

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 380**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5025 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2013 PCT/US2013/069366**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14078211**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2013 E 13855522 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2919784**

54 Título: **Compuestos heteroaromáticos como moduladores de PI3 quinasa y métodos de uso**

30 Prioridad:

14.11.2012 US 201261726139 P

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

28.03.2018

73 Titular/es:

CALITOR SCIENCES, LLC (50.0%)

107 S Via El Toro

Newbury Park, CA 91320, US y

SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

XI, NING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 661 380 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

Compuestos heteroaromáticos como moduladores de PI3 quinasa y métodos de uso

5 **Campo de la invención**

La invención divulgada en el presente documento se refiere al campo de las proteínas quinasa y a inhibidores de las mismas. En particular, la invención se refiere a moduladores de rutas de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3 quinasa o PI3K), y a compuestos para su uso en métodos de los mismos.

10

Antecedentes de la invención

Se ha hallado que las fosfoinositida 3-quinasa (PI3 quinasa o PI3K), una familia de quinasa lipídicas, desempeñan papeles reguladores clave en muchos procesos celulares, incluyendo la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular. Como efectores principales en sentido de 3' con respecto a los receptores tirosina quinasa (RTK) y los receptores acoplados a proteínas G (RAPG), las PI3K transducen señales procedentes de diversos factores de crecimiento y citocinas en mensajes intracelulares mediante la generación de fosfolípidos, que activan la serina-treonina proteína quinasa AKT (también conocida como proteína quinasa B (PKB)) y otras rutas de efector en sentido de 3'. El supresor tumoral o PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) es el regulador negativo más importante de la ruta de señalización PI3K ("*Small-molecule inhibitors of the PI3K signaling network*". *Future Med. Chem.*, 2011, 3(5), 549-565).

La ruta de fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) es una ruta de transducción de señales importante comúnmente activada en el cáncer. La ruta de PI3K activada conduce a la fosforilación de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) para generar fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3). PIP3 puede desfosforilarse mediante el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), que termina la señalización de PI3K. La acumulación de PIP3 activa una cascada de señalización comenzando con la fosforilación (activación) de la proteína serina-treonina quinasa AKT en la treonina 308 mediante la quinasa dependiente de fosfoinositida 1 (PDK1). La AKT fosforilada activa la diana en mamífero de rapamicina (mTOR), lo que conduce a la fosforilación de sus dianas en sentido de 3'.

30

Hay tres clases de PI3K, con estructuras y características diferentes; la clase I puede subdividirse adicionalmente en la clase Ia y la clase Ib. Las PI3K de clase II son proteínas grandes (170-210 kDa) que tienen unos dominios catalíticos que median la unión calcio/lípido en las isoformas clásicas de la proteína quinasa C. Las PI3K de clase III se tipifican mediante la proteína de levadura codificada por el gen VPS34 y solo fosforilan PtdIns para producir PtdIns(3)P; se cree que las mismas regulan el transporte vesicular ("*Targeting PI3K signaling in cancer: opportunities, challenges and limitations*". *Nature Review Cancer*, 2009, 9, 550).

35

La PI3K de clase Ia (PI3K α , PI3K β , PI3K γ y PI3K δ) comprende heterodímeros entre una subunidad catalítica de p110 (p110 α , p110 β , p110 γ y p110 δ respectivamente), y una subunidad adaptadora reguladora de p85 (es decir, p85 α , p85 β , p55 δ , p55 α y p50 α). La subunidad de p110 catalítica usa ATP para fosforilar PtdIns, PtdIns4P y PtdIns(4,5)P2. La importancia de las PI3K de clase Ia en el cáncer se confirmó por el descubrimiento de que el gen de la isoforma α de la subunidad catalítica de PI3K (PIK3CA), que codifica p110 α , se muta o amplifica frecuentemente en un número de tumores humanos tales como cáncer de ovario (Campbell *et al.*, *Cancer Res* 2004, 64, 7678-7681; Levine *et al.*, *Clin Cancer Res* 2005, 11, 2875-2878; Wang *et al.*, *Hum Mutat* 2005, 25, 322; Lee *et al.*, *Gynecol Oncol* 2005, 97, 26-34), cáncer de cuello del útero, cáncer de mama (Bachman, *et al.* *Cancer Biol Ther* 2004, 3, 772-775; Levine, *et al.*, anteriormente; Li *et al.*, *Breast Cancer Res Treat* 2006, 96, 91-95; Saal *et al.*, *Cancer Res* 2005, 65, 2554-2559; Samuels y Velculescu, *Cell Cycle* 2004, 3, 1221-1224), cáncer colorrectal (Samuels., *et al.* *Science* 2004, 304, 554; Velho *et al.* *Eur J Cancer* 2005, 41, 1649-1654), cáncer de endometrio (Oda *et al.* *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673), carcinomas gástricos (Byun *et al.*, *M J Cancer* 2003, 104, 318-327; Li *et al.*, anteriormente; Velho *et al.*, anteriormente; Lee *et al.*, *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480), carcinoma hepatocelular (Lee *et al.*, ídem), cáncer microcítico y no microcítico de pulmón (Tang *et al.*, *Lung Cancer* 2006, J1, 181-191; Massion *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170, 1088-1094), carcinoma de tiroides (Wu *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90, 4688-4693), leucemia mielógena aguda (LMA) (Sujobert *et al.*, *Blood* 1997, 106, 1063-1066), leucemia mielógena crónica (LMC) (Hickey y Cotter *J Biol Chem* 2006, 281, 2441-2450), y glioblastomas (Hartmann *et al.* *Acta Neuropathol (Berl)* 2005, participa como un efector en la ruta PI3K/AKT. mTOR existe en dos complejos diferenciados, mTORC1 y mTORC2, y desempeña un papel importante en la proliferación celular al controlar la disponibilidad de nutrientes y los niveles de energía celular. Las dianas en sentido de 3' de mTORC1 son la proteína ribosómica S6 quinasa 1 y la proteína 1 de unión al factor 4E de iniciación de traducción eucariótica, ambas de las cuales son cruciales para la regulación de la síntesis de proteínas. ("*Present and future of PI3K pathway inhibition in cancer: perspectives and limitations*". *Current Med. Chem.* 2011,18, 2647-2685). Rapamicina y sus análogos tales como temsirolimus (CCI-779) y everolimus (RAD001). Se halló que la rapamicina inhibía mTOR y, por lo tanto, inducía la apoptosis y la parada de G1. Se halló que el mecanismo de la inhibición del crecimiento de la rapamicina estaba relacionado con la formación de complejos de rapamicina con proteína 12 de unión a FK (FKBP-12). Estos complejos se unían entonces con una afinidad alta a mTOR, previniendo la activación y dando como resultado la inhibición de la traducción de proteínas y el crecimiento celular. Los efectos celulares de la inhibición de mTOR son incluso más pronunciados en células que presentan una inactivación conjunta de PTEN. La actividad antitumoral de

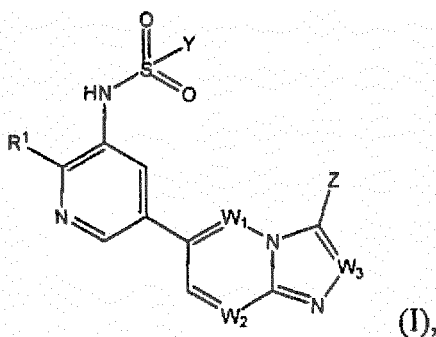
65

la rapamicina se identificó subsiguientemente, y un número de análogos de rapamicina tales como temsirolimus y everolimus han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para el tratamiento de determinados tipos de cáncer. Kim *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 2455-2466 describe la síntesis de análogos de imidazopiridina como inhibidores de la angiogénesis y la señalización de PI3K.

5 A la vista del papel importante de PI3K y mTOR en procesos biológicos y estados patológicos, es deseable que los inhibidores de estas quinazas ("Phosphatidylinositol 3-kinase isoforms as novel drug targets". *Current Drug Targets*, 2011, 12, 1056-1081; "Progress in the preclinical discovery and clinical development of class I and dual class I/IV phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitors". *Current Med Chem* 2011, 18, 2686-2714) sean de naturaleza limitante.
10 Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación.

En el presente documento se proporcionan compuestos que inhiben, regulan y/o modulan PI3K y/o mTOR, y son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, en los seres humanos. En el presente documento también se proporcionan métodos de preparación del compuesto, compuestos para uso en el
15 tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en seres humanos y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

El primer aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



20 o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de Y, Z, R¹, W₁, W₂ y W₃ es como se define en el presente documento.

25 En determinadas realizaciones, cada uno de W₁, W₂ y W₃ es independientemente N o CR^c;

Z es CN;

30 Y es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo (C₃-C₆), -alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆),
-alquilen (C₁-C₄)-heterociclilo (C₃-C₆), alquenido (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, donde cada uno de los alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo (C₃-C₆), -alquilen (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆), -
35 alquilen (C₁-C₄)-heterociclilo (C₃-C₆), alquenido (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquenido (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), -alquilen (C₁-C₄)-CN, -alquilen (C₁-C₄)-OR^a, -alquilen (C₁-C₄)-NR^aR^b, arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5-10 miembros;

40 R¹ es OR^a;

45 cada R^a y R^b es independientemente H o alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, alquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, donde cada uno de los alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y alquilamino (C₁-C₆).

50 En otra realización, cada uno de W₁ y W₂ es independientemente N o CR^c, W₃ es CR^c.

En otra realización, Y es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alquenido (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O,

S y N, donde cada uno de los alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, SR^a, NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquino (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterociclilo (C₃-C₆), donde cada uno de los alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterociclilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, CN, N₃, OH, NH₂, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₆) y haloalquilo (C₁-C₃).

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio, excipiente, diluyente, adyuvante, vehículo farmacéuticamente aceptable opcional o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones,

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional. En otras realizaciones, el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar la aterosclerosis, un melfalán, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, dacarbazina, temozolomida, procarbazona, metotrexato, fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, mercaptopurina, fludarabina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, etopósido, trabectedina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, mitoxantrona, bleomicina, mitomicina, ixabepilona, tamoxifeno, flutamida, análogos de gonadorelina, megestrol, prednidona, dexametasona, metilprednisolona, talidomida, interferón alfa, leucovorina, sirolimus, temsirolimus, everolimus, afatinib, alisertib, amuvatinib, apatinib, axitinib, bortezomib, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dasatinib, dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespib, gefitinib, ibrutinib, icotinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, nilotinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, catumaxomab, cetuximab, denosumab, gemtuzumab, ipilimumab, nimotuzumab, ofatumumab, panitumumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos para su uso en métodos de prevención, control, tratamiento o atenuación de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente infectado con el trastorno proliferativo, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto divulgado en el presente documento, o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento al paciente.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el uso del compuesto divulgado en el presente documento, o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento de prevención, control, tratamiento o atenuación de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente.

En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer metastásico. En otras realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer de tiroides, cáncer de la cabeza y el cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma o un trastorno mieloproliferativo. En realizaciones adicionales, el trastorno proliferativo es aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

En otro aspecto, se describe en el presente documento un método de inhibir o modular la actividad de PI3K y/o mTOR en una muestra biológica que comprende poner en contacto una muestra biológica con el compuesto divulgado en el presente documento, o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento.

En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un método de inhibir o modular PI3K o mTOR, comprendiendo el método poner en contacto la quinasa con el compuesto de acuerdo con la presente invención, o con la composición de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, la invención proporciona un método de inhibir o modular la señalización de PI3K o mTOR, comprendiendo el método poner en contacto el receptor con el compuesto de acuerdo con la presente invención, o con la composición de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, la inhibición o modulación de la actividad de PI3K o mTOR puede ser en una célula o un organismo multicelular. Si es en un organismo multicelular, el método de acuerdo con este aspecto de la invención comprende administrar al organismo el compuesto de acuerdo con la presente invención, o la composición de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, el organismo es un mamífero. En otras realizaciones es un ser humano. En otra realización más, el método comprende adicionalmente poner en contacto la quinasa con un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, se describe en el presente documento un método de inhibir la actividad proliferativa de una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de inhibición de proliferación de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición del mismo. En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente poner en contacto la célula con un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad proliferativa celular en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéutica eficaz del compuesto de acuerdo con la presente invención o la composición del mismo. En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente administrar un agente terapéutico adicional.

En algunas realizaciones, se describe en el presente documento un método de inhibir el crecimiento tumoral en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente que necesite el mismo una cantidad terapéutica eficaz del compuesto de acuerdo con la presente invención o la composición del mismo. En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente administrar un agente terapéutico adicional.

En otro aspecto, lo que se proporciona en el presente documento incluye métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de compuestos de fórmula (I).

Lo anterior únicamente resume ciertos aspectos de la invención y no pretende tener una naturaleza limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación.

Descripción detallada de la invención

Definiciones y terminología general

A continuación, se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse en el alcance de la presente invención tal como se define por las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrán utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada en modo alguno por los métodos y materiales descritos en el presente documento.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos científicos y técnicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entendería comúnmente el experto en la materia a la cual pertenece la presente invención.

Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS y el *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª Ed. 1994. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "*Organic Chemistry*", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "*March's Advanced Organic Chemistry*" de Michael B. Smith y Jerry March, John Wiley & Sons, Nueva York: 2007.

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, el término "un", "una", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención se han de interpretar como que cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa en el presente documento o que entre en clara contradicción con el contexto.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a un ser humano (incluyendo adultos y niños) u otro idéntico a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos no limitantes de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{18}F , otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos isotópicamente marcados divulgados en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas generadas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

Las convenciones y definiciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "*Stereochemistry of Organic Compounds*", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se usan para indicar la

configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d e l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina, a menudo, mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los nuevos compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros posibles o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tal como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en distintas formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros, atropisómeros e isómeros geométricos (o conformacionales) así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, atropisoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E).

La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace. Un ejemplo específico de la tautomerización ceto-fenol es la interconversión de tautómeros de pentano-2,4-diona y de 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de la tautomerización es la tautomerización ceto-fenol. Un ejemplo específico de la tautomerización ceto-fenol es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también compuestos que se distinguen solamente por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R), (S) o (R,S). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico, o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma cis-(Z)- o trans-(E).

Por consiguiente, como se usa en el presente documento, un compuesto divulgado en el presente documento puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos) o racematos sustancialmente puros, o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla de isómeros resultante puede separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros o racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando un adsorbente quiral. También se pueden preparar enantiómeros preferidos mediante síntesis asimétricas. Véanse, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2ª Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, R. U., 2012); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY,

1962); y Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

5 Como se describe en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar
 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustran en general posteriormente, o como se
 ejemplifican mediante clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión
 "opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable con "sustituido o sin sustituir". En general, el término
 "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere a la sustitución de uno o más radicales
 10 hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. El término "opcional" u
 "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, pero no
 necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o circunstancia y casos en los
 que no se produce. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un
 sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede
 15 sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o
 distinto en cada posición.

La expresión "alquilo" o "grupo alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo
 monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono. A menos que se especifique lo
 20 contrario, los grupos alquilo contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alquilo
 contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1-8 átomos de carbono. En
 otras realizaciones adicionales, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los
 grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono y, en realizaciones adicionales, los grupos alquilo contienen 1-3
 átomos de carbono.

25 Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-
 propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-
 propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-
 30 metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-
 1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-
 35 octilo y similares. Los radicales alquilo están sustituidos opcional e independientemente con uno o más de los
 sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos "alquilo" y el prefijo "alq-", como se usa en el presente documento, son inclusivos de una cadena de
 carbono saturada tanto de cadena lineal como ramificada.

40 El término "alquileo", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo saturado
 divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada por la eliminación de dos átomos de
 hidrógeno. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquileo contienen 1-6 átomos de carbono. En
 algunas realizaciones, los grupos alquileo contienen 1-4 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos
 alquileo contienen 1-2 átomos de carbono. Un grupo alquileo se ejemplifica mediante metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isopropileno ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) y similares.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2 a 12
 átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, doble enlace
 sp^2 , donde el radical alqueno puede estar sustituido opcional e independientemente con uno o más de los
 50 sustituyentes descritos en el presente documento e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como
 alternativa, orientaciones "E" y "Z". Preferentemente, un grupo alqueno contiene de 2 a 8 átomos de carbono, más
 preferentemente, de 2 a 6 átomos de carbono y, lo más preferiblemente, de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos
 incluyen, pero sin limitación, etileno ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) y similares.

55 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de 2 a 12 átomos de
 carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, donde el radical
 alquino puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el
 presente documento. Preferentemente, un grupo alquino contiene de 2 a 8 átomos de carbono, más
 preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y, lo más preferiblemente, de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos
 60 incluyen, pero sin limitación, etilino ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propilino (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, y similares.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de
 hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está
 completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique lo
 65 contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos
 contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono.

En otras realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono y, en realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados sustituidos o sin sustituir. Por ejemplo, los grupos alifáticos (C₁-C₆) incluyen grupos alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆) lineales o ramificados sin sustituir o adecuadamente sustituidos. Los grupos alifáticos en el presente documento se sustituyen de manera opcional independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al átomo de carbono principal mediante un átomo de oxígeno. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alcoxi contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alcoxi contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, los grupos alcoxi contienen 1-6 átomos de carbono y, en otras realizaciones más, los grupos alcoxi contienen 1-3 átomos de carbono.

Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi (MeO, -OCH₃), etoxi (EtO, -OCH₂CH₃), 1-propoxi (n-PrO, n-propoxi, -OCH₂CH₂CH₃), 2-propoxi (i-PrO, i-propoxi, -OCH(CH₃)₂), 1-butoxi (n-BuO, n-butoxi, -OCH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propoxi (i-BuO, i-butoxi, -OCH₂CH(CH₃)₂), 2-butoxi (s-BuO, s-butoxi, -OCH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propoxi (t-BuO, t-butoxi, -OC(CH₃)₃), 1-pentoxi (n-pentoxi, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentoxi (-OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentoxi (-OCH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butoxi (-OC(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butoxi (-OCH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butoxi (-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butoxi (-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), y similares. Los radicales alcoxi están sustituidos opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos "haloalquilo" y "haloalcoxi" significan alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "alquilamino" incluye "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino" donde los grupos amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Son radicales alquilamino más preferidos los radicales "alquilamino inferior" que tienen 1 o 2 radicales alquilo de 1 a 6 átomos de carbono unidos a un átomo de nitrógeno. Radicales alquilamino incluso más preferidos contienen de 1 a 3 átomos de carbono. Los radicales alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, y similares.

El término "arilamino" representa grupos amino, que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tal como N-fenilamino. Los radicales arilamino pueden sustituirse adicionalmente en la parte de anillo de arilo del radical.

El término "aminoalquilo" incluye radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, cualquiera de los cuales puede sustituirse con uno o más radicales amino. Los radicales aminoalquilo más preferidos son radicales "aminoalquilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Algunos ejemplos no limitantes de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo.

Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalifático" se refieren a un anillo saturado o parcialmente insaturado no aromático monovalente o multivalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. Un sistema de anillo bicíclico incluye un espiro biciclilo o biciclilo condensado. Los grupos carbociclilo adecuados incluyen, pero sin limitación, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquino. Otros ejemplos no limitantes de los grupos carbociclilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado monovalente o multivalente que tiene de 3 a 12 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico. Un sistema de anillo bicíclico incluye un espiro biciclilo o biciclilo condensado. En algunas realizaciones, un cicloalquilo contiene de 3 a 10 átomos de carbono. En otras realizaciones adicionales, un cicloalquilo contiene de 3 a 8 átomos de carbono, e incluso en otras realizaciones, un cicloalquilo contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los radicales cicloalquilo están sustituidos opcional e independientemente con uno o más sustituyentes de los descritos en el presente documento.

El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" como se usan de forma intercambiable en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más miembros del anillo se seleccionan independientemente de heteroátomos y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. Un sistema de anillo bicíclico incluye un espiro biciclilo o un biciclilo condensado y uno de los anillos puede ser tanto un monocarbociclo como un monoheterociclo. Uno o más de los átomos del anillo están sustituidos opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el "heterociclo", "heterociclilo" o grupo "heterocíclico" es un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros de

5 anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, donde el S o P está sustituido opcionalmente con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂). En otras realizaciones, este es un monociclo que tiene de 3 a 6 miembros de anillo (de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, donde el S o P está sustituido opcionalmente con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂) o un biciclo que tiene un anillo de 7 a 10 miembros (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S, donde el S o P está sustituido opcionalmente con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂).

10 El heterociclilo puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidropirranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homo-piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. Algunos ejemplos no limitantes de un grupo heterocíclico donde 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son pirimidindionilo y 1, 1-dioxo-tiomorfolinilo.

20 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituable de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

El término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

25 El término "H" representa un único átomo de hidrógeno. Este radical puede unirse, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

30 El término "D" o "²H" representa un único átomo de deuterio. Uno de estos radicales puede unirse, por ejemplo, a un grupo metilo para formar un grupo metilo monodeuterado (-CDH₂), dos átomos de deuterio pueden unirse a un grupo metilo para formar un metilo dideuterado (-CD₂H), y tres átomos de deuterio pueden unirse a un grupo metilo para formar un grupo metilo trideuterado (-CD₃).

35 El término "N₃" representa un resto azida. Este radical puede unirse, por ejemplo, a un grupo metilo para formar azidometano (metil azida, MeN₃); o unirse a un grupo fenilo para formar fenilazida (PhN₃).

40 El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo carbocíclico monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 6 a 14 miembros de anillo, preferentemente, de 6 a 12 miembros de anillo, y más preferentemente de 6 a 10 miembros de anillo, donde al menos un anillo en el sistema es aromático, donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo y que tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. El término "arilo" puede usarse de manera intercambiable con la expresión "anillo de arilo" o "aromático". Algunos ejemplos no limitantes de anillos arilo incluirían fenilo, naftilo y antraceno. Los radicales arilo están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento.

45 El término "heteroarilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de 5 a 14 miembros de anillo, preferentemente, de 5 a 12 miembros de anillo y más preferentemente de 5 a 10 miembros de anillo, donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, donde cada anillo en el sistema contiene de 5 a 7 miembros de anillo y que tiene uno o más puntos de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, un heteroarilo de 5-10 miembros comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. El término "heteroarilo" puede usarse de manera intercambiable con la expresión "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático". Los radicales heteroarilo están sustituidos opcional e independientemente con uno o más de los sustituyentes descritos en el presente documento.

55 Otros ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo y los siguientes biciclos: benzoimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

65 Los términos "bicíclico condensado", "cíclico condensado", "biciclilo condensado" y "ciclilo condensado" se usan de forma intercambiable para hacer referencia a un sistema de anillo con puente saturado monovalente o multivalente,

que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Un sistema de este tipo puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en el mismo).

- 5 Los términos "espirociclilo", "espirocíclico", "espiro biciclilo" o "espiro bicíclico" se usan de forma intercambiable y hacen referencia a un sistema de anillo monovalente o multivalente donde un anillo cuyo origen es un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, como se muestra posteriormente en la Estructura a, un sistema de anillo con puente saturado (el anillo B y B') se denomina como "bicíclico condensado", mientras que el anillo A y el anillo B comparten un átomo entre los dos sistemas de anillo saturado, que se denomina como un "espirociclilo" o "espiro biciclilo". Cada anillo cíclico en un biciclilo condensado o un espiro biciclilo puede ser o bien uno de insaturación.

15 La expresión "comprendiendo/que comprende" ha de interpretarse como abierta, incluyendo el indicado *in vivo* en un compuesto de fórmula (I). Una transformación de este tipo puede efectuarse, por ejemplo, por hidrólisis en sangre o por transformación enzimática de la forma de profármaco a la forma parental en sangre o tejido. Los profármacos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que pueden utilizarse como profármacos son ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (C₁-C₂₄), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto divulgado en el presente documento que contiene un grupo OH puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como, por ejemplo, aquellos fosfatos resultantes de la fosfonación de un grupo OH en el compuesto parental. Se proporciona un análisis minucioso de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la A.C.S. *Symposium Series*, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al*, *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, y S. J. Hecker *et al*, *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345.

25 Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto específico o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y determinarse sus actividades usando ensayos, tales como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, en el presente documento se describen compuestos de metabolitos, incluyendo compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

35 Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* 1977, 66, 1-19. Los ejemplos de sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y de N+(alquilo C₁₋₄)₄. La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos divulgados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C₁₋₈ y aril sulfonato.

60 Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas disolventes y un compuesto divulgado en el presente documento. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua.

65 Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes,

agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, y similares, y combinaciones de los mismos, como sería conocido por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en la que un vehículo convencional cualquiera sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

5 La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto divulgado en el presente documento se refiere a una cantidad del compuesto divulgado en el presente documento que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o un actividad proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retardar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto divulgado en el presente documento que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para, al menos parcialmente, (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediado por PI3K o (ii) asociado con la actividad PI3K, o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anómala) de PI3K o (2) reducir o inhibir la actividad de PI3K o (3) reducir o inhibir la expresión de PI3K En otra realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto divulgado en el presente documento que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir, al menos parcialmente, la actividad de PI3K; o reducir o inhibir, al menos parcialmente, la expresión de PI3K El significado de la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" como se ilustra en la realización anterior para PI3K también es de aplicación con los mismos significados a cualquier otra proteína/péptido/enzima pertinente.

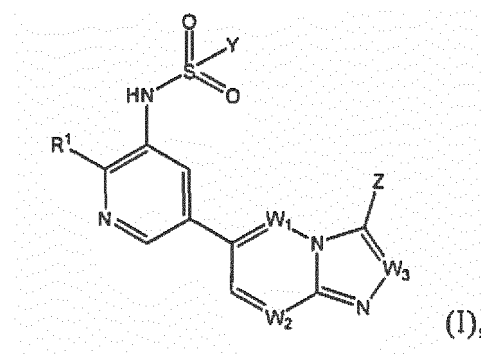
Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

El término "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que reaccionan con otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, f-butoxicarbonilo (BOC, Boc), benciloxicarbonilo (CBZ, Cbz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi habituales incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil) etoximetil-1,2-(p-toluenosulfonil) etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)-etilo, 2-(difenilfosfin)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véanse T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 y P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.

Descripción de los compuestos divulgados en el presente documento

En el presente documento se proporcionan compuestos heteroaromáticos, sales y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos modulados por proteínas quinasa, especialmente PI3K y mTOR. Más específicamente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):

50



o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde cada uno de Y, Z, R¹, W₁, W₂ y W₃ es como se define en el presente documento.

En determinadas realizaciones, cada uno de W_1 , W_2 y W_3 es independientemente N o CR^c ;

Z es CN;

5 Y es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo (C_3-C_6), -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

-alquilen (C_1-C_4)-heterociclilo (C_3-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, donde cada uno de los alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo (C_3-C_6), -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), -alquilen (C_1-C_4)-heterociclilo (C_3-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N_3 , OR^a , SR^a , NR^aR^b , $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), -alquilen (C_1-C_4)-CN, -alquilen (C_1-C_4)- OR^a , -alquilen (C_1-C_4)- NR^aR^b , arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros;

15 R^1 es OR^a ;

cada R^a y R^b es independientemente H o alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N_3 , OH, NH_2 , alcoxi (C_1-C_6) y alquilamino (C_1-C_6); y

20 cada R^c es independientemente H, D, F, Cl, Br, I, N_3 , CN, OH, NH_2 , alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, donde cada uno de los alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N_3 , OH, NH_2 , alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) y alquilamino (C_1-C_6).

30 En otra realización, cada uno de W_1 y W_2 es independientemente N o CR^c , W_3 es CR^c .

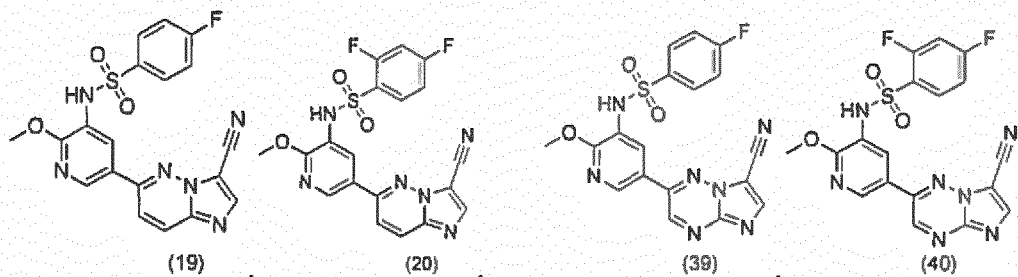
En otra realización, Y es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, donde cada uno de los alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N_3 , OR^a , SR^a , NR^aR^b , $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros.

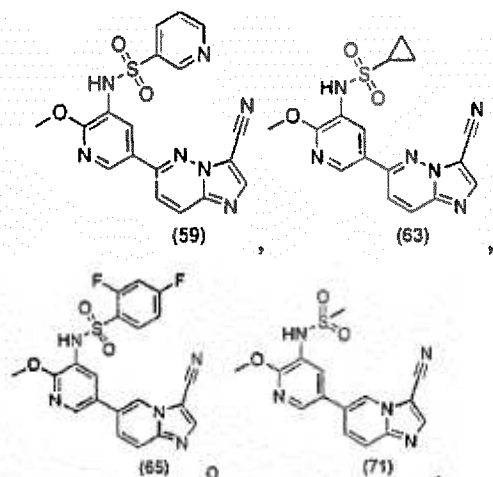
40 En otra realización, R^1 es OCH_3 u OCH_2CH_3 .

En otra realización, cada R^c es independientemente H, D, F, Cl, N_3 , CN, NH_2 , alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), alquilamino (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterociclilo (C_3-C_6), donde cada uno de los alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), alquilamino (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterociclilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, CN, N_3 , OH, NH_2 , alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) y haloalquilo (C_1-C_3).

Algunos ejemplos no limitantes de los compuestos divulgados en el presente documento se muestran en lo siguiente:

50 Tabla 1





5 La presente invención también comprende el uso de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de forma aguda o crónica de un estado patológico hiperproliferativo y/o un estado patológico mediado por la angiogénesis, incluyendo los descritos previamente. Los compuestos descritos en el presente documento son útiles en la fabricación de un medicamento antineoplásico. Los compuestos descritos en el presente documento también son útiles en la fabricación de un medicamento para atenuar o prevenir trastornos a través de la inhibición de proteína quinasas.

10 La presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o en asociación con al menos un vehículo, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 En el presente documento también se describe un método para tratar trastornos hiperproliferativos y relacionados con la angiogénesis en un sujeto que tiene o es susceptible a tal trastorno, comprendiendo el método tratar al sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

20 A menos que se indique lo contrario, todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos y sales de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

25 Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula (I) y/o para separar enantiómeros de los compuestos de fórmula (I).

30 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, subsalicilato, tartrato, tosilato y sales trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

40 Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

45 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, las sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

50

Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de
10 estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se realizan normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
15

Además, los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden, inherentemente o por diseño, formar solvatos con disolventes farmacéuticamente
20 aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya tanto formas solvatadas como no solvatadas.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos divulgados en el presente documento pueden tener, en general, varios centros asimétricos y se muestran normalmente en forma de mezclas racémicas. la presente invención pretende incluir mezclas racémicas, rotámeros, atropisómeros o tautómeros parcialmente
25 racémicos o mezclas de los mismos. la presente invención pretende incluir mezclas de rotámeros, atropisómeros o tautómeros, rotámeros, atropisómeros o tautómeros parcialmente mezclados y rotámeros, atropisómeros o tautómeros separados.
30

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos
35 que pueden incorporarse en compuestos divulgados en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{37}Cl y ^{125}I respectivamente.

En otro aspecto, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{14}C y ^{18}F , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), detección o técnicas de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de
45 distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (1) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.
50

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de un isótopo más
55 pesado de este tipo, específicamente el deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención
60 incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D_2O , acetona- d_6 , y DMSO- d_6 .
65

COMPOSICIÓN, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DIVULGADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO

5 De acuerdo con un aspecto, la invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I), un compuesto enumerado en la Tabla 1, y un medio, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones descritas en este documento es tal que es eficaz para inhibir de forma detectable una proteína quinasa en una muestra biológica o en un paciente.

10 También se apreciará que algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en su forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado que, tras su administración a un paciente que lo necesite sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe por lo demás en el presente documento.

15 Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas o composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento comprenden adicionalmente un medio, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, tal como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. En *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York, se describen diversos vehículos usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos descritos en el presente documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención.

30 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el criterio del experto en formulación.

50 Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intraocular, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión.

65 Con este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan

habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados habitualmente, tales como los Tween, Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con fines de formulación.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

15 Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

20 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tubo intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

25 La aplicación tópica para el tubo intestinal inferior puede lograrse en una formulación de supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación en enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuestos de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres cetílicos de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

30 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse, por ejemplo, como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado u otra solución acuosa o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado u otra solución acuosa, con o sin un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada, tal como vaselina. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

35 Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, de semilla de algodón, de cacahuete, maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

40 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer, U. S. P. y solución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la

preparación de los inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso. Para prolongar el efecto de un compuesto divulgado en el presente documento, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende, por tanto, de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, disolver o suspender el compuesto en un vehículo oleoso consigue una absorción retardada de una forma del compuesto administrada por vía parenteral.

Las formas de depósito inyectable se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, puede controlarse la tasa de liberación del compuesto. Algunos ejemplos no limitantes de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando al compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirán en el recto o en la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas sólidas de dosificación, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, a) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas sólidas de dosificación, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros adyuvantes para la compresión, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libera el principio o los principios activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones inclusoras que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier

conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Los compuestos descritos en el presente documento se formulan preferentemente en forma monodosis por su facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La expresión "forma monodosis", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente concreta de agente apropiada para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se decidirá por el médico responsable dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

La cantidad de los compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una composición en una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones deben formularse de modo que pueda administrarse una dosificación entre 0,01 - 200 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos (farmacéuticos) diferentes adicionales cuando la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Esto es particularmente relevante para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer. En este caso, el compuesto de la presente invención puede combinarse con agentes citotóxicos conocidos, inhibidores de la transducción de señales o con otros agentes antineoplásicos, así como con mezclas o combinaciones de los mismos. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando". Como se usa en el presente documento, se entiende que "agentes terapéuticos adicionales" incluye agentes quimioterapéuticos y otros agentes antiproliferativos.

Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos de la presente invención para tratar una enfermedad proliferativa o el cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos incluyen inhibidores de HDAC incluyendo, pero sin limitación, SAHA, MS-275, MGO 103 y los descritos en los documentos WO 2006/010264, WO 03/024448, WO 2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO 01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO 2005/030705, WO 2005/092899 y agentes de desmetilación incluyendo, pero sin limitación, 5-aza-dC, Vidaza y Decitabina y los descritos en los documentos US 6.268.137, US 5.578.716, US 5.919.772, US 6.054.439, US 6.184.211, US 6.020.318, US 6.066.625, US 6.506.735, US 6.221.849, US 6.953.783, documento US 11/393.380.

En otra realización de la presente invención, por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y el cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, otros tratamientos o agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los agentes antineoplásicos innovadores de la presente invención e incluyen cirugía, radioterapia (en unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con rayos de neutrones, radioterapia con rayos de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, taxanos (paclitaxel, taxotere), derivados de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas), factor de necrosis tumoral (TNF, agentes dirigidos al receptor TRAIL por nombrar unos pocos), piroterapia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo, pero sin limitación, fármacos alquilantes (clormetina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, etc), anti-metabolitos (metotrexato, raltitrexed, pemetrexed, etc), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), venenos del huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), inhibidores del ciclo celular (inhibidores de quinesina mitótica de KSP, CENP-E e inhibidores de CDK), enzimas (asparaginasa), hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida, megestrol, dexametasona), agentes antiangiogénicos (avastina y otros), anticuerpos monoclonales (Belimumab (BENLYSTA®), brentuximab (ADCETRIS®), cetuximab (ERBITUX®), gemtuzumab (MYLOTARG®), ipilimumab (YERVOY®), ofatumumab (ARZERRA®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (LUCENTIS®), rituximab (RITUXAN®), tositumomab (BEXXAR®), trastuzumab (HERCEPTIN®), inhibidores de quinasa (imatinib

- (GLEEVEC®), sunitinib (SUTENT®), sorafenib (NEXAVAR®), cetuximab (ERBITUX®), trastuzumab (HERCEPTIN®), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), dasatinib (SPRYCEL®), nilotinib (TASIGNA®), lapatinib (TYKERB®), crizotinib (XALKORI®), ruxolitinib (JAKAFI®), vemurafenib (ZELBORAF®), vandetanib (CAPRELSA®), pazopanib (VOTRIENT®), y otros), y agentes que inhiben o activan rutas de cáncer tales como rutas de mTOR, HIF (factor inducido por hipoxia) (tales como everolimus y temsirolimus) y otros. Para un análisis más extenso de las terapias actualizadas contra el cáncer, véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos aprobados por la FDA para oncología en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm> y *The Merck Manual*, decimotercera Ed. 2006.
- En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con agentes antineoplásicos citotóxicos. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en la 13.^a edición del *Merck Index* (2001). Estos agentes incluyen, sin limitación, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, toptotecán, vinblastina, vincristina y vindesina.
- Otros fármacos citotóxicos adecuados para su uso con los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los compuestos reconocidos para usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como los de, por ejemplo, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, sin limitación, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2,2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.
- Otros agentes antineoplásicos citotóxicos adecuados para su uso en combinación con los compuestos descritos en el presente documento también incluyen principios citotóxicos recién descubiertos tales como oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn *et al.*, *J. Clin. Oncology*, 2003, 21(4), 646-651), tositumomab (Bexxar®), trabectedina (Vidal *et al.*, *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3181) y los inhibidores de la proteína del huso de quinesina Eg5 (Wood, *et al. Curr. Opin. Pharmacol.*, 2001, 1.370-377).
- En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con otros inhibidores de la transducción de señales. Algunos ejemplos no limitantes de tales agentes incluyen terapias con anticuerpos tales como trastuzumab (HERCEPTIN®), cetuximab (ERBITUX®), ipilimumab (YERVOY®) y pertuzumab. Los ejemplos de dichos tratamientos también incluyen, sin limitación, inhibidores de quinasa de molécula pequeña tales como imatinib (GLEEVEC®), sunitinib (SUTENT®), sorafenib (NEXAVAR®), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), dasatinib (SPRYCEL®), nilotinib (TASIGNA®), lapatinib (TYKERB®), crizotinib (XALKORI®), ruxolitinib (JAKAFI®), vemurafenib (ZELBORAF®), vandetanib (CAPRELSA®), pazopanib (VOTRIENT®), afatinib, alisertib, amuvatinib, axitinib, bosutinib, brivanib, canertinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dovitinib, foretinib, ganetespib, ibrutinib, iniparib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, saracatinib, saridegib, tandutinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vatalanib, veliparib, vismodegib, volasertib, BMS-540215, BMS777607, JNJ38877605, TKI258, GDC-0941 (Folkes, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2008, 51: 5522), BZE235 y otros.
- En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con inhibidores de la histona desacetilasa. Algunos ejemplos no limitantes de tales agentes incluyen ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), LAQ-824 (Ottmann, *et al. Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3024), LBH-589 (Beck, *et al. Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3025), MS-275 (Ryan, *et al. Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 2452), FR-901228 (Piekarz, *et al. Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3028) y MGCD0103 (documento US 6.897.220).
- En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con otros agentes antineoplásicos tales como inhibidores del proteasoma e inhibidores de mTOR. Estos incluyen, sin limitación, bortezomib y CCI-779 (Wu, *et al.*, *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 3849). Los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con otros agentes antineoplásicos tales como inhibidores de topoisomerasa, incluyendo, pero sin limitación, camptotecina.
- Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de la composición que contiene el compuesto, como parte de un régimen de múltiples dosis. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma monodosis, mezclados junto con el compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte

de un régimen de múltiples dosis, los dos agentes activos pueden suministrarse simultáneamente, de forma secuencial o en un periodo de tiempo de uno a otro, que provocaría la actividad deseada de los agentes.

5 La cantidad tanto del compuesto como del agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma monodosis variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Normalmente, la cantidad de agentes terapéuticos adicionales presente en las composiciones de la presente invención será no mayor de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo. En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de manera sinérgica.

15 USOS DE LOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES DESCRITOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO

La invención presenta composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (I), o un compuesto enumerado en la Tabla 1, y un medio, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en las composiciones descritas en este documento es tal que es eficaz para inhibir o modular de forma detectable la actividad de una proteína quinasa, tal como PI3K o mTOR. Los compuestos descritos en este documento son útiles en el tratamiento como agentes antineoplásicos o para minimizar los efectos perjudiciales de la señalización de PI3K o mTOR.

25 Los compuestos descritos en este documento serían útiles para, pero sin limitación, la prevención o el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos proliferativos en un paciente, mediante la administración al paciente de un compuesto o una composición descrita en el presente documento en una cantidad eficaz. Dichas enfermedades, afecciones o trastornos incluyen cáncer, particularmente cáncer metastásico, aterosclerosis y fibrosis pulmonar.

30 Los compuestos descritos en este documento serían útiles para el tratamiento de neoplasias, incluyendo cáncer y metástasis, incluyendo, pero sin limitación: carcinoma tal como cáncer de vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón (incluyendo cáncer microcítico de pulmón), de esófago, de vesícula biliar, de ovarios, de páncreas, de estómago, de cuello del útero, de tiroides, de próstata y de piel (incluyendo carcinoma escamocelular); tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma linfocítico T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, tricoleucemia y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico (incluyendo leucemia mielógena aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo, de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocarcinoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi).

45 Los compuestos también serían útiles para el tratamiento de afecciones oftálmicas tales como rechazo de injerto de córnea, neovascularización ocular, neovascularización de la retina, incluyendo neovascularización después de lesión o infección, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental y glaucoma neovascular; isquemia retiniana; hemorragia vítrea; enfermedades ulcerantes tales como úlcera gástrica; afecciones patológicas, pero no malignas, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del sistema reproductor femenino, tales como endometriosis. Los compuestos también son útiles para el tratamiento del edema y afecciones de hiperpermeabilidad vascular.

50 Los compuestos descritos en el presente documento también son útiles en el tratamiento de afecciones diabéticas, tales como retinopatía diabética y microangiopatía. Los compuestos descritos en el presente documento también son útiles en la reducción del flujo sanguíneo en un tumor en un sujeto. Los compuestos descritos en el presente documento también son útiles en la reducción de la metástasis de un tumor en un sujeto.

55 Además de ser útiles para el tratamiento en humanos, estos compuestos también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos. Como se usa en el presente documento, los compuestos descritos en el presente documento incluyen los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, se acepta que esta también indica un único compuesto, sal y similares.

65 El método de tratamiento que incluye administrar un compuesto o composición descrita en este documento puede incluir adicionalmente administrar al paciente un agente terapéutico adicional (terapia de combinación) seleccionado de: un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, o un agente antiinflamatorio, donde el agente terapéutico

adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando y el agente terapéutico adicional se administra junto con un compuesto o composición descrita en el presente documento como una forma monodosis o por separado del compuesto o composición como parte de una forma de múltiples dosis. El agente terapéutico adicional puede administrarse al mismo tiempo que un compuesto descrito en el presente documento o en un momento diferente. En este último caso, la administración puede escalonarse en, por ejemplo, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes o 2 meses.

En el presente documento también se describe un método de inhibición del crecimiento de una célula que expresa PI3K o mTOR, que incluye poner en contacto la célula con un compuesto o composición descrito en el presente documento, provocando de ese modo la inhibición del crecimiento de la célula. Algunos ejemplos no limitantes de una célula cuyo crecimiento puede inhibirse incluyen: una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer de pulmón, una célula de carcinoma papilar, una célula de cáncer de próstata, una célula de linfoma, una célula de cáncer de colon, una célula de cáncer pancreático, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de cuello del útero, una célula de cáncer del sistema nervioso central, una célula de sarcoma osteogénico, una célula de carcinoma renal, una célula de carcinoma hepatocelular, una célula de cáncer de vejiga, una célula de carcinoma gástrico, una célula de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, una célula de melanoma o una célula de leucemia.

En el presente documento también se describe un método de inhibición o modulación de la actividad de PI3K o mTOR en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o composición divulgado en el presente documento. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra fuera de un organismo vivo e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La inhibición o modulación de la actividad quinasa, particularmente la actividad PI3K o mTOR, en una muestra biológica es útil para diversos fines conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

En determinadas realizaciones de la presente invención, una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" del compuesto o la composición farmacéuticamente aceptable es esa cantidad eficaz para tratar o atenuar la gravedad de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad del trastorno o la enfermedad. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Un compuesto o composición se puede administrar también con otros uno o más agentes terapéuticos diferentes, usarse como se analiza para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (nuevo estrechamiento de la pared del vaso tras una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan stents u otros dispositivos implantables están en riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos no deseados pueden prevenirse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende lo descrito en las patentes de UU. EE. n.º 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilvinileno y mezclas de los mismos. Opcionalmente, los recubrimientos pueden cubrirse adicionalmente mediante un acabado final adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de la presente invención son otra realización de la presente invención. Los compuestos también pueden recubrirse sobre dispositivos médicos implantables, tales como microesferas o coformularse con un polímero u otra molécula, para proporcionar un "depósito de fármaco" que permite, por tanto, que el fármaco se libere durante un periodo más largo de tiempo que la administración de una solución acuosa del fármaco.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

Para ilustrar la presente invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y simplemente pretenden sugerir un método de práctica de la invención.

En general, los compuestos en la presente invención pueden prepararse por métodos descritos en el presente documento, donde los sustituyentes son como se definen para la fórmula (I), anteriormente, salvo cuando se indique de otro modo. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitantes se presentan para ejemplificar adicionalmente la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas en el presente documento pueden adaptarse fácilmente para preparar otros diversos compuestos divulgados en el presente documento, y se considera que métodos alternativos para la preparación de los compuestos de la presente invención están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de

reacción. Como alternativa, otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como que pueden aplicarse para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

5 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron a partir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, Shanghai Medpep.Co Ltd, Aladdin-Shanghai Jinchun Reagents, Ltd, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Los disolventes comunes se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou Xilong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tainjin YuYu Fine Chemical Ltd.,
10 Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

THF anhidro, dioxano, tolueno y éter se obtuvieron por reflujo del disolvente con sodio. CH₂Cl₂ anhidro y CHCl₃ se obtuvieron por reflujo del disolvente con CaH₂. EtOAc, PE, hexanos, DMA y DMF se trataron con Na₂SO₄ anhidro antes de su uso.

15 Las reacciones expuestas a continuación se hicieron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (excepto que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron normalmente con un tapón de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó por calor.

20 Se llevó a cabo cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice. El gel de sílice (malla 300-400) se adquirió en Qingdao Ocean Chemical Factory. Se registraron los espectros de RMN ¹H con un espectrómetro Bruker 400 MHz o un espectrómetro Bruker 600 MHz a temperatura ambiente. Se obtuvieron los espectros de RMN ¹H como soluciones de CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD o acetona-*d*₆ (notificadas en ppm), usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,26 ppm) como patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en hercios (Hz).

30 Los datos de espectros de masas de baja resolución (EM) se determinaron generalmente en un dispositivo de HPLC-EM de cuadrupolo Agilent 6120 (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 micrómetros, durante 6 minutos, caudal de 0,6 ml/min, (ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN) del 5 % al 95 % en (ácido fórmico al 0,1 % en H₂O)) con detección UV a 210 nm/254 nm y modo de ionización por electronebulización (IEN).

35 Las purzas de los compuestos se evaluaron por un dispositivo Agilent 1260 Pre-HPLC o Calesep Pump 250 Pre-HPLC (Columna NOVASEP 50/80 mm DAC) con detección UV a 210 nm/254 nm.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva:

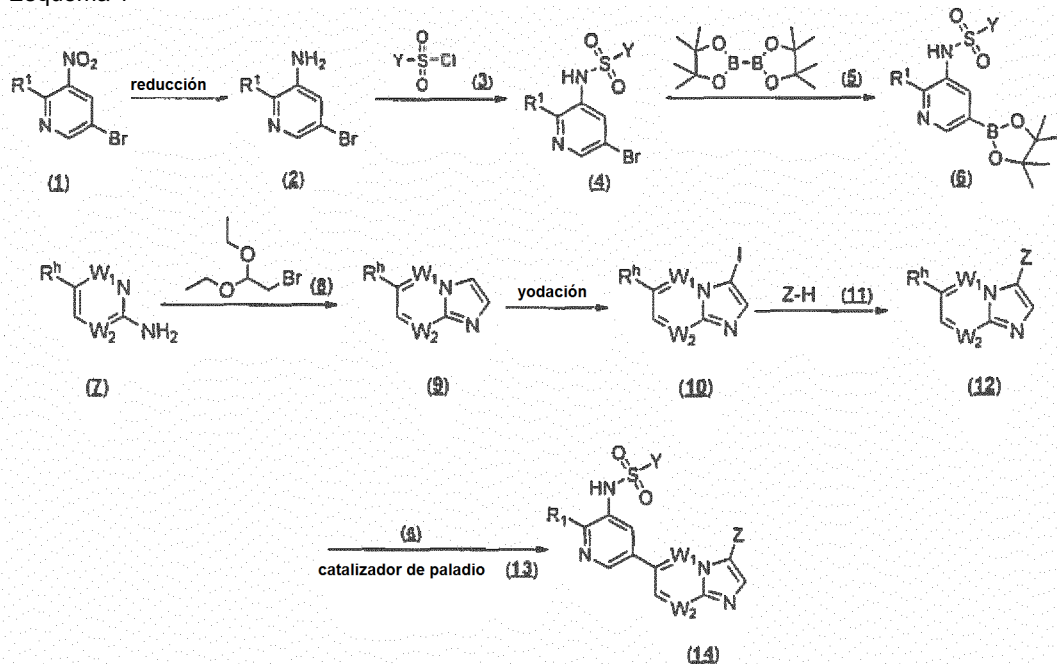
40 ATP adenosín trifosfato
AcOH, HOAc, CH₃COOH ácido acético
AIBN azodiisobutironitrilo
BBr₃ tribromuro de boro
Bu₄NF fluoruro de tetrabutilamonio
BINAP 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
45 BOC, Boc butiloxycarbonilo
BSA albúmina de suero bovino
n-BuOH alcohol butílico
n-BuLi *n*-butil litio
CDCl₃ cloroformo deuterado
50 CCl₄ tetracloruro de carbono
CHCl₃ cloroformo
CH₂Cl₂, DCM cloruro de metileno
CH₃SO₂Cl, MsCl cloruro de 4-tolueno sulfonilo
Cs₂CO₃ carbonato de cesio
55 CH₃CN, MeCN acetonitrilo
CH₃SO₂Cl, MsCl cloruro de metanosulfonilo
Cs₂CO₃ carbonato de cesio
CuI yoduro de cobre
DCC N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
60 DAST trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD azodicarboxilato de dimetilo
DIAD azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL hidruro de diisobutilaluminio
70 DIEA, DIPEA, *i*-Pr₂NEt diisopropiletilamina
DMAP 4-dimetilaminopiridina

	DME dimetoxietano
	DMF dimetilformamida
	DMSO dimetilsulfóxido
	DPPA difenilfosforil azida
5	EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	EtOAc, EA acetato de etilo
	EtOH etanol
	Et ₂ O éter dietílico
10	Et ₃ N, TEA trietilamina
	FBS suero fetal bovino
	g gramo
	h hora
	HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
15	HBr ácido bromhídrico
	HBTU hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	H ₂ O ₂ peróxido de hidrógeno
	HOAc, AcOH ácido acético
	HOBT hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
20	<i>i</i> -Pr ₂ NH diisopropilamina
	K ₂ CO ₃ carbonato potásico
	KOAc, CH ₃ COOK Acetato de potasio
	LiHMDS bis(trimetilsilil)amida de litio
	LDA diisopropilamida de litio
25	MCPBA ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	MeI yoduro de metilo
	MeOH, CH ₃ OH metanol
	2-MeTHF 2-metil tetrahidrofurano
	MgSO ₄ sulfato de magnesio
30	MsCl cloruro de metanosulfonilo
	ml, ml mililitro
	N ₂ nitrógeno
	NaBH ₄ borohidruro sódico
	NaBH ₃ CN cianoborohidruro sódico
35	NaClO ₂ clorito sódico
	NaH hidruro sódico
	Na ₂ CO ₃ carbonato sódico
	NaHCO ₃ bicarbonato sódico
	NaH ₂ PO ₄ bifosfato sódico
40	NaO(<i>t</i> -Bu) <i>terc</i> -butóxido sódico
	Na ₂ SO ₄ sulfato sódico
	NBS <i>N</i> -Bromosuccinimida
	NIS <i>N</i> -Yodosuccinimida
	NH ₃ amoníaco
45	NH ₄ Cl cloruro de amonio
	NMP <i>N</i> -metilpirrolidinona
	PBS solución salina tamponada con fosfato
	P(<i>t</i> -Bu) ₃ tri(<i>terc</i> -butil)fosfina
	Pd/C paladio sobre carbono
50	Pd ₂ (dba) ₃ bis(dibencilidenacetona) paladio
	Pd(dppf)Cl ₂ dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio
	Pd(dppf)Cl ₂ CH ₂ Cl ₂ aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
	Pd(PPh ₃) ₄ tetraquis trifenilfosfina paladio
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
55	PE éter de petróleo (60-90 °C)
	POCl ₃ oxiclорuro de fósforo
	PCl ₅ cloruro de fósforo (V)
	PyBop hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
	Pre-HPLC cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento
60	TA, temperatura ambiente, t.a. temperatura ambiente
	Tr tiempo de retención
	TBAB bromuro de tetrabutilamonio
	TBAF fluoruro de tetrabutil amonio
	TBAHSO ₄ hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio
65	TBTU tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TFA ácido trifluoroacético
	TEAC carbonato de bis(<i>tetra</i> -etilamonio)

THF tetrahidrofurano
 µl microlitro
 X-Phos sal de 5-bromo-4-cloro-3-indolilfosfato p-toluidina

- 5 Los procedimientos de síntesis representativos para la preparación de los compuestos de la divulgación se explican a continuación en los siguientes esquemas. A menos que se indique lo contrario, R¹, W₁, W₂, Y y Z portan las definiciones expuestas anteriormente en conexión con la fórmula (I). R^h es Cl, Br o I.

Esquema 1



10

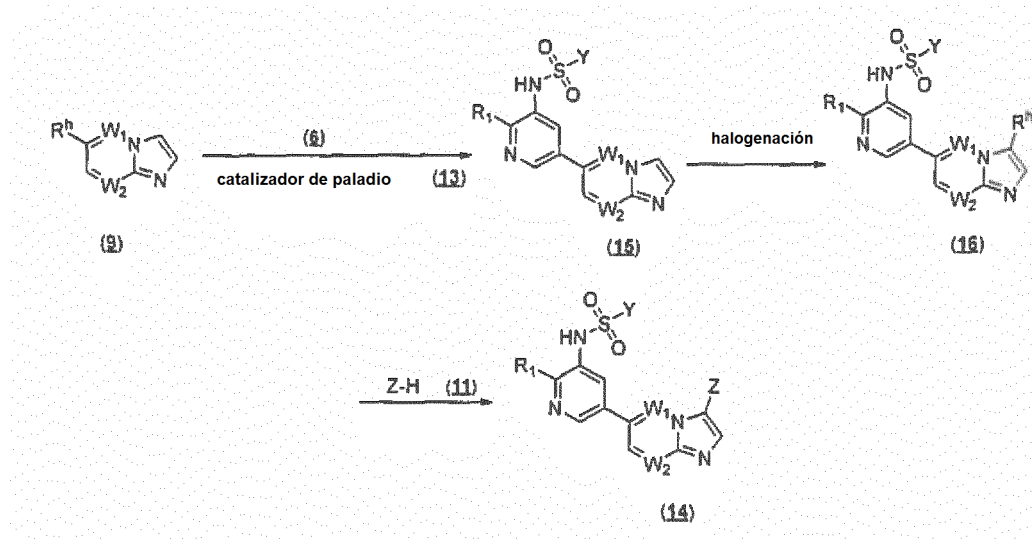
Algunos compuestos con estructuras como se define en la Fórmula (I) se pueden preparar mediante un método general como se ilustra en el Esquema 1. El derivado de nitropiridina (1) se convierte en aminopiridina (2) en condiciones reductoras tales como hidrogenación en presencia de catalizador Pd/C o polvo de Fe en condiciones ácidas acuosas. La aminopiridina (2) se acopla entonces con el cloruro de sulfonilo (3) para dar la sulfonamida (4) en presencia de una base tal como Na₂CO₃, Et₃N o piridina en un disolvente aprótico (por ejemplo, CH₂Cl₂, CHCl₃, etc.), o en piridina con una cantidad catalítica de DMAP, o en condiciones de Schotten-Baumann. El acoplamiento subsiguiente de la sulfonamida (4) con el bis(pinacolato)diboro (5) en presencia de un catalizador de Pd apropiado conduce al éster borónico (6).

20

La síntesis del núcleo heteroaromático (12) que tiene un grupo bromo se muestra en el Esquema 1. El compuesto heteroarilo de bromo (7) se condensa en primer lugar con el acetal (8) para formar el compuesto heteroaromático bicíclico (9) en un disolvente alcohólico, tal como MeOH o EtOH. La yodación subsiguiente de (9) con N-yodosuccinimida a temperatura ambiente proporciona el compuesto de yodo (10). El compuesto (10) se acopla entonces con acetileno, cianuro o azida Z (11) para dar el compuesto heteroaromático (12) o bien en condiciones básicas o bien en presencia de un catalizador de Pd. Los inhibidores de quinasa deseados que tienen la fórmula (14) se obtienen mediante el acoplamiento del compuesto heteroaromático de bromo (12) con el éster borónico (6) en presencia de un catalizador de Pd apropiado.

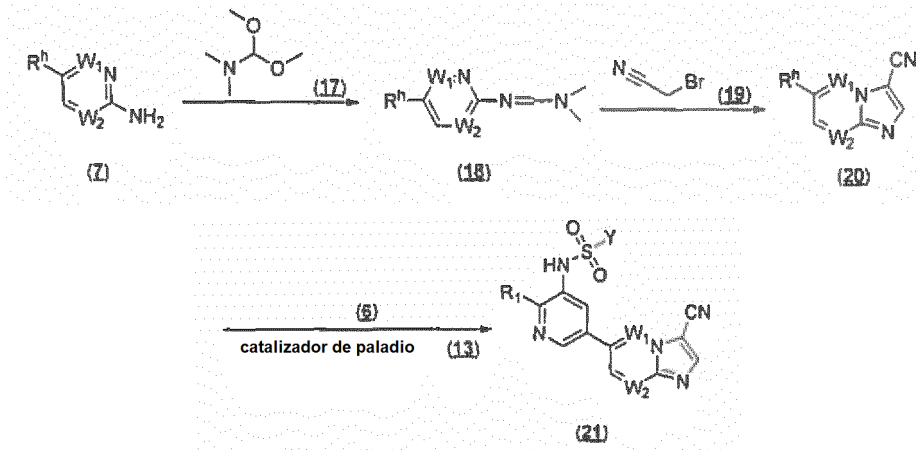
30

Esquema 2



5 Como alternativa, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar mediante el método según se describe en el Esquema 2. El compuesto de bromo (9) se acopla en primer lugar con el éster borónico (6) para dar el compuesto biarilo (15) usando un complejo de Pd apropiado como catalizador. El compuesto biarilo (15) se trata entonces con un agente de halogenación (tal como NIS) para proporcionar el compuesto (16). El acoplamiento del compuesto (16) con el compuesto (11) (es decir, derivados de acetileno, cianuro o azida) o bien en condiciones básicas o bien en presencia de un catalizador de Pd da los inhibidores de quinasa deseados (14).

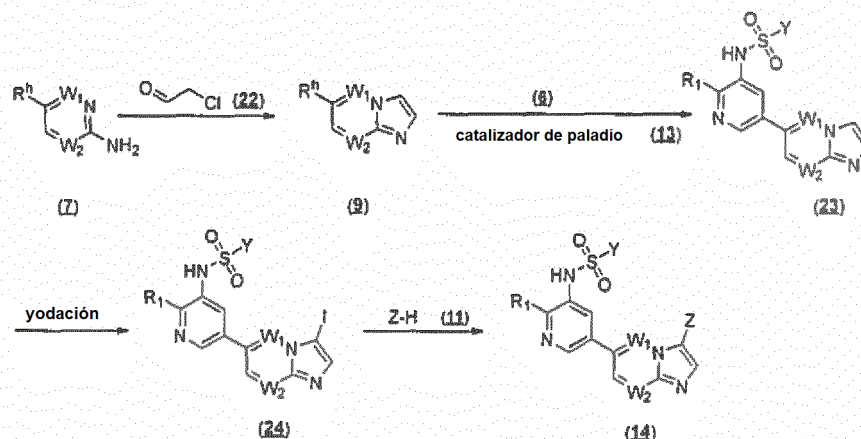
Esquema 3



15 El esquema 3 muestra otro método para preparar los inhibidores de quinasa divulgados en el presente documento. Por lo tanto, el compuesto heteroarilo sustituido (7) que tiene un grupo bromo puede reaccionar con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (17) a una temperatura elevada para proporcionar el intermedio de enamina (18), que se cicla adicionalmente con los haluros de alquilo (19) conduciendo al nitrilo (20). El acoplamiento del nitrilo (20) con el éster borónico (6) en presencia de un catalizador de Pd apropiado proporciona los inhibidores de quinasa deseados (21).

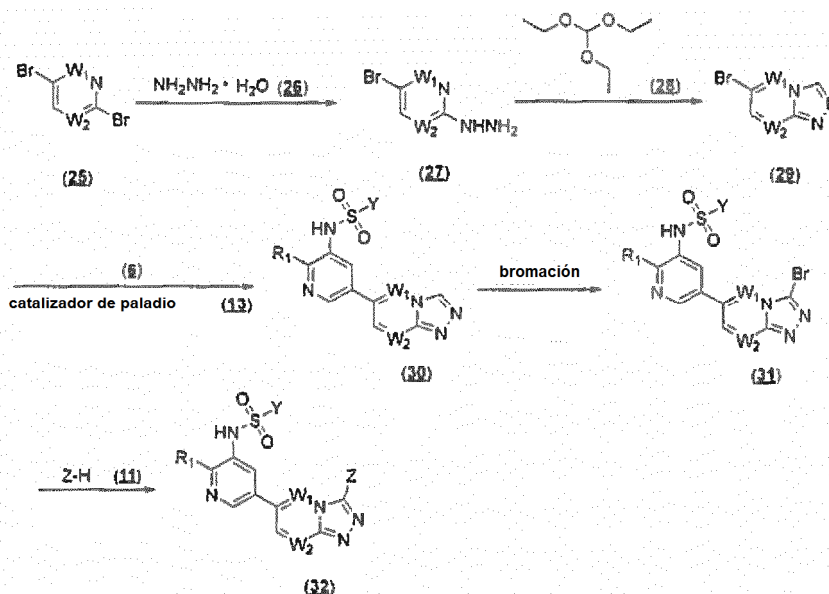
25

Esquema 4



- los compuestos divulgados en el presente documento también pueden prepararse usando la ruta de síntesis como se muestra en el Esquema 4. Por lo tanto, el compuesto heteroarilo sustituido con bromo (7) se cicla en primer lugar con el 2-cloroacetaldehído (22) a una temperatura elevada para dar el compuesto (9). El acoplamiento del compuesto (9) con el éster borónico (6) en presencia de un catalizador de Pd apropiado proporciona el compuesto (23). La yodación del compuesto (23) con N-yodosuccinimida proporciona el compuesto (24). El acoplamiento del compuesto (24) con el compuesto (11) (es decir, derivados de acetileno, cianuro o azida) o bien en condiciones básicas o bien en presencia de un catalizador de Pd da los inhibidores de quinasa deseados (14).

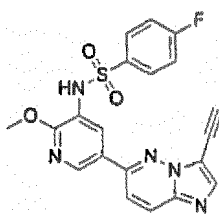
Esquema 5



- Algunos compuestos con estructuras como se define en la Fórmula (I) también pueden prepararse mediante un método general como se ilustra en el Esquema 5 anteriormente. El compuesto (25) se trata en primer lugar con el hidrato de hidrazina (26) a una temperatura elevada para proporcionar el compuesto (27), que se cicla subsiguientemente con el dietoximatoxietano (28) conduciendo a un heteroaromático bicíclico (29). El acoplamiento del compuesto (29) con el éster borónico (6) en presencia de un catalizador de Pd apropiado da el compuesto (30). La bromación del compuesto (30) con N-bromosuccinimida proporciona el compuesto (31). El acoplamiento del compuesto (31) con el compuesto (11) (es decir, derivados de acetileno, cianuro o azida) o bien en condiciones básicas o bien en presencia de un catalizador de Pd da los inhibidores de quinasa deseados (32).

Ejemplos

- 25 Ejemplo de referencia 1 N-(5-(3-etinilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



Etapa 1) 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina

- 5 A una solución de 6-bromopiridazin-3-amina (3,48 g, 20 mmol) en EtOH/H₂O (5/1, 180 ml) se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,8 g, 60 mmol), seguido de ácido p-toluenosulfónico (20,6 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas y entonces se concentró al vacío. El sólido resultante se lavó con H₂O (4 ml), se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío durante una noche a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (3,9 g, 100 %).
- 10 EM (IEN, ion pos.) m/z: 198,1 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

Etapa 2) 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina

- 15 A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina (1,98 g, 10,0 mmol) en metanol (50 ml) a -10 °C se añadió N-yodosuccinimida (2,47 g, 11,0 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a -10°C durante 30 minutos y entonces se dejó calentar a ta. La reacción continuó agitándose a ta durante 18 horas, y entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de DCM y se lavó con 50 ml de solución acuosa de Na₂CO₃. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (2,0 g, 61 %).
- 20 EM (IEN, ion pos.) m/z: 323,9 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H).

Etapa 3) 6-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina

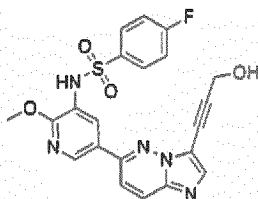
- 25 A una suspensión de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (1,30 g, 4,0 mmol), etiniltrimetilsilano (0,39 g, 4,0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,28 g, 0,4 mmol) y CuI (0,076 g, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se añadió DIPEA (2,6 g, 20,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 6 horas y entonces se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (385 mg, 33 %).
- 30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 294,0 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 0,32 (s, 9H).

Etapa 4) 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(3-((trimetilsilil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridina-3-il)bencenosulfonamida

- 35 A una suspensión de 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (472,9 mg, 1,17 mmol), 6-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina (309,0 mg, 1,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (85,7 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (556,5 mg, 5,25 mmol) en agua (6 ml). La mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 1 hora, después se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (260 mg, 50 %).
- 40 EM (IEN, ion pos.) m/z: 496,0 [M+H]⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,9 Hz, 5,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 0,33 (s, 9H).
- 45

Etapa 5) N-(5-(3-etnilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

- 50 A una solución de 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(3-((trimetilsilil)etnil)imidazo [1,2-b]piridazin-6-il)piridina-3-il)bencenosulfonamida (180,0 mg, 0,36 mmol) en THF (15 ml) se añadió 0,73 ml de TBAF (0,73 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (74,5 mg, 48 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 424,1 [M+H]⁺;
- 55 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,68 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,9Hz, 5,2 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 8,8Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 3,77 (s, 3H);
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ 149,2, 142,0, 138,9, 138,5, 136,4, 130,0, 129,9, 129,1, 126,4, 124,4, 121,2, 117,1, 116,5, 116,3, 111,8, 90,1, 70,1, 53,9.

Ejemplo de referencia 2 4-fluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-bencenosulfonamida

5

Etapa 1) 3-(6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)prop-2-in-1-ol

A una suspensión de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (1,48 g, 4,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (322 mg, 0,46 mmol), CuI (87 mg, 0,46 mmol) y trietilamina (2,33 g, 23 mmol) en DMF (65 ml) se añadió prop-2-in-1-ol (235 mg, 4,2 mmol). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con salmuera (150 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y entonces se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (580 mg, 50 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 252,1 [M+H]⁺.

15

Etapa 2) 4-fluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-bencenosulfonamida

A una suspensión de 3-(6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)prop-2-in-1-ol (500 mg, 2 mmol), 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-bencenosulfonamida (900 mg, 2,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (164 mg, 0,2 mmol) en DME (40 ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (530 mg, 5 mmol) en H₂O (4 ml). La mezcla se agitó a 70 °C en atmósfera de N₂ durante 4 horas, entonces se enfrió a ta, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, 12 %).

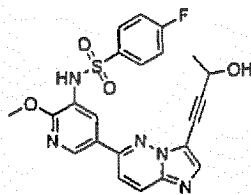
20

EM (IEN, ion pos.) m/z: 454,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,74 (s, 3H), 4,49 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,55 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,87-7,92 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H).

25

30

Ejemplo de referencia 3 4-fluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-but-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-bencenosulfonamida

35

Etapa 1) 4-(6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)but-3-in-2-ol

A una suspensión de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (520 mg, 1,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (112 mg, 0,16 mmol), CuI (30 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (1,04 g, 4,0 mmol) en DMF (24 ml) se añadió but-3-in-2-ol (112 mg, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 2 horas y entonces se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (PE/DCM (v/v) = 1/50) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (210 mg, 50 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 266,0 [M+H]⁺.

40

Etapa 2) 4-fluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-but-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-bencenosulfonamida

A una suspensión de 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-bencenosulfonamida (354 mg, 0,87 mmol), 4-(6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)but-3-in-2-ol (210 mg, 0,79 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (58 mg, 0,08 mmol) en DMF (21 ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (210 mg, 1,97 mmol) en agua (4 ml). La mezcla se agitó a 70 °C en atmósfera de N₂ durante 4 horas, entonces se enfrió a ta, se inactivó con H₂O (100 ml), y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (149 mg, 40 %).

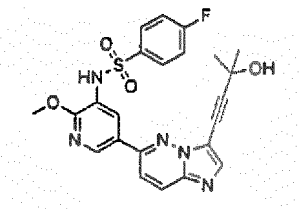
45

50

EM (IEN, ion pos.) m/z: 468,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,17 (s, 1H), 8,70-8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,40-8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28-8,26 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93-7,86 (m, 3H), 7,43-7,39 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,67-5,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,51-1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

5 **Ejemplo de referencia 4 4-fluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida**



10 Etapa 1) 4-(6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol

A una suspensión de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (1,0 g, 3,0 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,2 g, 0,3 mmol), CuI (0,1 g, 0,6 mmol) y trietilamina (1 ml, 6 mmol) en DMF (15 ml) se añadió 2-metilbut-3-in-2-ol (0,25 g, 3 mmol). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 5 horas, entonces se inactivó con H₂O (40 ml), y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,5 g, 58 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 280,0 [M+H]⁺.

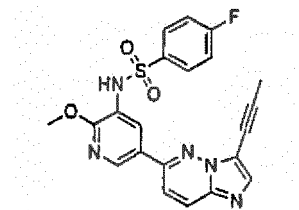
20 Etapa 2) 4-fluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

A una suspensión de 4-(6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (0,36 g, 1,3 mmol), 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (0,52 g, 1,3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (0,1 g, 0,13 mmol) en DME (20 ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (0,28 g, 2,6 mmol) en H₂O (1,4 ml). La mezcla se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante una noche y entonces se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,4 g, 64 %).

30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 482,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,15 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,58 (s, 6H).

35 **Ejemplo de referencia 5 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(3-(prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida**



40 Etapa 1) 6-bromo-3-(prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina

A una suspensión de 6-bromo-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (747 mg, 2,31 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (161,5 mg, 0,23 mmol), CuI (44 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (1,49 g, 11,55 mmol) en DMF (35 ml) se añadió propino (aprox. 3 % en Heptano) (20 ml, 4,44 mmol). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 2 horas, entonces se inactivó con H₂O (100 ml), y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM puro) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (400 mg, 73,6 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 236,0 [M+H]⁺.

50 Etapa 2) 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(3-(prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il) bencenosulfonamida

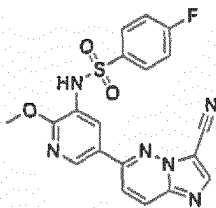
A una suspensión de 6-bromo-3-(prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (400 mg, 1,70 mmol) en DMF (30 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (125 mg, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 0,5 horas. Una

solución de 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (760 mg, 1,86 mmol) en DMF (15 ml) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la adición de una solución de Na₂CO₃ (450 mg, 4,25 mmol) en H₂O (11 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C en atmósfera de N₂ durante 4 horas, entonces se enfrió a ta, se inactivó con H₂O (100 ml), y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 200/1) para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo. El sólido se lavó con H₂O (10 ml), seguido de EtOH (5 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (262 mg, 35,3 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 438,1 [M+H]⁺;

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,18 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 3H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 6 N-(5-(3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



15

Etapa 1) N'-(6-bromopiridazin-3-il)-N,N-dimetilformimidamida

Una mezcla de 6-bromopiridazin-3-amina (1,74 g, 10 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1,3 g, 11 mmol) se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y solidificó después de un periodo de reposo. El sólido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (1,85 g, 100 %).

20

Etapa 2) 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo

25

A una solución de N'-(6-bromopiridazin-3-il)-N,N-dimetilformimidamida (1,23 g, 5,41 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió bromoacetnitrilo (1,13 ml, 16,25 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche y entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (15 ml) y DIPEA (6,0 ml, 35,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,9 g, 75 %).

30

EM (IEN, ion pos.) m/z: 222,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

35

Etapa 3) N-(5-(3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

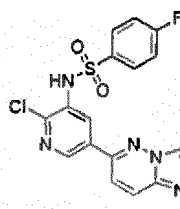
A una mezcla de 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (612 mg, 1,5 mmol), 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo (222 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (81,6 mg, 0,1 mmol) y Na₂CO₃ (424 mg, 4,0 mmol) se añadieron 1,4-dioxano (25 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 5 horas, después se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (400 mg, 94 %).

40

EM (IEN, ion pos.) m/z: 425,0 [M+H]⁺;

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,80 (s, 3H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,89-7,97 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7 N-(2-cloro-5-(3-etinilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



50

Etapa 1) N-(2-cloro-5-(3-((trimetilsilil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

A una mezcla de ácido (6-cloro-5-(4-fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)borónico (521,0 mg, 1,58 mmol), 6-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina (370,0 mg, 1,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (71 mg, 0,087 mmol) y Na₂CO₃ (433 mg, 4,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió agua (4 ml). La mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 1 hora, entonces se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (110 mg, 11,5 %).

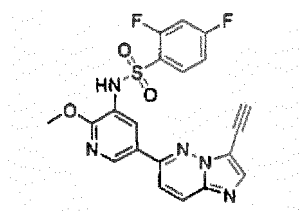
EM (IEN, ion pos.) m/z: 500,0 [M+H]⁺.

Etapa 2) N-(2-cloro-5-(3-etnilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

A una solución de N-(2-cloro-5-(3-((trimetilsilil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (250,0 mg, 0,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió 1 ml de TBAF (1 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 hora, entonces se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (80 mg, 37,6 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 428,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,11 (s, 1H), 7,42-7,48 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,87-7,91 (m, 2H), 8,00-8,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,35-8,42 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8 N-(5-(3-etnilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamidaEtapa 1) 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(3-((trimetilsilil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

A una mezcla de 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (349,0 mg, 0,82 mmol), 6-bromo-3-((trimetilsilil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazina (200,0 mg, 0,64 mmol), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (55,6 mg, 0,064 mmol) y Na₂CO₃ (338,8 mg, 3,196 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) se añadió agua (3 ml). La mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 1 hora, entonces se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 46 %).

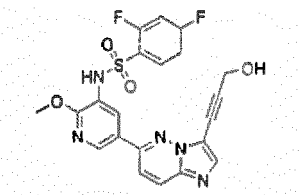
EM (IEN, ion pos.) m/z: 514,0 [M+H]⁺.

Etapa 2) N-(5-(3-etnilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

A una solución de 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(3-((trimetilsilil)etnil)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (230,0 mg, 0,45 mmol) en THF (20 ml) se añadió 0,9 ml de TBAF (0,9 mmol, 1,0 M en THF). La solución se agitó a ta durante 30 minutos, entonces se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 51 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 442,1 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,73 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 7,20-7,24 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,56-7,60 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78-7,84 (c, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94-7,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,28-8,30 (m, 2H), 8,73-8,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

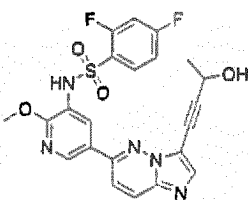
Ejemplo de referencia 9 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-1-prop-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

A una suspensión de 3-(6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)prop-2-in-1-ol (1,69 g, 6,72 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ CH₂Cl₂

(549 mg, 0,672 mmol) en DME (70 ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (1,78 g, 16,8 mmol) en agua (20 ml), seguido de la adición de una solución de 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)benceno sulfonamida (3,15 g, 7,39 mmol) en DME (100 ml). La mezcla resultante se agitó a 75 °C en atmósfera de N₂ durante 4 horas, entonces se enfrió a ta, se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 4).

- 5 Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, 42 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 472,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,43 (s, 1H), 8,74-8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30-8,27 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,92-7,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,53-5,51 (m, 1H), 4,50-4,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).
- 10

Ejemplo de referencia 10 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-but-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida



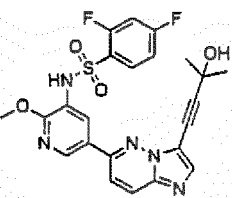
15

A una suspensión de 4-(6-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)but-3-in-2-ol (400 mg, 1,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (123 mg, 0,15 mmol) y 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-il)bencenosulfonamida (705 mg, 1,65 mmol) en DME (41 ml) se añadió una solución de Na₂CO₃ (398 mg, 3,76 mmol) en agua (6 ml). La mezcla se agitó a 75 °C en atmósfera de N₂ durante 3,5 horas, entonces se enfrió a ta, se inactivó con H₂O (200 ml), y se extrajo con EtOAc (200 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (300 mg, 41 %).

- 20 EM (IEN, ion pos.) m/z: 486,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,41 (s, 1H), 8,75-8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28-8,26 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,82-7,68 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 5,65-5,64 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,50-1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
- 25

Ejemplo de referencia 11 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

30



Etapa 1) 2,4-difluoro-N-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il) bencenosulfonamida

35

A una mezcla de 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (2,13 g, 5,0 mmol), 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina (1 g, 0,79 mmol), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (408 mg, 0,5 mmol) y Na₂CO₃ (1,32 g, 12,5 mmol) se añadieron DME (120 ml) y agua (30 ml). La mezcla se agitó a 70 °C en atmósfera de N₂ durante 4 horas, entonces se enfrió a ta, se inactivó con H₂O (500 ml), y después se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 200/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (1,28 g, 61,4 %).

40

EM (IEN, ion pos.) m/z: 418,0 [M+H]⁺.

Etapa 2) N-(5-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

45

A una solución de 2,4-difluoro-N-(5-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida (1,28 g, 3,07 mmol) en DMF (30 ml) se añadió NBS (545,8 mg, 3,07 mmol) en porciones. La reacción se agitó a -20 °C durante 12 horas y entonces se inactivó con H₂O (100 ml). La mezcla continuó agitándose durante una noche y entonces se filtró. El sólido se recogió y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (320 mg, 21 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 496,1 [M+H]⁺.

50

Etapa 3) 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

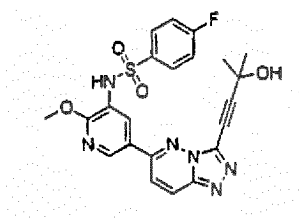
5 A una suspensión de N-(5-(3-bromoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida (100 mg, 0,21 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol), CuI (4 mg, 0,02 mmol) y DIPEA (67 mg, 0,52 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2-metilbut-3-in-2-ol (53 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 6 horas y entonces se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (36 mg, 35 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 500,5 [M+H]⁺;

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59-8,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46-8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,18 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 1,57 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 12 4-fluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

15

Etapa 1) 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ol

20 Una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (4,5 g, 30,4 mmol), clorhidrato de hidrazinacarboxamida (6,7 g, 60,8 mmol) y tres gotas de HCl conc. en EtOH (30 ml) se cerró herméticamente en un vial de microondas y se calentó en un microondas a 120 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se lavó con H₂O (15 ml) y Et₂O (20 ml), entonces se filtró, y la torta de filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g, 32 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 171,0 [M+H]⁺;

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,8 Hz, 1H).

Etapa 2) 3,6-dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina

30 Una mezcla de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-ol (1,8 g, 10,6 mmol) y PCl₅ (0,4 g, 2 mmol) en POCl₃ (20 ml) se agitó a 120 °C durante 12 horas y se concentró al vacío. El residuo se inactivó con agua helada (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,5 g, 20 %).

35 EM (IEN, ion pos.) m/z: 189,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 9,7 Hz, 1H).

Etapa 3) N-(5-(3-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

40 A una suspensión de 3,6-dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (0,5 g, 1,8 mmol), 4-fluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (0,8 g, 2,2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (0,15 g, 0,18 mmol) en DME (20 ml) se añadió una solución de Cs₂CO₃ (1,2 g, 3,6 mmol) en H₂O (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C en atmósfera de N₂ durante 12 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,5 g, 64 %).

45 EM (IEN, ion pos.) m/z: 435,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,20 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 3,79 (s, 3H).

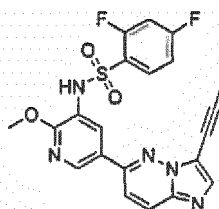
Etapa 4) 4-fluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

55 Una mezcla de N-(5-(3-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,4 g, 0,96 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (0,16 g, 0,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,04 g, 0,04 mmol), CuI (0,04 g, 0,16 mmol), *i*-Pr₂NH (0,29 g, 2,88 mmol) y X-Phos (0,09 g, 0,16 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 36 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,3 g, 68 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 483,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,20 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 13 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(3-(prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida



Etapa 1) 6-cloro-3-(prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina

A una suspensión de 6-cloro-3-yodoimidazo[1,2-b]piridazina (3 g, 10,7 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (750 mg, 1,07 mmol), CuI (200 mg, 1,07 mmol), y diisopropiletilamina (7,5 ml, 53,5 mmol) en 107 ml de DMF se añadió propino (aprox. 3 % en Heptano, 60 ml, 21,4 mmol). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 4 horas, entonces se añadió H₂O (300 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM puro) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (560 mg, 27 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 192,3 [M+H]⁺.

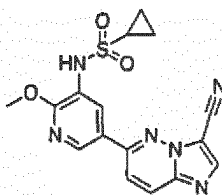
Etapa 2) 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(3-(prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

A una suspensión de 6-cloro-3-(prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-b]piridazina (560 mg, 2,9 mmol), 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida (1,5 g, 3,5 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (237 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (30 ml/6 ml) se añadió Na₂CO₃ (774 mg, 7,3 mmol). La mezcla resultante se purgó con N₂ tres veces y se agitó a 90 °C sellada en atmósfera de N₂ durante 5 horas, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH(v/v) = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (700 mg, 53 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 455,9 [M+H]⁺; Pureza: 97,6 %;

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,46 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 14 N-(5-(3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il) ciclopropanosulfonamida



Etapa 1) 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina

A un disolvente enfriado de MeOH (50,0 ml) se añadió Na (2,90 g, 126,4 mmol) en porciones, entonces la mezcla se calentó a ta y se agitó hasta que se hubo disuelto todo el Na, entonces la solución se añadió a una suspensión de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (10,0 g, 42,12 mmol, Shanghai long sheng hua gong, China) en MeOH (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, entonces se calentó a ta y se agitó adicionalmente durante 16 horas, entonces se concentró hasta 80 ml y se inactivó con agua (100 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua (50 ml x 2) y se secó bajo luz infrarroja para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (9,62 g, 98 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 233,0 [M+H]⁺.

Etapa 2) 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina

A una suspensión de 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (9,62 g, 41,3 mmol) en etanol (100 ml) y agua (10 ml) se añadió polvo de hierro (9,25 g, 165,2 mmol, Tianjin guangfukeji) y NH₄Cl (8,83 g, 165,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó adicionalmente durante 15 horas, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 250 ml de EtOAc y la solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), agua (100 ml x 2) y salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío para dar el

compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8,16 g, 97 %).
EM (IEN, ion pos.) m/z: 202,8 [M+H]⁺.

Etapa 3) N-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida

5 A una suspensión de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (200 mg, 0,99 mmol) en piridina (10 ml) se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (346 mg, 2,46 mmol) lentamente. La reacción se agitó a ta durante 18 horas, entonces se calentó a 60 °C y se agitó durante 5 horas. La mezcla se enfrió a ta, entonces se acidificó a pH = 2 con HCl 1 M (ac.), y la mezcla resultante se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc(v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (191 mg, 63 %).

10 EM (IEN, ion pos.) m/z: 306,9 [M+H]⁺;
15 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (d, J = 2,22 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,22 Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,56-2,47 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 2H), 1,04-0,97 (m, 2H).

Etapa 4) N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) ciclopropanosulfonamida

20 Una solución de N-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida (50 mg, 0,163 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (166 mg, 0,652 mmol, Beijing datianfengtuo) y KOAc (64 mg, 0,652 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se cargó con N₂ 3 veces, entonces se añadió Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (27 mg, 0,0326 mmol, matthey). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó adicionalmente durante 2,5 horas, entonces se enfrió a ta, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (20 ml). La mezcla resultante se filtró a través de una capa de CELITE®. El filtrado se lavó con agua (15 ml x 3) y salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 5/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 86 %).

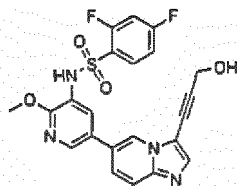
25 EM (IEN, ion pos.) m/z: 355,1 [M+H]⁺;
30 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 6,64 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,60-2,40 (m, 1H), 1,33 (s, 12H), 1,22-1,15 (m, 2H), 0,99-0,93 (m, 2H).

Etapa 5) N-(5-(3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il) ciclopropanosulfonamida

35 A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo (50 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)ciclopropanosulfonamida (88 mg, 0,25 mmol), Na₂CO₃ (48 mg, 0,46 mmol), H₂O (2 ml) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (37 mg, 0,046 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó adicionalmente durante 1 hora, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 200/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (60 mg, 72 %).

40 EM (IEN, ion pos.) m/z: 371,0 [M+H]⁺;
45 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 1,36-1,25 (s, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 15 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida



Etapa 1) 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina

50 A una solución de 5-bromopiridin-2-amina (10,0 g, 57,7 mmol) en EtOH/H₂O (100 ml/20 ml) se añadió 2-cloroacetaldehído (10,5 g, 86,7 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó adicionalmente durante 15 horas, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. La solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml) se añadió al residuo. La mezcla resultante se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (11,3 g, 100 %).

55 EM (IEN, ion pos.) m/z: 197,1 [M+H]⁺.

Etapa 2) 2,4-difluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il) bencenosulfonamida

60 Una mezcla de 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

(23,8 g, 55,2 mmol), 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina (10,0 g, 50,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (4,15 g, 5,1 mmol) y Na₂CO₃ (13,2 g, 127,5 mmol) en DME (250 ml) y agua (50 ml) se desgasificó y se cargó con N₂ 3 veces. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 6 horas, entonces se enfrió a ta, se filtró a través de una capa de CELITE®, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc puro) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15,1 g, 70,4 %).
EM (IEN, ion pos.) m/z: 417,0 [M+H]⁺.

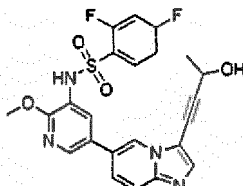
Etapa 3) 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il) bencenosulfonamida

10 A una solución de 2,4-difluoro-N-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida (12,7 g, 30,5 mmol) en DMF (130 ml) se añadió NIS (17,2 g, 30,5 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a 45 °C durante 6 horas, entonces se añadió H₂O (150 ml) y se agitó a ta adicionalmente durante 1 hora. Se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc (20 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15,4 g, 90 %).
EM (IEN, ion pos.) m/z: 543,0 [M+H]⁺.

15 Etapa 4) 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

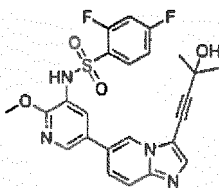
20 A una suspensión de 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridina-3-il)bencenosulfonamida (15,0 g, 27,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,0 g, 2,9 mmol), CuI (0,55 g, 2,8 mmol) y Et₃N (14,0 g, 137,5 mmol) en 70 ml de DMF se añadió prop-2-in-1-ol (5,6 g, 99,6 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C en atmósfera de N₂ durante 6 horas, entonces se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. se añadió H₂O (100 ml) al residuo y la mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el producto en bruto, entonces el producto en bruto se lavó con EtOAc/MeOH (20 ml/10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,7 g, 50,4 %).
EM (IEN, ion pos.) m/z: 471,0 [M+H]⁺;
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,83-7,71 (m, 1H), 7,87-7,50 (m, 3H), 7,68-7,50 (m, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H).

30 **Ejemplo de referencia 16 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxibut-1-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida**



35 A una suspensión de 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridina-3-il)bencenosulfonamida (1,5 g, 2,7 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,2 g, 0,3 mmol), CuI (0,06 g, 0,3 mmol) y Et₃N (1,4 g, 13,5 mmol) en 7 ml de DMF se añadió but-3-in-2-ol (0,7 g, 9,9 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C en atmósfera de N₂ durante 6 horas, entonces se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,5 g, 40,1 %).
EM (IEN, ion pos.) m/z: 485,1 [M+H]⁺;
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 14,4, 8,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,97 (dt, *J* = 15,8, 8,2 Hz, 2H), 4,93 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

45 **Ejemplo de referencia 17 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxibut-1-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida**

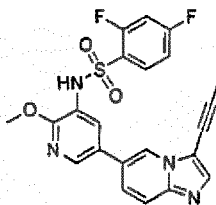


50 A una suspensión de 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridina-3-il)bencenosulfonamida (1,5 g, 2,7 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,2 g, 0,3 mmol), CuI (0,06 g, 0,3 mmol) y Et₃N (1,4 g, 13,5 mmol) en 7 ml de DMF

se añadió 2-metilbut-3-in-2-ol (0,8 g, 9,9 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C en atmósfera de N₂ durante 6 horas, entonces se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,6 g, 40 %).

5 EM (IEN, ion pos.) m/z: 499,1 [M+H]⁺;
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,38 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,67 (dd, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).

10 **Ejemplo de referencia 18 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(3-prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida**



15 A una mezcla de 2,4-difluoro-N-(5-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxi piridina-3-il)bencenosulfonamida (1,50 g, 2,76 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,189 g, 0,27 mmol) y CuI (52 mg, 0,27 mmol) en 20 ml de DMF se añadió diisopropiletamina (1,78 g, 13,8 mmol). La mezcla se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces, entonces se añadió propino (0,44 g, 11,04 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla resultante se agitó a 45 °C en atmósfera de N₂ durante 10 horas, y se concentró al vacío. se añadió H₂O (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1

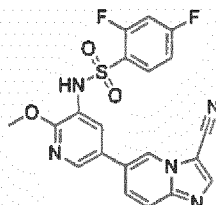
20 hora, se filtró y la torta de filtro se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 300/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (220 mg, 17,52 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 454,9 [M+H]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,46 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 14,6, 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,14

25 (s, 3H).

Ejemplo 19 N-(5-(3-cianoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida



30 **Etapa 1) N'-(5-cloropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida**

Una mezcla de 5-cloropiridin-2-amina (1,29 g, 10 mmol) y Dimetoxi-N,N -dimetilmetanamina (1,31 g, 11 mmol) se agitó a 100 °C durante 3 horas, entonces se enfrió a ta, y se formó un sólido de color amarillo en la solución homogénea. Se filtró, y la torta de filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,85 g, 100 %), el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN, ion pos.) m/z: 184,0 [M+H]⁺.

40 **Etapa 2) 6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo**

A una solución de N'-(5-cloropiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (1,83 g, 10 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió bromoacetonitrilo (3,6 g, 30 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante una noche, entonces se enfrió a ta, y se añadió diisopropiletamina (12,0 ml, 70 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM puro) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,9 g, 51 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 178,0 [M+H]⁺.

Etapa 3) N-(5-(3-cianoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

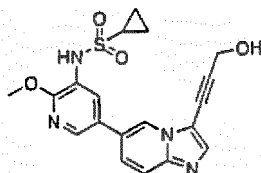
50 Una mezcla de 6-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo (900 g, 5,07 mmol), 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)benceno sulfonamida (3,24 g, 7,06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (416 mg, 0,51 mmol) y Na₂CO₃ (2,15 g, 20,28 mmol) se desgasificó y se cargó con N₂ 3 veces, seguido de la adición de 1,4-

dioxano (125 ml) y agua (25 ml). La mezcla se desgasificó y se cargó con N₂ 3 veces, entonces se calentó a 90 °C y se agitó adicionalmente durante 6 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) =2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (280 mg, 12 %).

5 EM (IEN, ion pos.) m/z: 442,1 [M+H]⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (c, J = 8,7 Hz, 3H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

10 **Ejemplo de referencia 20 N-(5-(3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida**



15 Etapa 1) N-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida

A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (318 mg, 1,61 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)ciclopropanosulfonamida (600 mg, 1,69 mmol), KOAc (316 mg, 3,22 mmol), H₂O (3 ml) y Pd(dppf)C₂H₂Cl₂ (131 mg, 0,161 mmol). La reacción se calentó a 85 °C y se agitó adicionalmente durante 5 horas en atmósfera de N₂, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y la mezcla resultante se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 65/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (342 mg, 62 %). EM (IEN, ion pos.) m/z: 345,0 [M+H]⁺;

25 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,42 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 1,8, 9,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,82-2,74 (m, 1H), 1,00-0,89 (m, 4H).

30 Etapa 2) N-(5-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il) ciclopropanosulfonamida

30 A una solución de N-(5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il) ciclopropanosulfonamida (292 mg, 0,85 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió NIS (210 mg, 0,933 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a 84 °C y se agitó adicionalmente durante 1 hora, entonces se enfrió a ta y se filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar el producto en bruto, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml). La mezcla resultante se lavó con Na₂S₂O₃ (ac., 10 %, 10 ml), Na₂CO₃ (ac., 1 M, 10 ml), H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo junto con el producto en bruto anterior se purificaron por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) =95/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (293 mg, 73 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 471,0 [M+H]⁺;

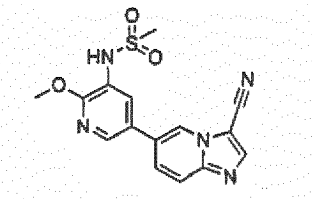
40 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,8, 9,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,88-2,72 (m, 1H), 0,98-0,92 (m, 4H).

45 Etapa 3) N-(5-(3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida

45 A una suspensión de N-(5-(3-yodoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida (85 mg, 0,18 mmol), CuI (20,6 mg, 0,108 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (41,6 mg, 0,036 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol) y prop-2-in-1-ol (0,03 ml, 0,54 mmol). La mezcla se desgasificó y se cargó con argón 3 veces, entonces se agitó a ta durante 2,5 horas, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y H₂O (20 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) =50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 69 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 399,0 [M+H]⁺;

55 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,45 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,40 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,68 (s a, 1H), 5,46 (t, J = 6,06 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 4,86 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 4H).

Ejemplo 21 N-(5-(3-cianoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il) metanosulfonamida**5 Etapa 1) N-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida**

A una suspensión de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (8,16 g, 40,2 mmol) en DCM (100 ml) se añadió piridina (9,71 ml, 120,6 mmol), seguido de la adición de una solución de cloruro de metanosulfonilo (7,78 ml, 100,5 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota a ta. La reacción se agitó a ta durante 24 horas y se inactivó con solución acuosa de HCl (1 M, 30 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (15 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml x 2) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (50 ml), entonces se añadió solución acuosa de NaOH (2 M, 50 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. El metanol se retiró a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 4). La fase acuosa se acidificó entonces a pH = 2 con solución acuosa de HCl (2 M). El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,40 g, 57 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 280,8 [M+H]⁺.

Etapa 2) N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-il) metanosulfonamida

Una suspensión de N-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida (3,35 g, 11,9 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,24 g, 16,7 mmol, Beijing datianfengtuo) en tolueno (100 ml) se desgasificó y se cargó con N₂ 3 veces, entonces se añadieron Pd(dba)₃ (616 mg, 0,595 mmol, Matthey) y PPh₃ (243 mg, 0,892 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante 45 minutos, entonces se añadió KOAc (3,74 g, 23,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó adicionalmente durante 3 horas, entonces se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con agua (70 ml x 3) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,90 g, 74 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 328,9 [M+H]⁺;

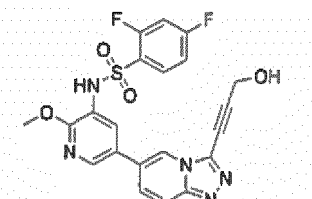
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,66 (s a, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).

Etapa 3) N-(5-(3-cianoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)metanosulfonamida

Una suspensión de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo (50 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano/agua (5 ml/1 ml) se desgasificó y se cargó con N₂ tres veces, entonces se añadieron a la mezcla sucesivamente Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,045 mmol), N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida (111 mg, 0,338 mmol) y Na₂CO₃ (48 mg, 0,450 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó adicionalmente durante 65 minutos, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla resultante se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (35 mg, 46 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 344,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,17 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,59, 9,24 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 22 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il) bencenosulfonamida

50

Etapa 1) 5-bromo-2-hidrazinilpiridina

A una solución de 2,5-dibromopiridina (10,50 g, 44 mmol) en 210 ml de piridina se añadió hidrato de hidrazina (80 %, 8,85 g, 176,4 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C y se agitó adicionalmente durante 2 horas, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (1500 ml). La mezcla resultante se lavó con solución acuosa de NaOH (1 M, 350 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (7,87 g, 94,8 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 188,0 [M+H]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,03 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H).

Etapa 2) 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

A una mezcla de 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (7,87 g, 42 mmol) en 200 ml de dietoximatometano se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,30 g, 1,7 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C y se agitó adicionalmente durante 20 horas, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (150 ml). La mezcla resultante se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (saturada, 40 ml), y se extrajo con DCM (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,60 g, 79,77 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 197,9 [M+H]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,82 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H).

Etapa 3) N-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

A una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (3,00 g, 15,2 mmol) en 65 ml de 1,4-dioxano se añadió Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (1,24 g, 1,52 mmol) y una solución de carbonato sódico (4,00 g, 38 mmol) en 13 ml de agua, y la mezcla se desgasificó y se cargó con N₂ 3 veces, entonces se agitó a ta durante un tiempo, seguido de la adición de 2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)benzeno sulfonamida (7,78 g, 18,2 mmol), la mezcla se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces, entonces se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (3,00 g, 47,33 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 418,1 [M+H]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 10,36 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,76 (td, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,6, 1,7 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 3,64 (s, 3H).

Etapa 4) N-(5-(3-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

A una solución de N-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida (6,60 g, 15,83 mmol) en CHCl₃ (130 ml) se añadió N-bromosuccinimida (2,96 g, 16,62 mmol) a -5 °C lentamente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,80 g, 37,32 %).

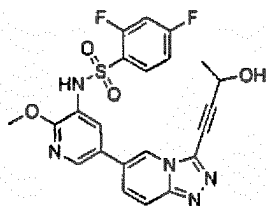
EM (IEN, ion pos.) m/z: 495,8 [M+H]⁺.

Etapa 5) 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)benzenosulfonamida

A una mezcla de N-(5-(3-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida (0,85 g, 1,79 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,126 g, 0,18 mmol) y CuI (34 mg, 0,18 mmol) en 8 ml de DMF se añadió trietilamina (0,904 g, 8,95 mmol) y la mezcla se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces, entonces se añadió prop-2-in-1-ol (0,300 g, 5,37 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla se agitó a 50 °C en atmósfera de N₂ durante una noche, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (25 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,28 g, 33,21 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 471,8 [M+H]⁺;

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,52 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04-7,48 (m, 4H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,58-4,39 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

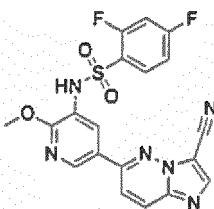
Ejemplo de referencia 23 2,4-difluoro-N-(5-(3-(3-hidroxi-1-in-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)bencenosulfonamida

5

A una mezcla de N-(5-(3-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida (0,85 g, 1,79 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,126 g, 0,18 mmol) y CuI (34 mg, 0,18 mmol) en 8 ml de DMF se añadió trietilamina (0,904 g, 8,95 mmol) y la mezcla se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces, entonces se añadió but-3-in-2-ol (0,376 g, 5,37 mmol) mediante una jeringuilla. La mezcla se agitó a 50 °C en atmósfera de N₂ durante una noche, entonces se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en agua (25 ml). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,28 g, 32,25 %).

EM (IEN, ion pos.) m/z: 485,9 [M+H]⁺;

15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,52 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04-7,48 (m, 4H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,58-4,39 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 24 N-(5-(3-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

20

2,4-difluoro-N-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin -3-il)bencenosulfonamida (1,47 g, 3,45 mmol), 6-bromoimidazo[1,2-b]piridazina-3-carbonitrilo (513 mg, 2,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (188 mg, 0,23 mmol) y Na₂CO₃ (975 mg, 9,2 mmol) se colocaron en un matraz de dos bocas, y la mezcla se desgasificó y se cargó con N₂ 3 veces, seguido de la adición de 1,4-dioxano (50 ml) y agua (10 ml). La mezcla resultante se desgasificó y se cargó con N₂ 3 veces, entonces se calentó a 90 °C y se agitó adicionalmente durante 5 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 2/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (580 mg, 57 %).

30 EM (IEN, ion pos.) m/z: 443,2 [M+H]⁺; Pureza: 97,1 %;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,53 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,24 (td, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

35 Ensayo biológico

La eficacia de los compuestos divulgados en el presente documento como inhibidores de PI3 quinasa y mTOR quinasa se puede evaluar como sigue. Los resultados de ensayo muestran que determinados compuestos divulgados en el presente documento inhiben potentemente PI3K y mTOR.

40

El sistema de CL/EM/EM usado en el análisis consiste en un desgasificador de vacío de la serie Agilent 1200, bomba binaria, tomamuestras automático de placas de pocillos, compartimento de columna termostregulada, el espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Agilent G6430 con una fuente de ionización por electronebulización (IEN). El análisis cuantitativo se realizó usando el modo MRM. Los parámetros de las transiciones MRM están en la

45

Tabla A

MRM	490,2→383,1
Fragmentador	230 V
CE	55 V
Temp. del gas de secado	350 °C
Nebulizar	-9,65 KPa (40 psi)

Flujo del gas de secado	10 l/min
-------------------------	----------

Se usó una columna Agilent XDB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 μ M para el análisis. Se inyectaron 5 μ l de las muestras. Condiciones del análisis: La fase móvil fue ácido fórmico al 0,1 % en agua (A) y ácido fórmico al 0,1 % en metanol (B). El caudal fue de 0,4 ml/min. Y el gradiente de la fase móvil fue el de la tabla B.

5

Tabla B

Tiempo	Gradiente de fase móvil B
0,5 min	5 %
1,0 min	95 %
2,2 min	95 %
2,3 min	5 %
5,0 min	parada

Como alternativa, se usaron un espectrómetro de CL/EM/EM de la serie Agilent 6330 equipado con bombas binarias G1312A, un tomamuestras automático G1367A y un detector de UV G1314C en el análisis. Se usó una fuente de IEN en el espectrómetro de CL/EM/EM. El análisis se hizo en modo positivo de iones según lo apropiado y se optimizó la transición de MRM para cada analito usando una solución patrón. Se usó una columna Capcell MP-C18 de 100 x 4,6 mm de D. I., 5 μ M (Phenomenex, Torrance, California, EE. UU.) durante el análisis. La fase móvil fue acetato de amoníaco 5 mM, MeOH al 0,1 % en agua (A): acetato de amoníaco 5 mM, MeOH al 0,1 % en acetonitrilo (B) (70/30, v/v). El caudal fue de 0,6 ml/min. La columna se mantuvo a temperatura ambiente. Se inyectaron 20 μ l de las muestras.

10

15

Ejemplo A: Estabilidad del compuesto en microsomas de hígado humano y de rata

20

25

Se realizaron incubaciones de microsomas de hígado humano y de rata por duplicado en tubos de polipropileno. Las mezclas normales de incubación consistían en microsomas de hígado humano o de rata (0,5 mg de proteína/ml), compuestos de interés (5 μ M) y NADPH (1,0 mM) en un volumen total de 200 μ l de tampón fosfato de potasio (PBS, 100 mM, pH = 7,4). Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron con PBS de modo que la concentración final de DMSO fuera de un 0,05 %. Las reacciones enzimáticas se comenzaron con la adición de proteína después de una preincubación de 3 min y se incubaron en un baño de agua abierto al aire a 37 °C. Las reacciones se terminaron en diversos puntos temporales (0, 5, 10, 15, 30, 60 min) añadiendo un volumen igual de acetonitrilo enfriado en hielo. las muestras se almacenaron a -80 °C hasta los ensayos de CL/EM/EM.

30

Las concentraciones de los compuestos en las mezclas de incubación de microsomas de hígado humano o de rata se determinaron por un método de CL/EM/EM. Los intervalos de linealidad en el intervalo de concentración se determinaron para cada compuesto ensayado.

35

Se realizó una incubación paralela usando microsomas desnaturalizados como control negativo, y las reacciones se terminaron en diversos puntos temporales (0, 15, 60 min) después de incubación a 37 °C.

40

Se seleccionó dextrometorfano (70 μ M) como control positivo, y las reacciones se terminaron en diversos puntos temporales (0, 5, 10, 15, 30, 60 min) después de incubación a 37 °C. Se incluyeron muestras tanto de control positivo como de control negativo en cada ensayo para asegurar la integridad del sistema de incubación de los microsomas.

Análisis de datos

45

Las concentraciones de los compuestos en las incubaciones de microsomas de hígado humano o de rata se representaron como un porcentaje del control relevante en el punto temporal cero para cada reacción. Las CL_{int} *in vivo* se extrapolaron (ref.: Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. *Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. Drug Metabolism and Disposition* 2001, 29: 1316-1324).

Tabla 2 Estabilidad de microsomas de hígado de seres humanos y rata

50

Ejemplo B: Evaluación de la farmacocinética después de administración intravenosa y oral de los compuestos descritos en el presente documento en ratones, ratas, perros y monos

55

Los compuestos descritos en el presente documento se evalúan en estudios farmacocinéticos en ratones, ratas, perros o monos. Los compuestos se administran como una solución acuosa, HPMC al 2 % + TWEEN®80 al 1 % en solución acuosa, DMSO al 5 % + solutol al 5 % en solución salina, MC al 4 % en suspensión o cápsula. Para la administración intravenosa, a los animales generalmente se les administra una dosis de 1 o 2 mg/kg. Para la dosis oral (p.o.), a los ratones y las ratas generalmente se les administra una dosis de 5 o 10 mg/kg, y a los perros y los monos generalmente se les administra una dosis de 10 mg/kg. Las muestras de sangre (0,3 ml) se extraen en los

puntos temporales de 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12 y 24 h o los puntos temporales de 0,083, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 y 24 h y se centrifugaron a 3.000 o 4.000 rpm durante 2 a 10 min. Se recogen las soluciones de plasma, se almacenan a -20 °C o -70 °C hasta analizarse por CL/EM/EM como se describe anteriormente. Los ejemplos que están fuera del ámbito de la fórmula (I) son ejemplos de referencia.

5

Tabla 3 Perfiles farmacocinéticos en ratas

Ejemplo N.º	dosis iv					F (%)
	dosis (mg/kg)	T1/2 (h)	AUC _{último} (ng.h/ ml)	Cl/F (l/h/kg)	Vss (l/kg)	
Ej. 1	1	6,39	6541	0,14	1,00	96,0
Ej. 2	2	3,42	20712	0,10	0,22	56,1
Ej. 3	2	3,11	28956	0,07	0,16	61,5
Ej. 5	1	8,74	2551	0,37	2,29	95,6
Ej. 6	1	3,70	2659	0,33	1,25	123,7
Ej. 7	2	3,19	48059	0,04	0,17	95,4
Ej. 8	2	3,02	16596	0,13	0,37	115,1
Ej. 9	1	4,10	7490	0,14	0,37	104,2
Ej. 10	2	4,27	67010	0,03	0,14	79,88
Ej. 11	1	4,92	40399	0,02	0,15	115,8
Ej. 12	2	4,71	411	4,67	18,42	1,3
Ej. 13	1	3,08	11271	0,09	0,32	95,8
Ej. 15	2	3,14	25551	0,08	0,22	97,0
Ej. 16	1	2,65	19399	0,10	0,35	99,77
Ej. 17	1	5,30	38738	0,03	0,17	123,1
Ej. 18	1	2,33	10253	0,10	0,35	97,16
Ej. 19	2	2,58	10075	0,23	0,55	54,66
Ej. 23	1	0,15	561	1,81	0,19	5,9
Ej. 24	2	3,06	8404	0,24	0,55	108

Tabla 4 Perfiles farmacocinéticos en ratones, perros y monos

Ejemplo N.º	Especie	dosis iv					F (%)
		dosis (mg/kg)	T1/2 (h)	AUC _{último} (ng.h/ ml)	Cl/F (l/h/kg)	Vss (l/kg)	
Ej. 9	Ratón	2	4,02	5329	0,37	0,57	118,7
	Perro	1	0,73	2754	0,37	0,31	44,2
	Mono	1	3,59	2368	0,45	0,39	27,3
Ej. 15	Ratón	1	2,83	20034	N/A	N/A	116,9
	Perro	1	0,74	2171	0,46	0,37	108,5
	Mono	1	5,89	3199	0,32	0,76	55,4
Ej. 24	Ratón	2	5,25	96127	0,02	0,14	72,6
	Perro	1	0,57	1840	0,54	0,37	108,5
	Mono	1	6,05	4642	0,22	0,64	69,8

10 Ejemplo C: Ensayo de la actividad quinasa

La eficacia de los compuestos divulgados en el presente documento como inhibidores de PI3 quinasa y mTOR quinasa se puede evaluar como sigue.

15 Descripción general para ensayos de quinasa

Los ensayos de quinasa pueden realizarse por medición de la incorporación de γ -³³P ATP en proteína básica de mielina (MBP) inmovilizada. Se recubren placas blancas de 384 pocillos de alta unión (Greiner) con MBP (Sigma n.º M-1891) por incubación de 60 μ l/pocillo de 20 μ g/ml de MBP en solución salina tamponada con Tris (TBS; Tris 50 mM pH 8,0, NaCl 138 mM, KCl 2,7 mM) durante 24 h a 4 °C. Las placas se lavan 3x con 100 μ l de TBS. Las reacciones de quinasa se realizan en un volumen total de 34 μ l en tampón de quinasa (Hepes 5 mM pH 7,6, NaCl 15 mM, gamma globulina bovina al 0,01 % (Sigma n.º I-5506), MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, TritonX-100 al 0,02 %). Se realizan diluciones del compuesto en DMSO y se añaden a los pocillos de ensayo a una concentración final de DMSO de un 1 %. Cada punto de datos se mide por duplicado, y se realizan al menos dos ensayos duplicados para cada determinación de compuesto individual. La enzima se añade a concentraciones finales de 10 nM o 20 nM, por ejemplo. Se añade una mezcla de ATP no marcado y γ -³³P ATP para iniciar la reacción (2 x 10⁶ cpm de γ -³³P ATP por pocillo (3000 Ci/mmol) y ATP no marcado 10 μ M, normalmente. Las reacciones se realizan durante 1 h a ta con agitación. Las placas se lavan 7x con TBS, seguido de la adición de 50 μ l/pocillo de líquido de centelleo (Wallac). Las placas se leen usando un contador Wallac Trilux. Este es únicamente un formato de dichos ensayos; son posibles diversos otros formatos, como saben los expertos en la materia.

El procedimiento de ensayo anterior puede usarse para determinar la CI₅₀ para la inhibición y/o la constante de

inhibición, K_i . La CI_{50} se define como la concentración de compuesto necesaria para reducir la actividad de la enzima en un 50 % en las condiciones del ensayo. El valor de CI_{50} se estima mediante la preparación de una curva de 10 puntos usando una dilución en serie semilogarítmica (por ejemplo, una curva típica puede prepararse usando las siguientes concentraciones de compuesto: 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 0,3 μ M, 0,1 μ M, 0,03 μ M, 0,01 μ M, 0,003 μ M, 0,001 μ M y 0 μ M).

Protocolo de ensayo general de PI3 quinasa

PI3K (p110 α /p85 α) (h) [Ensayo no radioactivo]

PI3K (p110 α /p85 α) (h) se incuba en tampón de ensayo que contiene fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 10 μ M y MgATP (concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la solución de ATP. Después de incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de detención que contiene EDTA y fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato biotinilado. Finalmente, se añade tampón de detección, que contiene anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio, dominio de PH de GRP1 marcado con GST y estreptavidina alofocianina. La placa se lee entonces en modo de fluorescencia con resolución temporal y la señal de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF) se determina de acuerdo con la fórmula $HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$.

PI3K (p110 β /p85 α) (h) [Ensayo no radioactivo]

PI3K (p110 β /p85 α) (h) se incuba en tampón de ensayo que contiene fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato 10 μ M y MgATP (concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de detención que contiene EDTA y fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato biotinilado. Finalmente, se añade tampón de detección, que contiene anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio, dominio de PH de GRP1 marcado con GST y estreptavidina alofocianina. La placa se lee entonces en modo de fluorescencia con resolución temporal y la señal de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF) se determina de acuerdo con la fórmula $HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$.

PI3K (p110 δ /p85 α) (h) [Ensayo no radioactivo]

PI3K (p110 δ /p85 α) (h) se incuba en tampón de ensayo que contiene fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato 10 μ M y MgATP (concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de detención que contiene EDTA y fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato biotinilado. Finalmente, se añade tampón de detección, que contiene anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio, dominio de PH de GRP1 marcado con GST y estreptavidina alofocianina. La placa se lee entonces en modo de fluorescencia con resolución temporal y la señal de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF) se determina de acuerdo con la fórmula $HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$.

PI3K (p120 γ) (h) [Ensayo no radioactivo]

PI3K (p120 γ) (h) se incuba en tampón de ensayo que contiene fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato 10 μ M y MgATP (concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición de la mezcla de MgATP. Después de incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de una solución de detención que contiene EDTA y fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato biotinilado. Finalmente, se añade tampón de detección, que contiene anticuerpo monoclonal anti-GST marcado con europio, dominio de PH de GRP1 marcado con GST y estreptavidina alofocianina. La placa se lee entonces en modo de fluorescencia con resolución temporal y la señal de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF) se determina de acuerdo con la fórmula $HTRF = 10000 \times (Em665nm/Em620nm)$. mTOR (h)

mTOR (h) se incuba con HEPES 50 mM pH 7,5, EDTA 1 mM, Tween 20 al 0,01 %, sustrato 2 mg/ml, cloruro de manganeso 3 mM y [γ - ^{33}P -ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según lo necesario). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de MnATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene por la adición de solución de ácido fosfórico al 3 %. Después se aplican puntualmente 10 μ l de la reacción en una malla de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento de centelleo.

Los ensayos de quinasa descritos en el presente documento se realizaron en Millipore UK Ltd, Dundee Technology Park, Dundee DD2 1SW, Reino Unido.

Los compuestos divulgados en el presente documento mostraron actividades potentes en los ensayos de PI3K α (h) y mTOR (h). La Tabla 5 enumeraba las CI_{50} de algunos ejemplos descritos en el presente documento en los ensayos de PI3K α (h) y mTOR (h). Los ejemplos que están fuera del ámbito de la fórmula (I) son ejemplos de referencia.

Tabla 5 Datos de inhibición de quinasa

Ejemplo N.º	CI ₅₀ (nM)				
	mTOR	PI3K			
		p 110α/p85α	p110β/p85α	p110δ/p85α	p120γ
Ej. 1	23	14	/	/	/
Ej. 2	29	6	/	/	/
Ej. 3	16	12	/	/	/
Ej. 4	19	41	/	/	/
Ej. 5	/	17	/	/	/
Ej. 6	/	4	/	/	/
Ej. 7	24	20	/	/	/
Ej. 8	12	6	/	/	/
Ej. 9	9	2	38	2	-
Ej. 10	/	3	/	/	/
Ej. 11	/	8	/	/	/
Ej. 12	/	32	/	/	/
Ej. 15	34	2	27	1	37
Ej. 16	31	2	66	3	5
Ej. 18	/	/	28	2	/
Ej. 19	/	/	28	4	/
Ej. 24	3	2	26	3	4

Como alternativa, las actividades quinasa de los compuestos pueden medirse usando KINOMEScan™, que se basa en un ensayo de unión de competición que mide cuantitativamente la capacidad de un compuesto de competir con un ligando inmovilizado, dirigido a un sitio activo. El ensayo se realizó combinando tres componentes: quinasa de ADN marcado; ligando inmovilizado; y un compuesto de ensayo. La capacidad del compuesto de ensayo de competir con el ligando inmovilizado se midió a través de PCR cuantitativa de la marca de ADN.

Para la mayoría de ensayos, se prepararon cepas del fago T7 marcado con quinasa en un hospedador *E. coli* derivado de la cepa BL21. Se cultivó *E. coli* hasta fase log y se infectó con el fago T7 y se incubó con agitación a 32 °C hasta la lisis. Los lisados se centrifugaron y se filtraron para eliminar los desechos celulares. Las quinazas restantes se produjeron en células HEK-293 y posteriormente se marcaron con ADN para la detección por qPCR. Se trataron microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina con ligandos biotinilados de moléculas pequeña durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para los ensayos de quinasa. Las microesferas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SEABLOCK™ (Pierce), BSA al 1 %, TWEEN®20 al 0,05 %, DTT 1 mM) para eliminar el ligando no unido y para reducir la unión no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron combinando las quinazas, las perlas de afinidad con ligando y los compuestos de ensayo en tampón de unión 1x (SEABLOCK™ al 20 %, PBS 0,17x, TWEEN®20 al 0,05 %, DTT 6 mM). Todas las reacciones se realizaron en placas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen final de 0,135 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las microesferas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (PBS 1x, TWEEN®20 al 0,05 %. Las microesferas después se volvieron a suspender en tampón de elución (PBS 1x, TWEEN®20 al 0,05 %, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 μM) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de quinasa en los eluidos se midió por qPCR.

Los ensayos de quinasa descritos en el presente documento se realizaron usando KINOMEScan™ Profiling Service en DiscoverX Corporation, 42501 Albrae St. Fremont, CA 94538, EE. UU.

Ejemplo D: Modelos de xenoinjerto de tumor

La eficacia de los compuestos descritos en el presente documento se evaluó en un modelo murino convencional de tumorigénesis. Se emplearon células de tumor humano (células de glioblastoma U87MG de la ATCC) en cultivo, se recogieron y se inyectaron por vía subcutánea en el flanco posterior de ratones hembra atímicos de 6-7 semanas de edad (BALB/cA nu/nu, Hunan SLAC Laboratory Animal, Co.) (n = 6-10 para el grupo de vehículo y para cada grupo de dosis). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100-250 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en los grupos de control con vehículo (por ejemplo, DMSO al 5 % + Captisol® al 70 % (30 %), HCl al 7 % (pH 1), Captisol® al 18 % (30 %); o DMSO al 7 %, HCl al 7 % (pH 1), Captisol® al 70 % (30 %), Captisol® al 16 % (30 %) o similares) y de compuesto. La posterior administración del compuesto por sonda oral empieza en cualquier punto desde el día 0 hasta el día 15 después de la exposición a las células tumorales y generalmente continúa con una vez al día mientras dura el experimento.

Análisis de inhibición del crecimiento tumoral (TGI)

La progresión del crecimiento tumoral se evalúa por los volúmenes de los tumores y se registra como una función del tiempo. Los ejes largo (L) y corto (W) de los tumores subcutáneos se midieron con calibres dos veces a la

5 semana, y el volumen del tumor (TV) se calculó como $(L \times W^2)/2$. La TGI se calculó a partir de la diferencia entre los volúmenes medios de los tumores de los ratones tratados con vehículo y tratados con fármaco, expresada como un porcentaje de la mediana del volumen tumoral de los tratados con vehículo (RMANOVA), seguido de ensayo post hoc de Scheffe para múltiples comparaciones. Vehículo en solitario (DMSO al 5 % + Captisol® al 70 % (30 %), HCl al 7 % (pH 1), Captisol® al 18 % (30 %); o DMSO al 7 %, HCl al 7 % (pH 1), Captisol® al 70 % (30 %), Captisol® al 16 % (30 %) o similares) es el control negativo.

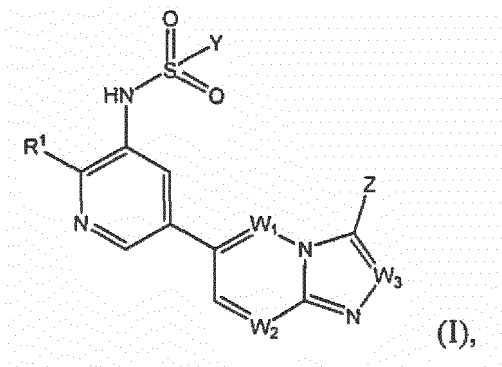
Tabla 6 Resultados seleccionados de estudios de modelo de xenoinjerto de tumor (U87MG) Los ejemplos que están fuera del ámbito de la fórmula (I) son ejemplos de referencia.

Ej. 24 9 días	0,3	53
	1	84
	3	108

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 10 cada uno de W_1 , W_2 y W_3 es independientemente N o CR^c ;
 Z es CN;
 Y es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo (C_3-C_6), -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), -alquilen (C_1-C_4)-heterociclilo (C_3-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, donde cada uno de los alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo (C_3-C_6), -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), -alquilen (C_1-C_4)-heterociclilo (C_3-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N_3 , OR^a , SR^a , NR^aR^b , $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), -alquilen (C_1-C_4)-CN, -alquilen (C_1-C_4)- OR^a , -alquilen (C_1-C_4)- NR^aR^b , arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros;
 15 R^1 es OR^a ;
 cada R^a y R^b es independientemente H o alquilo (C_1-C_6), en donde el alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N_3 , OH, NH_2 , alcoxi (C_1-C_6) y alquilamino (C_1-C_6); y
 20 cada R^c es independientemente H, D, F, Cl, Br, I, N_3 , CN, OH, NH_2 , alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en donde cada uno de los alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilamino (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, CN, N_3 , OH, NH_2 , alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) y alquilamino (C_1-C_6).

30

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de W_1 y W_2 es independientemente N o CR^c , W_3 es CR^c .

35

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{16}) o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N, en donde cada uno de los alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenido (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, Cl, Br, CN, N_3 , OR^a , SR^a , NR^aR^b , $-C(=O)NR^aR^b$, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{10}) y heteroarilo de 5-10 miembros.

40

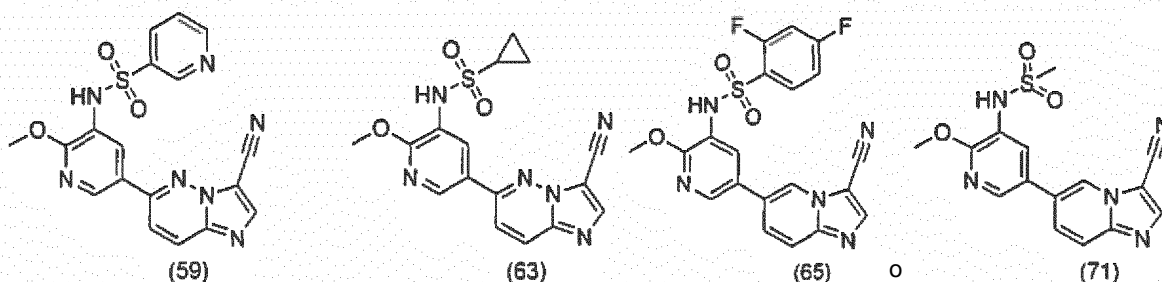
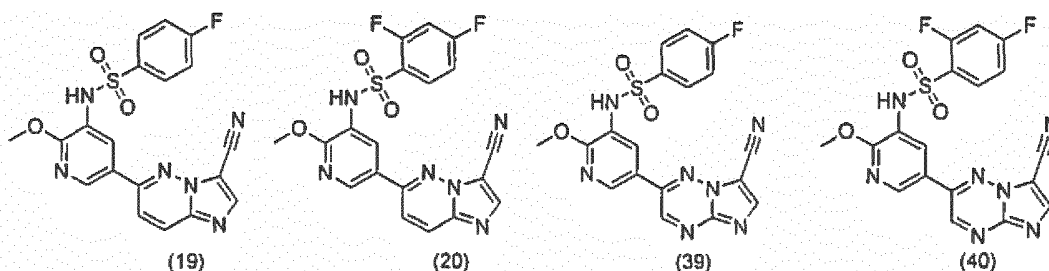
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es OCH_3 u OCH_2CH_3 .

45

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada R^c es independientemente H, D, F, Cl, N_3 , CN, NH_2 , alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), alquilamino (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterociclilo (C_3-C_6), en donde cada uno de los alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), alquilamino (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) y heterociclilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre D, F, CN, N_3 , OH, NH_2 , alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6) y haloalquilo (C_1-C_3).

50

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una de las siguientes estructuras:



7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un medio, un excipiente, un diluyente, un adyuvante, un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional que comprende un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente para tratar la aterosclerosis, un agente para tratar la fibrosis pulmonar o una combinación de los mismos.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, donde donde el agente terapéutico adicional es clorambucilo, melfalán, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, cisplatino, carboplatino, dacarbazina, temozolomida, procarbazona, metotrexato, fluorouracilo, citarabina, gemcitabina, mercaptopurina, fludarabina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, topotecán, irinotecán, etopósido, trabectedina, dactinomicina, doxorubicina, epirrubicina, daunorrubicina, mitoxantrona, bleomicina, mitomicina, ixabepilona, tamoxifeno, flutamida, análogos de gonadorrelina, megestrol, prednidona, dexametasona, metilprednisolona, talidomida, interferón alfa, leucovorina, sirolimus, temsirolimus, everolimus, afatinib, alisertib, amuvatinib, apatinib, axitinib, bortezumib, bosutinib, brivanib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, crizotinib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dasatinib, dovitinib, erlotinib, foretinib, ganetespib, gefitinib, ibrutinib, icotinib, imatinib, iniparib, lapatinib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, nilotinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pazopanib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, saracatinib, saridegib, sorafenib, sunitinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vandetanib, veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab vedotina, catumaxomab, cetuximab, denosumab, gemtuzumab, ipilimumab, nimotuzumab, ofatumumab, panitumumab, ramucirumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab o una combinación de los mismos.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 para su uso en la prevención, el control, el tratamiento o la atenuación de la gravedad de un trastorno proliferativo en un paciente.

11. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno proliferativo es cáncer metastásico, cáncer de colon, adenocarcinoma gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de piel, cáncer de tiroides, cáncer de la cabeza y el cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, glioblastoma, un trastorno mieloproliferativo, aterosclerosis o fibrosis pulmonar.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, para su uso en la inhibición o la modulación de la actividad de una proteína quinasa en una muestra biológica.

13. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la proteína quinasa es un receptor tirosina quinasa.

14. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el receptor tirosina quinasa es PI3K, mTOR o una combinación de las mismas.