (1H, d), 8.48 (1H, s), 8.23 (2H, d), 8.12 (1H, m), 7.90-7.76 (4H, m), 7.65 (1H, t), 7.54 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.39 (1H, d), 3.55 (2H, s), 2.60 (3H, s).	[M+H] ⁺ 441

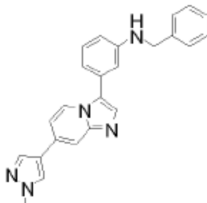
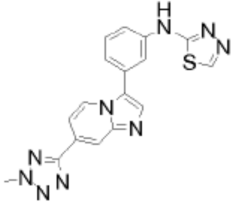
27		N*3*-[3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil]-1H-[1,2,4]triazol-3,5- diamina	Ruta General B, procedimiento B1a usando ácido fluorofenil borónico, procedimiento B2, procedimiento B3 usando ácido 3-aminobenceno borónico, modificación general Q	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 11.17 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.64 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.94-7.90 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.39-7.33 (4H, m), 7.03 (1H, d), 5.89 (2H, s).	[M+H] ⁺ 386
28		Formiato de 4-(3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-bencil)-piperazin-2-ona	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14), procedimiento A4b usando 119	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.65 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.20 (2H, s), 8.07-7.97 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.83-7.72 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.40 (2H, d), 7.34 (1H, d), 3.66 (2H, s), 3.18 (2H, s), 2.98 (2H, s).	[M+H] ⁺ 482
29		{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amina	Ruta General B, procedimiento B1a usando ácido fluorofenil borónico, procedimiento B2, procedimiento B3a usando ácido 3-aminobenceno borónico, procedimiento S	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 10.69 (1H,s), 8.78(1H,s), 8.65 (1H, dd), 8.01 (1H, d), 7.99-7.87 (3H, m), 7.83 (1H, s), 7.65-7.61 (1H, m), 7.56 (1H, t), 7.44-7.29 (4H, m).	[M+H] ⁺ 372

30		Clorhidrato de N-Metil-3-((3-((1,3,4)tiadiazol-2-ilamino)-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzamida	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster de ácido 3-((1,3,4)Tiadiazol-1,2-ilamino)-fenil borónico (14), procedimiento A4b usando ácido 3-(N-Metilaminocarbonil)benzenoborónico, Procedimiento J	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 11.00 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.90 (1H, d), 8.77 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.38 (2H, d), 8.23 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 7.76-7.60 (2H, m), 7.39 (1H, d), 2.85 (3H, s).	[M+H] ⁺ 427
31		{2-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-4-il}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Ruta General K1, ruta general V, procedimiento V1, procedimiento V2, procedimiento V3 usando monómero U1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 11.06 (1H, s), 9.59 (1H, d), 9.10 (1H, d), 9.06 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.50-8.47 (1H, m), 8.03-7.94 (2H, m), 7.80 (1H, dd), 7.47-7.36 (2H, m).	[M+H] ⁺ 390
32		Clorhidrato de 3-((7-(3-Amino-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster del ácido 3-((1,3,4)Tiadiazol-1,2-ilamino)-fenil borónico (14), procedimiento A4b usando ácido (3-Boc-aminofenil)borónico, Procedimiento D3b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d6): 10.98 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.89 (1H, d), 8.48 (1H, s), 8.20 (2H, d), 7.85-7.74 (2H, m), 7.69-7.50 (4H, m), 7.39 (1H, d), 7.28-7.19 (1H, m).	[M+H] ⁺ 385

33		(3-{7-[2-(Tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-il-amino)-fenil borónico (14), procedimiento A4b usando 121	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ d ₃ -OD): 8.83 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.27-8.17 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.62-7.54 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.35 (2H, s), 7.18 (1H, s), 5.34-5.23 (1H, m), 4.07-3.95 (2H, m), 3.71-3.59 (2H, m), 2.18-2.05 (2H, m), 1.88-1.74 (2H, m).	[M+H] ⁺ 471
34		Clorhidrato de {3-[7-(4-Fluorofenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-amina	Ruta General B, procedimiento B1a usando ácido fluorofenil borónico, procedimiento B2, procedimiento B3a usando (1-Metil-1H-imidazol-2-il)-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amina (116)	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ d ₃ -OD): 8.87-8.79 (1H, m), 8.19 (2H, d), 8.01-7.92 (2H, m), 7.87-7.72 (2H, m), 7.70-7.62 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.37 (2H, t), 7.20 (1H, d), 7.09 (1H, d), 3.75 (3H, s).	[M+H] ⁺ 384
35		(3-{3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-il-amino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-fenil)-metanol	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster el ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-il-amino)-fenil borónico (14), procedimiento A4b usando ácido (3-hidroximetilfenil)borónico	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ d ₃ -OD): 8.83 (1H, s), 8.72 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.79 (2H, d), 7.71 (1H, d), 7.65-7.48 (3H, m), 7.48-7.33 (3H, m), 4.74 (2H, s).	[M+H] ⁺ 400

36		Etil éster del ácido 4-{3-[(1,3,4)Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-piperazina-1-carboxílico	Ruta General B, procedimiento B1b usando Etilo piperazina-1-carboxilato, procedimiento B2, procedimiento B3a usando pinacol éster del ácido 3-[(1,3,4)Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14).	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ d ₃ -OD): 8.84 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.63-7.49 (2H, m), 7.30 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.92-6.82 (1H, m), 4.19 (2H, q), 3.68 (4H, s), 3.54 (4H, s), 1.31 (3H, t).	[M+H] ⁺ 450
37		Clorhidrato de 5-{3-[(1,3,4)Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-piridin-2-ilamina	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster del ácido 3-[(1,3,4)Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14), procedimiento A4b usando 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, Procedimiento J	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.91 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.40 (1H, m), 8.21 (2H, m), 8.15 (2H, br.s) 7.84-7.71 (2H, m), 7.63 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.10 (1H, m).	[M+H] ⁺ 386
38		1-(4-{3-[(1,3,4)Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-piperazin-1-il)-etanona	Ruta General B, procedimiento B1b usando N-acilpiperazina, procedimiento B2, procedimiento B3a usando pinacol éster del ácido 3-[(1,3,4)Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (14).	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ d ₃ -OD): 9.11 (1H, s), 8.53 (1H, d), 7.99 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.79-7.67 (2H, m), 7.62 (1H, d), 7.33 (1H, d), 6.98 (1H, s), 3.83 (4H, m), 3.73 (4H, m), 2.22 (3H, s).	[M+H] ⁺ 420

39		{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,2,4]tiadiazol-5-il-amina	Ruta General B. Procedimientos B1a usando ácido fluorofenil borónico, procedimiento B2, procedimiento B3b usando pinacol éster del ácido 3-([1,2,4]Tiadiazol-5-ilamino)-fenil borónico (I24), K ₃ PO ₄ en lugar de Na ₂ CO ₃	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆): 11.18 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.06-7.89 (4H, m), 7.86 (1H, s), 7.65-7.54 (2H, m), 7.46-7.30 (4H, m)	[M+H] ⁺ 388
40		N-(3-{3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-bencil)-metanosulfonamida	Ruta General A, procedimiento A1, procedimiento A2, procedimiento A3b usando pinacol éster del ácido 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (I4), procedimiento A4b usando ácido (3-metanosulfonilaminometil)benzeno borónico	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ SO- d ₆): 8.81 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.72 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.55-7.37 (4H, m), 7.30 (1H, d), 7.25 (1H, d), 4.33 (2H, s), 2.94 (3H, s).	[M+H] ⁺ 477
41 Ej. de ref		Clorhidrato de [3-(7-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Procedimiento AA1, usando 4-metil-2-aminopiridina, Procedimiento AA2, procedimiento AA3b pinacol éster del ácido usando 3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil borónico (I4). Procedimiento J.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d ₆): 8.04-7.95 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.23 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.78 (1H, d), 6.76-6.70 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.50 (1H, d), 6.09 (1H, d), 1.65 (3H, s).	[Aducto] ⁺ 308

42		Bencil-{3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-amina	Ruta General A, procedimiento A3 usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina condiciones descritas en A4d, modificación F8, procedimiento A4b usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y K ₃ PO ₄ en lugar de Na ₂ CO ₃	¹ H RMN (400 MHz, Me ₂ SO- <i>d</i> ₆): 8.21-8.10 (2H, m), 7.97 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.60-7.48 (1H, m), 7.47-7.21 (7H, m), 7.08 (1H, d), 6.87-6.78 (1H, m), 6.75 (2H, d), 4.41 (2H, s), 3.97 (3H, s).	[M+H] ⁺ 380
43		{3-[7-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina	Procedimiento W	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.64 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.61-7.55 (2H, m), 7.35 (1H, d), 4.48 (3H, s).	[M+H] ⁺ 376

Ensayos biológicos

Ensayos de la actividad inhibidora de quinasa *in vitro* de FGFR3 y PDGFR

- 5 Las enzimas (de Upstate) se prepararon a una concentración final 2x en 1 x tampón de ensayo de quinasa (como se describe más adelante). Las enzimas fueron incubadas con los compuestos de prueba, el sustrato biotinilado Flt3 (-DNEYFYV biotina) (Cell Signalling Technology Inc.) y ATP. Se dejó que la reacción procediera durante 3 horas (FGFR3) o 2.5 horas (PDGFR-beta) a temperatura ambiente en un agitador de placas a 900 rpm antes de ser detenido con 20 µl de EDTA 35 mM, pH 8 (FGFR3) o EDTA 55 mM, pH 8 (PDGFR-beta). Se agregaron entonces veinte µl de mezcla de detección 5x (HEPES 50 mM pH 7.5, BSA al 0.1%, Eu-anti-PY 2 nM (PY20) (PerkinElmer) 15 nM SA-XL665 (Cisbio) para FGFR3 y HEPES 50 mM, pH 7.5, KF 0.5 M, BSA al 0.1 %, 11.34 nM Euanti- pY (PT66) (PerkinElmer), 94nM SA-XL665 (Cisbio) para PDGFR-beta) a cada pozo y la placa se selló y se incubó a temperatura ambiente durante una hora en un agitador de placas a 900 rpm. La placa se leyó entonces en un lector de placas Packard Fusion en modo de TRF.

Enzima	Regulador de ensayo 1 x	Concentración de sustrato Flt3	Concentración de ATP
FGFR3	A	0.125 µM	8 µM
PDGFR-beta	B	0.15 µM	30 µM

- 15 Los reguladores del ensayo de quinasa fueron:

A: HEPES 50 mM pH 7.5, MnCl₂, DTT 1 mM, 0.1 % de TritonX-100

B: MOPS 20 mM pH 7.0, MnCl_2 10 mM, 0.01% de Triton X-100, DTT 1 mM, ortovanadato de sodio 0.1 mM

Los compuestos (por ejemplo los Ejemplo 1-14 y 16-43) tienen valores de IC_{50} de menos de 10 μM o proveen una inhibición de al menos 50% de la actividad FGFR3 a una concentración de 10 μM . Los compuestos (por ejemplo los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, el producto de Procedimiento F8 [bencil-[3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-amina], el material de partida del Procedimiento A4c [3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina] y el producto del Procedimiento G1 [[3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-amina]) tienen valores de IC_{50} de menos de 1 mM en el ensayo de FGFR3.

Ensayo de la actividad inhibidora de quinasa *in vitro* de VEGFR2

- 10 Reacciones de ensayo que contiene la enzima VEGFR2 (adquirida de Upstate), y Poli 250 μM (Glu, Tyr) 4:1 de sustrato (CisBio) en HEPES 50 mM, pH 7.5, MnCl_2 6 mM, DTT 1 mM, 0.01% de Triton X-100, ATP 5 μM (2.8 Ci/mmol) se configuraron en presencia del compuesto. Las reacciones se detuvieron después de 15 minutos mediante la adición de un exceso de ácido fosfórico. La mezcla de reacción se transfirió a una placa de filtro Millipore MAPH donde se une el péptido y el ATP no utilizado se elimina por lavado. Después del lavado, se agregó líquido de centelleo y la actividad incorporada se mide por recuento de centelleo en un Packard Topcount.

Ensayos de la actividad inhibidora de quinasa *in vitro* de FGFR1, FGFR2, FGFR4, VEGFR1 y VEGFR3

- 20 La actividad inhibidora contra FGFR1, FGFR2, FGFR4, VEGFR1 y VEGFR3 se puede determinar en Upstate Discovery Ltd. Las enzimas se prepararon en concentración final 10x en regulador de enzima (MOPS 20 mM, pH 7.0, EDTA 1 mM, 0.1% de B-mercaptoetanol, 0.01 % de Brij-35, 5% de glicerol, 1 mg/ml BSA). Las enzimas fueron incubadas en regulador de ensayo con diversos sustratos y ^{32}P -ATP (-500 cpm/pmol) como se describe en la tabla.

La reacción se inició mediante la adición de Mg/ATP. Se dejó que la reacción procediera durante 40 minutos a temperatura ambiente antes de ser detenida con 5 μl de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se transfirieron diez μl de la mezcla de reacción ya sea a un filtermatA o filtermat P30 y se lavaron tres veces en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de ser secado para el recuento de centelleo.

- 25 Los compuestos se probaron a las concentraciones que se detallan más adelante por duplicado contra todas las quinasas y se calculó la actividad por ciento en comparación con el control. Donde la inhibición fue alta se determinó una IC_{50} .

Enzima	Regulador de ensayo	Substrato	Concentración de ATP (μM)
FGFR1	A	250 mM KKKSPGEYVNIEFG	200 μM
FGFR2	B	0.1 mg/ml poli(Glu, Tyr) 4:1	90 μM
FGFR4	C	0.1 mg/ml poli(Glu, Tyr) 4:1	155 μM
VEGFR1	A	250 μM KKKSPGEYVNIEFG	200 μM
VEGFR3	A	500 μM GGGGGGYFELVKKKK	200 μM

- 30 Regulador de ensayo A: MOPS 8 mM, pH 7.0, EDTA 0.2 mM, MgAcetato 10 mM

Regulador de ensayo B: MOPS 8 mM, pH 7.0, EDTA 0.2 mM, MnCl_2 2.5 mM, MgAcetato 10 mM

Regulador de ensayo C: Mops 8 mM, pH 7.0, EDTA 0.2 mM, MnCl_2 10 mM, MgAcetato 10 mM.

Método de pERK ELISA basado en células

- 35 Células de mieloma múltiple LP-1 o JIM-1 fueron sembradas en placas de 96 pozos a 1×10^6 células/ml en 200 μl por pozo en medio libre de suero. Las células HUVEC se sembraron a 2.5×10^5 células/ml y se dejaron recuperar durante 24 horas antes de la transferencia al medio libre de suero. Las células se incubaron durante 16 horas a 37°C antes de la adición de un compuesto de prueba durante 30 minutos. Los compuestos de prueba se administraron a una concentración final de DMSO al 0.1%. Después de esta incubación de 30 minutos se agregó una mezcla de FGF-1/heparina (FGF-1 a 100 ng/ml final y Heparina a 100 $\mu\text{g/ml}$) o VEGF¹⁶⁵ (100 $\mu\text{g/ml}$) a cada uno de los pocillos durante 5 minutos adicionales. Se retiró el medio y se agregaron 50 μl de regulador de lisis ERK ELISA (Sistemas R y D DuoSet ELISA para Perk y ERK Total # DYC-1940E, DYC-1018E). Se prepararon las placas y estándares ELISA

de acuerdo con los protocolos estándar DuoSet y las cantidades relativas de pERK a ERK total en cada muestra calculada de acuerdo con la curva estándar.

- 5 En particular, los compuestos se probaron contra la línea celular LP-1 (DSMZ no.: ACC 41) derivada de mieloma múltiple humano. Se ha encontrado que muchos compuestos de la invención tienen valores de IC_{50} de menos de 20 mM en este ensayo y algunos compuestos (por ejemplo, los Ejemplos 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 43 y el material de partida del Procedimiento A4c [3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4] tiadiazol-2-il-amina]) tiene valores de IC_{50} de menos de 1 mM.

Ensayos de selectividad basado en células HUVEC

- 10 Las células HUVEC se sembraron en placas de 6 pozos a 1×10^6 células/pozo y se dejaron recuperar durante 24 h. Se transfirieron a medio libre de suero durante 16 horas antes del tratamiento con compuesto de prueba durante 30 minutos en 0.1% final de DMSO. Después de la incubación del compuesto se agregaron FGF-1 (100 ng/ml) y heparina (100 ug/ml) o VEGF¹⁶⁵ (100 ng/ml) durante 5 minutos. Se eliminó el medio, las células se lavaron con PBS enfriado con hielo y lisadas en regulador de lisis TG 100 ul (Tris 20 mM, NaCl 130 mM, 1% de Triton-X-100, 10% de glicerol, inhibidores de proteasa y fosfatasa, pH 7.5). Las muestras que contenían cantidades equivalentes de
- 15 proteína se prepararon con regulador de muestra LDS y se ejecutan en SDS PAGE seguida de transferencia Western para una serie de objetivos de ruta de VEGFR y FGFR corriente abajo incluyendo fosfo-FGFR3, fosfo-VEGFR2 y fosfo-ERK1 /2.

Modelos in vivo de hipertensión

- 20 Existe un número de modelos animales para medir los potenciales efectos hipertensivos de inhibidores de moléculas pequeñas. Se pueden clasificar en dos tipos principales; mediciones indirectas y directas. El método indirecto más común es la técnica de esfigmomanómetro. Tales métodos tienen las ventajas de ser no invasivos y como tal puede ser aplicados a un grupo más grande de animales de experimentación sin embargo, el proceso permite solamente el muestreo intermitente de la presión arterial y requiere que el animal esté restringido de alguna manera. La aplicación de la restricción puede estresar al animal y significa que puede ser difícil de captar los cambios en la presión arterial
- 25 atribuibles a un efecto específico de fármacos.

- Metodologías directas incluyen las que hacen uso de la tecnología de radio telemetría o a través de catéteres conectados a transductores montados externamente. Tales métodos requieren un alto nivel de conocimientos técnicos para la cirugía inicial involucrada en la implantación y los costes involucrados son altos. Sin embargo una ventaja clave es que permiten monitorización continua de la presión arterial sin restricciones durante el período de
- 30 tiempo del experimento. Estos métodos son revisados en Kurz et al (2005) Hypertension. 45:299-310.

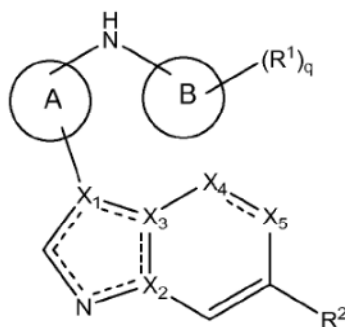
Resultados

Los datos biológicos del ensayo de la actividad inhibidora de quinasa *in vitro* de FGFR3 y el método pERK ELISA basado en células descrito anteriormente para los ejemplos identificados, se muestran a continuación.

Ejemplo Número	FGFR3 IC_{50} (mM)	LP-1 pERK ELISA (mM)
7	0.00220	0.069
10	0.00482	0.0390
11	0.00603	0.0400
14	0.0160	0.00850
37	0.00255	
27	0.130	
29	0.0110	
31	0.350	
39	0.115	
34	0.480	
43	0.0339	0.140

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula (I):



(I)

en donde

5 X_1 es carbono;

X_2 y X_3 son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X_1 - X_3 representa nitrógeno;

X_4 representa CR^3 o nitrógeno;

X_5 representa CR^6 , nitrógeno o $C=O$;

10 con la condición de que no más de tres de X_1 - X_5 representan nitrógeno;

----- representa un enlace sencillo o doble, de tal manera que al menos un enlace dentro del sistema de anillo de 5 miembros es un doble enlace;

R^3 representa hidrógeno, halógeno C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquenilo, ciano, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi o $=O$;

15 A representa un grupo fenilo o piridinilo que puede ser opcionalmente sustituido por uno o mas grupos (por ejemplo 1, 2 o 3) R^a ;

B representa un grupo -V-carboxílico o un grupo -W-heterociclilo en donde dichos grupos carboxílico y heterocíclico pueden ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

20 R^2 representa un grupo arilo o heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b ;

R^6 representa halógeno, hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-C\equiv N$, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, $-NH-SO_2R^w$, $-CH=N-OR^w$, un grupo arilo o heterociclilo, en donde dichos grupos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^b , R^e , R^f y R^w representan independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

25 R^a representa grupos halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquenilo, $-OR^x$, $-(CH_2)_n-OC_{1-6}$ alquilo, $-O-(CH_2)_n-OR^x$, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcohol, $=O$, $=S$, nitro, $Si(R^x)_4$, $-(CH_2)_s-CN$, $-SR^x$, $-SO-R^x$, $-SO_2-R^x$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NR^xSO_2R^y$, $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$, $-OCONR^xR^y$, $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$, $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ o $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$;

30 R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcohol, hidroxi, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo o C_{3-8} cicloalquenilo;

R^1 y R^b representan independientemente un grupo R^a o un grupo -Y-carbociclilo o -Z-heterociclilo en donde dichos grupos carbociclilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

V y W representan independientemente un enlace o un grupo $-(CR^eR^f)_n$;

Y y Z representan independientemente un enlace, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_s$ -, $-\text{COO}-$, $-(\text{CH}_2)_n$ -, $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_n$ -, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x$ -, $-\text{CONR}^x$ -, $-\text{NR}^x\text{CO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x$ -, $-\text{NR}^x\text{SO}_2$ -, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y$ -, $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y$ -, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s$ -, $-(\text{CH}_2)_s\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2$ -;

5 n representa un entero de 1-4;

s y t representan independientemente un entero de 0-4;

q representa un entero de 0-2;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde

10 X_1 es carbono;

X_2 y X_3 son cada uno seleccionados independientemente de carbono o nitrógeno, de tal manera que al menos uno de X_1 - X_3 representa nitrógeno;

X_4 representa CR^3 o nitrógeno;

X_5 representa CH o $\text{C}=\text{O}$;

15 con la condición de que no más de tres de X_1 - X_5 representan nitrógeno;

= representa un enlace sencillo o doble;

R^3 representa hidrógeno o $=\text{O}$;

A representa un grupo fenilo o piridinilo que puede ser opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

20 B representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático;

R^2 representa un grupo arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^b ;

R^a representa grupos halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalqueno, $-\text{OR}^x$ -, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$ -, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcohol, $=\text{O}$, $=\text{S}$, nitro, $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$ -, $-\text{S}-\text{R}^x$ -, $-\text{SO}-\text{R}^x$ -, $-\text{SO}_2-\text{R}^x$ -, $-\text{COR}^x$ -, $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ -, $-(\text{CH}_2)_s-\text{CONR}^x\text{R}^y$ -, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ -, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{COR}^y$ -, $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{SO}_2-\text{R}^y$ -, $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$ -, $(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$ -, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-\text{CR}^x\text{R}^y-(\text{CH}_2)_t-\text{OR}^z$ o $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$;

25 R^x , R^y y R^z representan independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} alcohol, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, halo C_{1-6} alquilo, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, C_{3-8} cicloalquilo o C_{3-8} cicloalqueno;

R^1 y R^b representan independientemente un grupo R^a o un grupo $-\text{Y}$ -arilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

R^1 y R^b representan independientemente un grupo R^a o un grupo $-\text{Y}$ -arilo o $-\text{Z}$ -heterociclilo en donde dichos grupos arilo y heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a (por ejemplo 1, 2 o 3);

30 Y y Z representan independientemente un enlace, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2$ -, $-(\text{CH}_2)_3$ -, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s$ - o $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n$;

n representa independientemente un entero de 1-4;

s y t representan independientemente un entero de 0-4;

q representa un entero de 0-2;

arilo representa un anillo carbocíclico;

35 heterociclilo representa un anillo heterocíclico.

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde A representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a .

4. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en donde B representa un grupo $-\text{W}$ -heterociclilo en donde e grupo heterociclilo es un grupo monocíclico heterociclilo de 5 o 6 miembros.

5. Un compuesto como se define en la reivindicación 4, en donde W representa un enlace.

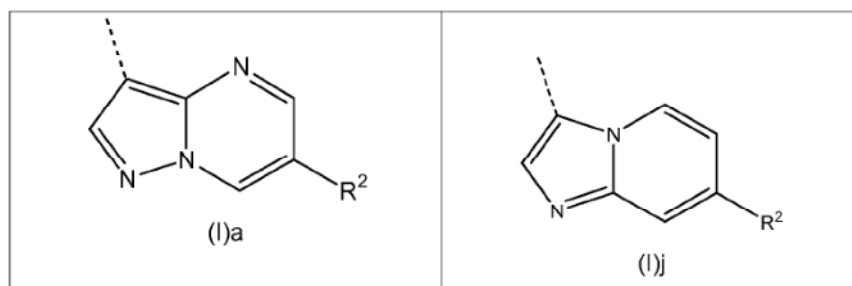
6. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde q representa 0.

7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^2 representa un grupo heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a .

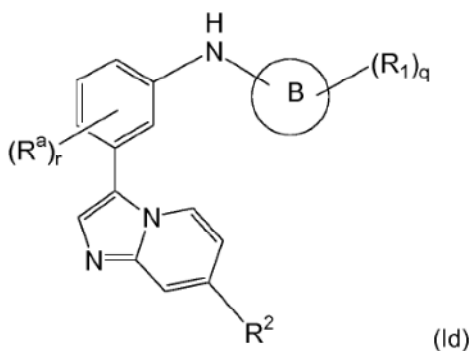
5 8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido por un grupo halógeno, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ o $-Z$ -heterociclilo en donde dicho grupo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^a seleccionados de grupos C_{1-6} alquilo o $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ o en donde R^2 representa morfolinilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piperidinilo, benzodioxolilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^b seleccionados de C_{1-6} alquilo,
10 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-COR^x$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ o $-SO_2-R^x$.

9. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^2 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno o mas grupos R^b seleccionados de halógeno, C_{1-6} alcohol, $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$, $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ o $-(CH_2)_s-NR^xSO_2-R^y$ o en donde R^2 representa morfolinilo, piperazinilo, piridilo, tienilo, pirazinilo, benzotienilo, furanilo o pirimidinilo opcionalmente sustituidos por uno o mas grupos $=O$, C_{1-6} alquilo,
15 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$, $-OR^x$, $-COR^x$ o C_{1-6} alcohol.

10. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X_1-X_5 son como se define por los siguientes sistemas de anillo:



11. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un compuesto



20

De fórmula (Id), en donde r representa un entero de 0 a 3.

12. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes el cual es un compuesto seleccionado de

{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-pirazin-2-il-amina (Ejemplo 1),

25 {3-[7-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 2),

(5-Metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-{3-[7-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-amina (Ejemplo 3),

Sal de formiato (3-{7-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-amina (Ejemplo 4),

Sal de formiato {3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-fenil-amina (Ejemplo 5),

- Sal de formiato {3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-piridin-4-il-amina (Ejemplo 6),
 {3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 7),
 {3-[7-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-fenil-amina (Ejemplo 8),
 5 Sal de formiato (3-[7-(3-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (Ejemplo 9),
 {3-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 10),
 Sal de clorhidrato 5-{3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}-piridin-2-ilamina (Ejemplo 11),
 {3-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 12),
 Ácido {3-[3-(3-Bencilamino-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-acético (Ejemplo 13),
 10 {3-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 14),
 {3-[6-(Pirimidin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 15),
 {3-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 16),
 {3-[6-(Piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 17),
 {3-[6-(Pirazin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 18),
 15 {3-[7-(3-Morfolin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 19),
 {3-[7-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina Formate (Ejemplo 20),
 Clorhidrato de {3-[7-(4-Etanosulfonil-piperazin-1-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 21),
 20 Clorhidrato de Morfolin-4-il-(3-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-fenil)-metanona (Ejemplo 22),
 {3-[7-(Piperidin-1-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 24),
 {5-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-3-il}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 25),
 Clorhidrato de N-Metil-2-(3-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-fenil)-acetamida (Ejemplo 26),
 25 N³*-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-1 H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (Ejemplo 27),
 Formiato de 4-(3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-bencil)-piperazin-2-ona (Ejemplo 28),
 {3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amina (Ejemplo 29),
 Clorhidrato de N-Metil-3-[3-([1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzamida (Ejemplo 30),
 30 {2-[6-(4-Fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-piridin-4-il}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 31),
 Clorhidrato de {3-[7-(3-Amino-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 32),
 (3-[7-[2-(Tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (Ejemplo 33),
 Clorhidrato de {3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-amina (Ejemplo 34),
 (3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-fenil)-metanol (Ejemplo 35),
 35 Etil éster del ácido 4-{3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 36),
 Clorhidrato de 5-{3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-piridin-2-ilamina (Ejemplo 37),

1-(4-{3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-piperazin-1-il)-etanona (Ejemplo 38),

{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,2,4]tiadiazol-5-il-amina (Ejemplo 39),

N-(3-{3-[3-([1,3,4]Tiadiazol-2-ilamino)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-bencil)-metanosulfonamida (Ejemplo 40),

Bencil-{3-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-amina (Ejemplo 42),

5 {3-[7-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (Ejemplo 43).

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

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

10 15. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento del cáncer.