Diana Narvaez

CSA674109

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-139231

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS POLICÍCLICOS DE INDAZOL Y SU USO COMO INHIBIDORES DE ERK PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER.

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de Diciembre de 2009

Titulo Cuenta, No pag Excel
Fr. 05-01-2010

P2009/000200

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOUF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-139231- -00000-0000
Fecha: 2009-12-04 16:59:34 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 928

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000200**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/006979 Fecha Junio 4, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/153858 Fecha Diciembre 18, 2008

(54) **Título (54)** **NOVEDOSOS COMPUESTOS QUE SON INHIBIDORES DE ERK**
(1933)

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, C07D 403/14, C07D 407/14, C07D 409/14, C07D 413/14, C07D 417/14, C07D 491/056, A61K 31/4245, A61K 31/444, A61K 31/506, A61P 35/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Junio 5, 2007	11/810,282

(9) **Comprobante de pago No.** 0990,781 **Fecha** Diciembre 02 de 2009

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-132.393.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

DERIVADOS POLICÍCLICOS DE INDAZOL Y SU USO COMO INHIBIDORES DE ERK PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER.

Campo de la Invención

Los procesos involucrados en el crecimiento, progresión y metástasis de tumor están mediados por las vías de señalización que están activadas en células cancerosas. La vía de ERK cumple una función central en la regulación del crecimiento de células de mamíferos al enviar señales extracelulares de los receptores de tirosina quinasa de la superficie celular unidos al ligando tales como la familia erbB, PDGF, FGF, y la quinasa tirosina del receptor VEGF. La activación de ERK es a través de una cascada de eventos de fosforilación que comienza con la activación de Ras. La activación de Ras conduce al reclutamiento y activación de Raf, una quinasa de serina-treonina. El Raf activado luego fosforila y activa MEK1/2, que luego fosforila y activa ERK1/2. Cuando está activado, ERK1/2 fosforila muchos blancos descendentes involucrados en una cantidad de eventos celulares incluyendo cambios cito esqueléticos y activación de la transcripción. La vía de ERK/MAPK es una de las más importantes para la proliferación celular y se considera que la vía de ERK/MAPK frecuentemente está activada en muchos tumores. Los genes Ras, que son ascendentes de ERK1/2, están mutados en varios cánceres incluyendo los tumores colo-rectales, melanoma, mama y de páncreas. La alta actividad de Ras está acompañada por una elevada actividad de ERK en muchos tumores humanos. Además, las mutaciones de BRAF, una quinasa de serina-treonina de la familia Raf, están asociadas con un aumento en la actividad de quinasa. Las mutaciones en BRAF se han identificado en melanomas (60%), cánceres de tiroides (más del 40%) y cánceres colo-rectales. Estas observaciones indican que la vía de señalización de ERK1/2 es una vía atractiva para terapias contra el cáncer y en un amplio espectro de tumores humanos.

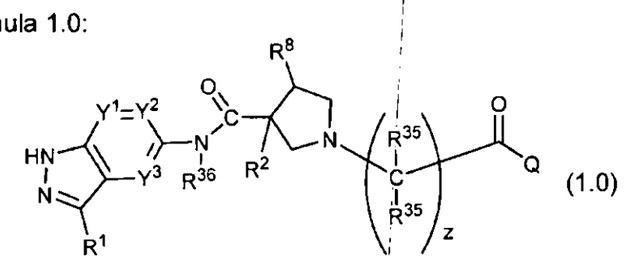
Por lo tanto, una contribución bienvenida al arte sería de moléculas pequeñas (es decir, compuestos) que inhiben la actividad de ERK (es decir, la actividad de ERK1 y ERK2), cuyas moléculas pequeñas serian útiles para el tratamiento de un amplio espectro de cánceres, tales como, por ejemplo, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario. Dicha contribución se provee a través de esta invención.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

Esta invención provee compuestos que inhiben la actividad de ERK1 y/o la actividad de ERK2.

Los compuestos de esta invención inhiben, además, la fosforilación de ERK1 y ERK2.

De este modo, esta invención provee compuestos que son inhibidores de ERK (es decir, inhibidores de ERK1 y/o inhibidores de ERK2), dichos compuestos tienen la fórmula 1.0:



(1.0)

o sus sales, ésteres, y solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en los cuales:

Y^1, Y^2, y Y^3 se seleccionan, cada uno en forma independiente, del grupo que consiste en: C, N y carbono sustituido;

Q se selecciona del grupo que consiste en: piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo (por ej., 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo), piperazinilo en puente, piperidinilo en puente, tetrahidropiridinilo en puente, piperidinilo sustituido, piperazinilo sustituido, tetrahidropiridinilo sustituido (por ej., un 1,2,3,6-tetrahidro-

piridinilo sustituido), piperazinilo sustituido en puente, piperidinilo sustituido en puente, y tetrahidropiridinilo sustituido en puente;

z es de 1 hasta 3 (y con preferencia 1); y

R^1, R^2, R^8, R^{35} y R^{36} son como se los define más adelante.

Esta invención provee compuestos de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 165) en forma pura o aislada.

Esta invención provee compuestos de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 165) en forma pura.

Esta invención provee compuestos de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 165) en forma aislada.

Esta invención provee compuestos de fórmula 1.0.

Esta invención provee sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de fórmula 1.0.

Esta invención provee ésteres aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de fórmula 1.0.

Esta invención provee solvatos de los compuestos de fórmula 1.0.

Esta invención provee los compuestos finales de los Ejemplos 1 hasta 827.

Esta invención provee, además, una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Esta invención provee, además, una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y una cantidad efectiva de por

lo menos otro (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) principio farmacéuticamente activo (tales como, por ejemplo, un agente quimioterapéutico), y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Esta invención provee, además, un método para inhibir ERK (es decir, inhibir la actividad de ERK) en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para inhibir ERK1 (es decir, inhibir la actividad de ERK1) en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para inhibir ERK2 (es decir, inhibir la actividad de ERK2) en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para inhibir ERK1 y ERK2 (es decir, inhibir la actividad de ERK1 y ERK2) en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1,

2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se

describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) inhibidor de transducción de señal.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) inhibidor de transducción de señal.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon (por ej., cáncer colo-rectal), leucemias mieloides (por ej., AML, CML, y CMML), cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cuello y cabeza (por ej., cáncer de células escamosas de cuello y cabeza), cáncer de ovario, cánceres de cerebro (por ej., gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimal (por ej., fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, nuroblastomas, carcinomas de riñón, hepatomas, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, o carcinoma de tiroides anaplásico, en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon (por ej., cáncer colo-rectal),

leucemias mieloides (por ej., AML, CML, y CMML), cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cuello y cabeza (por ej., cáncer de células escamosas de cuello y cabeza), cáncer de ovario, cánceres de cerebro (por ej., gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimal (por ej., fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, nuroblastomas, carcinomas de riñón, hepatomas, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, o carcinoma de tiroides anaplásico en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon (por ej., cáncer colo-rectal), leucemias mieloides (por ej., AML, CML, y CMML), cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cuello y cabeza (por ej., cáncer de células escamosas de cuello y cabeza), cáncer de ovario, cánceres de cerebro (por ej., gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimal (por ej., fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, nuroblastomas, carcinomas de riñón, hepatomas, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, o carcinoma de tiroides anaplásico en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1)

compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de colon (por ej., cáncer colo-rectal), leucemias mieloides (por ej., AML, CML, y CMML), cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, melanoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres de cuello y cabeza (por ej., cáncer de células escamosas de cuello y cabeza), cáncer de ovario, cánceres de cerebro (por ej., gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), cánceres de origen mesenquimal (por ej., fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), sarcomas, tetracarcinomas, nuroblastomas, carcinomas de riñón, hepatomas, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple, o carcinoma de tiroides anaplásico en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en las cuales dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico en las cuales dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en las cuales dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en: melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico en las cuales dicho cáncer se selecciona del grupo que

consiste en: melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer colorectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, y cáncer de ovario.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de un melanoma en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de un melanoma en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de un melanoma en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de un melanoma en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143),

en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de páncreas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de páncreas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de páncreas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de páncreas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143),

en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de tiroides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de tiroides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 1431), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de tiroides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de tiroides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143),

en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer colo-rectal en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer colo-rectal en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer colo-rectal en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer colo-rectal en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143),

en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de pulmón en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de pulmón en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de pulmón en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de pulmón en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143),

en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143),

en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de ovario en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de ovario en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, ó 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de ovario en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de ovario en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143),

en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, métodos para el tratamiento del cáncer de mama (es decir, cáncer de mama post-menopáusico o pre-menopáusico, por ej., cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes anti-hormonales).

Esta invención provee, además, métodos para el tratamiento del cáncer de mama (es decir, cáncer de mama post-menopáusico o pre-menopáusico, por ej., cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes anti-hormonales).

Esta invención provee, además, métodos para el tratamiento del cáncer de mama (es decir, cáncer de mama post-menopáusico o pre-menopáusico, por ej., cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes

anti-hormonales), y en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, métodos para el tratamiento del cáncer de mama (es decir, cáncer de mama post-menopáusico o pre-menopáusico, por ej., cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes anti-hormonales), y en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Los métodos para el tratamiento del cáncer de mama descritos aquí incluyen el tratamiento del cáncer de mama metastático y avanzado dependiente de las hormonas, terapia adyuvante para cáncer de mama en estadío inicial y primario dependiente de las hormonas, el tratamiento de carcinoma ductal in situ, y el tratamiento del cáncer de mama inflamatorio in situ.

Los métodos de tratamiento para el cáncer de mama dependiente de hormonas también pueden utilizarse para prevenir el cáncer de mama en pacientes que presentan riesgo de desarrollar cáncer de mama.

De este modo, esta invención provee, además, métodos para prevención del cáncer de mama (es decir, cáncer de mama post-menopáusico o pre-menopáusico, por ej., cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las

Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes anti-hormonales).

Esta invención provee, además, métodos para prevención del cáncer de mama (es decir, cáncer de mama post-menopáusico o pre-menopáusico, por ej., cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes anti-hormonales).

Esta invención provee, además, métodos para prevención del cáncer de mama (es decir, cáncer de mama post-menopáusico o pre-menopáusico, por ej., cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes anti-hormonales), y en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, métodos para prevención del cáncer de mama (es decir, cáncer de mama post-menopáusico o pre-menopáusico, por ej., cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1

hasta 143) en combinación con terapias hormonales (es decir, agentes anti-hormonales), y en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de cerebro (por ej., glioma, tales como glioma blastoma multiforme) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de cerebro (por ej., glioma, tales como glioma blastoma multiforme) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de cerebro (por ej., glioma, tales como glioma blastoma multiforme) a en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de cerebro (por ej., glioma, tales como glioma blastoma multiforme) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar

a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de cerebro (por ej., glioma, tales como glioma blastoma multiforme) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico en el cual dicho agente quimioterapéutico es temozolomida.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de cerebro (por ej., glioma, tales como glioma blastoma multiforme) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico, en el cual dicho agente quimioterapéutico es temozolomida.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de próstata en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un

(por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de próstata en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de próstata en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de próstata en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del síndrome mielodisplásico en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un

(por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del síndrome mielodisplásico en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del síndrome mielodisplásico en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del síndrome mielodisplásico en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de las leucemias mieloides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo

menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de las leucemias mieloides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de las leucemias mieloides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de las leucemias mieloides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo

menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielógena aguda (LMA) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de

fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielógena crónica (leucemia mieloide crónica, LMC) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una

cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielógena crónica (leucemia mieloide crónica, LMC) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielógena crónica (leucemia mieloide crónica, LMC) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de la leucemia mielógena crónica (leucemia mieloide crónica, LMC) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de las leucemias mieloides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho

método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de las leucemias mieloides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de las leucemias mieloides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento de las leucemias mieloides en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de vejiga en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1,

2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de vejiga en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de vejiga en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del cáncer de vejiga en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un

(por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del mieloma múltiple en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un

(por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del mieloma múltiple en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del mieloma múltiple en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para tratamiento del mieloma múltiple en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, 1 o 2, o 1) agente quimioterapéutico.

En los métodos de esta invención los compuestos de esta invención pueden administrarse en forma concurrente o secuencial (es decir, en forma consecutiva) con los agentes quimioterapéuticos o el inhibidor de transducción de señal.

Los métodos de tratamiento para los cánceres descritos aquí pueden incluir en forma opcional la administración de una cantidad efectiva de radiación (es decir, los métodos de tratamiento para los cánceres descritos aquí incluyen en forma opcional la administración de terapia de rayos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se describe aquí, salvo que se indique de otro modo, el uso de una droga o compuesto en el período específico es por ciclo de tratamiento. Por ejemplo, una vez por día significa una vez por día de cada uno de los días del ciclo de tratamiento. Dos veces por día significa dos veces por día cada día del ciclo de tratamiento. Una vez por semana significa una vez por semana durante el ciclo de tratamiento. Una vez cada tres semanas significa una vez cada tres semanas durante el ciclo de tratamiento.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, salvo que se las defina de otro modo:

ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCU	Diciclohexilurea
DCM	Dichlorometano
DI	Agua desmineralizada
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMFDMA	N,N-Dimetilformamida dimetilacetal

DMSO	Dimetil sulfóxido
DTT	Ditiotreitol
EDCI	clorhidrato de 1—(3—dimetilamino—propil)—3—etilcarbodiimida
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HATU	N,N,N',N'—Tetrametil—O—(7—Azabenzotriazol—1—il)Uronio hexafluorofosfato
Hex	hexanos
HOBt	1-Hidroxolbenzotriazol
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
LCMS	Espectrometría de masa con Cromatografía Líquida
LDA	Diisopropilamida de litio
mCPBA	ácido *meta*-Cloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
MTT	(bromuro de 3—[4,5—dimetil—tiazol—2—yl]—2,5—diphenyltetrazolio, azul de Tiazolilo)
RMN	Resonancia magnética nuclear
PFP	Pentafluorofenol
PMB	p-metoxibencilo
Pir	Piridina
Rb	Balón
Rbt	Balón
RT	Temperatura ambiente
SEMCl	2-(Trimetilsilil)etoxi metil cloruro
TEA	Trietilamina
Tr	Trifenil metano

"en forma consecutiva" significa uno después del otro;

"diferente" como se usa en la frase "diferentes agentes anti-neoplásicos" significa que los agentes no son el mismo compuesto o estructura; con preferencia, "diferente" como se usa en la frase "diferentes agentes anti-neoplásicos" significa no de la misma clase de agentes anti-neoplásicos; por ejemplo, un agente anti-neoplásico es un taxano, y otro agente anti-neoplásico es un compuesto coordinador de platino;

"cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención, o una cantidad de radiación, efectiva en el tratamiento o la inhibición de las enfermedades o afecciones descritas aquí, y de este modo producir el efecto terapéutico, de alivio, inhibidor o preventivo deseado; de este modo, por ejemplo, en los métodos de tratamiento para el cáncer descritos aquí "cantidad efectiva" (o "cantidad terapéuticamente efectiva") significa, por ejemplo, la cantidad del compuesto (o fármaco), o radiación, que produce: (a) la reducción, el alivio o la desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer, (b) la reducción del tamaño del tumor, (c) la eliminación del tumor, y/o (d) estabilización de la enfermedad a largo plazo (interrupción del crecimiento) del tumor; por ejemplo, en el tratamiento del cáncer de pulmón (por ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas) una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella cantidad que alivia o elimina la tos, la falta de aire y/o el dolor; además, por ejemplo, una cantidad efectiva, o a cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de ERK (es decir, un compuesto de esta invención) es aquella cantidad que produce la reducción en la actividad de ERK (ERK1 y/o ERK2) y la fosforilación; la reducción en la actividad de ERK puede determinarse por el análisis de marcadores farmacodinámicos tales como RSK1,2 fosforilado y ERK1,2, fosforilado usando técnicas conocidas en el arte;

"en forma consecutiva" significa uno después del otro;

"diferente" como se usa en la frase "diferentes agentes anti-neoplásicos" significa que los agentes no son el mismo compuesto o estructura; con preferencia, "diferente" como se usa en la frase "diferentes agentes anti-neoplásicos" significa no de la misma clase de agentes anti-neoplásicos; por ejemplo, un agente anti-neoplásico es un taxano, y otro agente anti-neoplásico es un compuesto coordinador de platino;

"cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención, o una cantidad de radiación, efectiva en el tratamiento o la inhibición de las enfermedades o afecciones descritas aquí, y de este modo producir el efecto terapéutico, de alivio, inhibidor o preventivo deseado; de este modo, por ejemplo, en los métodos de tratamiento para el cáncer descritos aquí "cantidad efectiva" (o "cantidad terapéuticamente efectiva") significa, por ejemplo, la cantidad del compuesto (o fármaco), o radiación, que produce: (a) la reducción, el alivio o la desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer, (b) la reducción del tamaño del tumor, (c) la eliminación del tumor, y/o (d) estabilización de la enfermedad a largo plazo (interrupción del crecimiento) del tumor; por ejemplo, en el tratamiento del cáncer de pulmón (por ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas) una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella cantidad que alivia o elimina la tos, la falta de aire y/o el dolor; además, por ejemplo, una cantidad efectiva, o a cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de ERK (es decir, un compuesto de esta invención) es aquella cantidad que produce la reducción en la actividad de ERK (ERK1 y/o ERK2) y la fosforilación; la reducción en la actividad de ERK puede determinarse por el análisis de marcadores farmacodinámicos tales como RSK1,2 fosforilado y ERK1,2, fosforilado usando técnicas conocidas en el arte;

más moléculas de solvente se incorporan en el retículo de cristal del sólido cristalino; "solvato" abarca tanto solvatos de fase en solución como susceptibles de aislarse; ejemplos no limitativos de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares; "hidrato" es un solvato en el cual la molécula de solvente es H_2O.

Como se usa aquí, salvo que se especifique de otro modo, los siguientes términos tienen los siguientes significados, y salvo que se especifique de otro modo, las definiciones de cada término (es decir, resto o sustituyente) se aplican cuando ese término se usa individualmente o como componente de otro término (por ej., la definición de arilo es la misma para arilo y para la porción arilo del arilalquilo, alquilarilo, arilalquinilo, y similares):

"acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, Alquinil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquenil-C(O)-, o cicloalquinil-C(O)- en el cual los varios grupos son como se los define más adelante (y como se los define a continuación, los restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo pueden estar sustituidos); el enlace a través del resto de origen es a través del carbonilo; los acilos preferidos contienen un alquilo inferior; Ejemplos no limitativos de grupos acilo apropiados incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo y ciclohexanoilo;

"alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático (cadena) que comprende por lo menos un enlace doble de carbono a carbono, en el cual la cadena puede ser recta o ramificada, y donde dicho grupo comprende aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono; Los grupos alquenilo preferidos comprenden aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y con mayor preferencia aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena; ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, o grupos

alquenilo están unidos a una cadena alquenilo lineal; "alquenilo inferior" significa un grupo alquenilo que comprende aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, y la cadena puede ser recta o ramificada; el término "alquenilo sustituido" significa que el grupo alquenilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente, y cada sustituyente se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y –S(alquilo); ejemplos no limitativos de grupos alquenilo apropiado incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo;

"alcoxi" significa un grupo alquil-O- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del oxígeno del éter) en el cual el grupo alquilo no está sustituido o está sustituido como se describe más adelante; ejemplos no limitativos de grupos alcoxi apropiados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi;

"alcoxicarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del carbonilo) en el cual el grupo alquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad; ejemplos no limitativos de grupos alcoxicarbonilo apropiados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo;

"alquilo" (incluyendo las porciones alquilo de otros restos, tales como trifluoroalquilo y alquiloxi) significa un grupo hidrocarbonado alifático (cadena) que puede ser recta o ramificada donde dicho grupo comprende aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena; los grupos alquilo preferidos comprenden aproximadamente 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; los grupos alquilo más preferidos comprenden aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena; ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo

o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal; " alquilo inferior" significa un grupo que comprende aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, y dicha cadena puede ser recta o ramificada; el término " alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente, y donde cada sustituyente se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: halo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxi, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -$N(alquil)_2$, carboxi, –C(O)O-alquilo y –S(alquilo); ejemplos no limitativos de grupos alquilo apropiados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo;

"alquilarilo" (o alquilaril) significa un alquil-aril- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo arilo) en el cual el grupo alquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad, y el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se define más adelante; los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior; ejemplos no limitativos de apropiados alquilarilo grupos incluyen o-tolilo, p-tolilo y xililo;

"alquilheteroarilo" significa un grupo alquil-heteroaril- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo heteroarilo) en el cual el alquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad y el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se define más adelante;

"alquilsulfinilo" significa un alquil-S(O)- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del sulfinil) en el cual el grupo alquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad; los grupos preferidos son aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo inferior;

"alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-$S(O_2)$- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del sulfonilo) en el cual el grupo alquilo no

está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad; los grupos preferidos son aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo inferior;

"alquiltio" significa un grupo alquil-S- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del azufre) en el cual el grupo alquilo no está sustituido o está sustituido como se describió con anterioridad; ejemplos no limitativos de apropiados alquiltio grupos incluyen metiltio, etiltio, i-propiltio y heptiltio;

"alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático (cadena) que comprende por lo menos un enlace triple de carbono a carbono, en el cual la cadena puede ser recta o ramificada, y en el cual el grupo comprende aproximadamente 2 hasta aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena; los grupos alquinilo preferidos comprenden aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y con mayor preferencia aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena; Ramificado significa que uno o más inferior alquilo grupos, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal; "alquinilo inferior " significa un grupo alquinilo que comprende aproximadamente 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, y la cadena puede ser recta o ramificada; ejemplos no limitativos de apropiados alquinilo grupos incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, y decinilo; el término "alquinilo sustituido " significa que el grupo alquinilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente, y cada sustituyente se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en alquilo; arilo y cicloalquilo;

"amino" significa un $-NH_2$;

"aralquenilo" (o arilalquenilo) significa un grupo aril-alquenil- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo alquenilo) en el cual el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se define más adelante, y el grupo alquenilo no está sustituido o está sustituido como se definió con

anterioridad; los aralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior; ejemplos no limitativos de grupos aralquenilo apropiados incluyen 2-fenetenilo y 2-naftiletenilo;

"aralquilo" (o arilalquilo) significa un grupo aril-alquil- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo alquilo) en el cual el arilo no está sustituido o está sustituido como se define más adelante y el alquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad; los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior; ejemplos no limitativos de apropiados aralquilo grupos incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo;

"aralquiloxi" (o arilalquiloxi) significa un grupo aralquil-O- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del oxígeno del éter) en el cual el grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido como se describió con anterioridad; ejemplos no limitativos de grupos aralquiloxi apropiados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenmetoxi;

"aralcoxicarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del carbonilo) en el cual el grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad; un ejemplo no limitativo de un grupo aralcoxicarbonilo apropiado es benciloxicarbonilo;

"aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del azufre) en el cual el grupo aralquilo no está sustituido o está sustituido como se describió con anterioridad; un ejemplo no limitativo de un grupo aralquiltio apropiado es benciltio;

"aroilo" significa un grupo aril-C(O)- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del carbonilo) en el cual el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se define más adelante; ejemplos no limitativos de apropiados grupos incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo;

"arilo" (a veces abreviado "ar") significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 6 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono; el grupo arilo puede estar sustituido en forma opcional con uno o más "sustituyentes del sistema anular" seleccionados en forma independiente (definido más adelante). Ejemplos no limitativos de apropiados arilo grupos incluyen fenilo y naftilo;

"arilalquinilo" significa un grupo aril-alquinil- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo alquinilo) en el cual el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad, y el grupo alquinilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"arilaminoheteroarilo" significa un grupo aril-amino-heteroarilo (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo heteroarilo) en el cual el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad, el grupo amino es como se definió con anterioridad (es decir, un –NH- aquí), y el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se define más adelante;

"arilheteroarilo" significa un grupo aril-heteroaril- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo heteroarilo) en el cual el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad, y el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se define más adelante;

"ariloxi" significa un grupo aril-O- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del oxígeno del éter) en el cual el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad; ejemplos no limitativos de grupos ariloxi apropiados incluyen fenoxi y naftoxi;

"ariloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del carbonilo) en el cual el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad; ejemplos no limitativos de grupos ariloxicarbonilo apropiados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo;

"arilsulfinilo" significa un grupo aril-S(O)- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del sulfinilo) en el cual arilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"arilsulfonilo" significa un grupo aril-$S(O_2)$- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del sulfonilo) en el cual arilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"ariltio" significa un grupo aril-S- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del azufre) en el cual el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se describió con anterioridad; ejemplos no limitativos de grupos ariltio apropiados incluyen feniltio y naftiltio;

"cicloalquenilo" significa un sistema anular no aromático mono o multicíclico que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono; los anillos cicloalquenilo preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7 átomos en el anillo; el cicloalquenilo puede estar sustituido en forma opcional con uno o más "sustituyentes del sistema anular" seleccionados en forma independiente (definido más adelante); Ejemplos no limitativos de apropiados cicloalquenilos monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares; un ejemplo no limitativo de un cicloalquenilo multicíclico apropiado es norbornilenilo;

1160

"cicloalquilo" significa un sistema anular no aromático mono- o multicíclico que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 7 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; el cicloalquilo puede estar sustituido en forma opcional con uno o más "sustituyentes del sistema anular" seleccionados en forma independiente (definidos más adelante); ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares; ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos apropiados incluyen 1-decalin, norbornilo, adamantilo y similares;

"cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquil- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo alquilo) en el cual el resto cicloalquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad, y el resto alquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"halo" significa grupos fluoro, cloro, bromo, o yodo; los halos preferidos son flúor, cloro o bromo, y los más preferidos son fluoro y cloro;

"halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo; los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo;

"haloalquilo" significa un grupo alquilo, como se definió con anterioridad, en el cual uno o más átomos de hidrógeno en el alquilo está reemplazado por un grupo halo, como se definió con anterioridad;

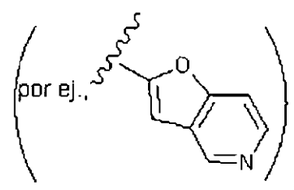
"heteroaralquenilo" significa un grupo heteroaril-alquenil- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo alquenilo) en el cual el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se define más adelante, y el grupo alquenilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"heteroaralquilo" (o heteroarilalquilo) significa un grupo heteroaril-alquil- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo alquilo) en el cual el heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se define más adelante, y el grupo alquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad; los heteroaralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo que es un grupo alquilo inferior; ejemplos no limitativos de grupos aralquilo apropiados incluyen piridilmetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-3-ilmetilo;

"heteroaralquiltio" significa un grupo heteroaralquil-S- en el cual el grupo heteroaralquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"heteroarilo" significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 5 hasta aproximadamente 14 átomos en el anillo, con preferencia aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, sólo o combinado; los heteroarilos preferidos comprenden aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo; el "heteroarilo" puede estar sustituido en forma opcional por uno o más "sustituyentes del sistema anular" seleccionados en forma independiente (definidos más adelante); el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz del heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo del anillo; un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede oxidarse en forma opcional con el correspondiente N-óxido; ejemplos no limitativos de heteroarilos apropiados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo,

benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, furopiridina



y similares;

"heteroarilalquinilo" (o heteroaralquinilo) significa un grupo heteroaril-alquinil- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo alquinilo) en el cual el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad, y el grupo alquinilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"heteroarilarilo" (o heteroararilo) significa un grupo heteroaril-aril- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo arilo) en el cual el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad, y el grupo arilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"heteroarilheteroarilarilo" significa un grupo heteroaril-heteroaril- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del último grupo heteroarilo) en el cual cada grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido en forma independiente como se definió con anterioridad;

"heteroarilsulfinilo" significa un grupo heteroaril-SO- en el cual el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"heteroarilsulfonilo" significa un grupo heteroaril-SO_2- en el cual el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"heteroariltio" significa un grupo heteroaril-S- en el cual el grupo heteroarilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

"heterociclenilo" (o heterocicloalquenilo) significa un sistema anular no aromático, monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, con preferencia aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto de carbono (por ejemplo uno o más heteroátomos seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre), y que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono o enlace doble carbono-nitrógeno; no hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema anular; Los anillos heterociclenilo preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo; el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz del heterociclenilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo del anillo; el heterociclenilo puede estar sustituido en forma opcional por uno o más "Sustituyentes del sistema anular" seleccionados en forma independiente (definidos más adelante); el átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar oxidado en forma opcional al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido; ejemplos no limitativos de grupos azaheterociclenilo monocíclicos apropiados incluyen 1,2,3,4- tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, y similares; Ejemplos no limitativos de apropiados grupos oxaheterociclenilo incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, y similares; Un ejemplo no limitativo de un grupo oxaheterociclenilo multicíclico apropiado es 7-oxabiciclo[2,2,1]heptenilo;

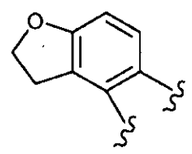
ejemplos no limitativos de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos apropiados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo, y similares;

"heterocicloalquilalquilo" (o heterociclilalquilo) significa un grupo heterocicloalquil-alquil- (es decir, el enlace a través del resto de origen es a través del grupo alquilo) en el cual el grupo heterocicloalquilo (es decir, el grupo heterociclilo) no está sustituido o está sustituido como se define más adelante, y el grupo alquilo no está sustituido o está sustituido como se definió con anterioridad;

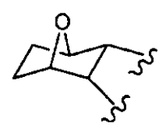
"heterociclilo" (o heterocicloalquilo) significa un sistema anular aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, con preferencia aproximadamente 5 hasta aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, sólo o combinado; no hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema anular; los heterociclilos preferidos contienen aproximadamente 5 hasta aproximadamente 6 átomos en el anillo; el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como átomo del anillo; el heterociclilo puede estar sustituido en forma opcional por uno o más "sustituyentes del sistema anular" seleccionados en forma independiente (definidos más adelante); el átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar oxidado en forma opcional al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido; ejemplos no limitativos de anillos heterociclilo monocíclicos apropiados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares;

"hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquil- en el cual el grupo alquilo está sustituido o no sustituido como se definió con anterioridad; los hidroxialquilos preferidos comprenden un alquilo inferior; Ejemplos no limitativos de grupos hidroxialquilo apropiados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo; y

"sustituyente del sistema anular" significa a sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema anular; los sustituyentes del sistema anular se seleccionan, cada uno en forma independiente, del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, $R^{60}R^{65}N$-, $R^{60}R^{65}N$-alquil-, $R^{60}R^{65}NC(O)$- y $R^{60}R^{65}NSO_2$-, en el cual R^{60} y R^{65} se seleccionan, cada uno en forma independiente, del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo; "Sustituyente del sistema anular" también significa un anillo cíclico de 3 a 7 átomos en el anillo, donde 1-2 átomos en el anillo pueden ser heteroátomos, unidos a un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo sustituyendo en forma simultánea dos átomos de hidrógeno en dicho anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclenilo; Ejemplos no limitativos incluyen:



,



y similares.

Las líneas dibujadas dentro de un anillo significan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono del anillo susceptibles de sustitución.

Cualquier carbono o heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, los esquemas, ejemplos, fórmula estructurales y cualquiera de las Tablas de esta invención se supone que tienen el átomo o los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Uno o más compuestos de la invención también pueden existir como, o en forma opcional convertirse en, un solvato. La preparación de solvatos se conoce en general. De este modo, por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de the solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo como también a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares se describen en el texto escrito por E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitativo, implica la disolución del compuesto en cantidades deseadas de solvente deseado (orgánico o agua o sus mezclas) a una temperatura superior a la temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que luego se aíslan por métodos estándar. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía por I. R., muestran la presencia del solvente (o agua) en los cristales como solvato (o hidrato).

El término "composición farmacéutica" también pretende abarcar tanto la composición a granel como las unidades de dosificación individuales formadas por más de un (por ej., dos) agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de las listas de agentes adicionales descritos aquí, junto con cualquier excipiente inactivo para uso farmacéutico. La composición a granel y

cada una de las unidades de dosificación individuales pueden contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" mencionados con anterioridad. La composición a granel es material que aún no se ha formado en unidades de dosificación individuales. Una dosificación alternativa es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, cápsulas, píldoras y similares. De manera similar, los métodos descritos aquí para el tratamiento de un paciente por medio de la administración de una composición farmacéutica de la presente invención también pretenden abarcar la administración de la mencionada composición a granel antes mencionada y las unidades de dosificación individuales.

Las prodrogas de los compuestos de la invención también se contemplan aquí. El término "prodroga", como se emplea aquí, denota un compuesto que es un precursor farmacológico que, luego de la administración a un sujeto, sufre conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula 1.0 o una de sus sales y/o solvatos. Una discusión sobre prodrogas se provee en T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, ambas incorporadas aquí a modo de referencia.

Por ejemplo, si un compuesto de fórmula 1.0, o una de las sales, los hidratos o los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico del compuesto, contiene un grupo funcional ácido carboxílico, una prodroga puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C_1–C_8), alcanoiloxi (C_2-C_{12}) -metilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene desde 5 hasta 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, 1-

(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene desde 3 hasta 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxi-carbonil)amino)etilo que tiene desde 4 hasta 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C_1-C_2) alquilo (C_2-C_3) (tales como β-dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo-(C_1-C_2), N,N-di alquilcarbamoil (C_1-C_2) alquilo (C1-C2) y piperidino-, pirrolidin- o morfolin-alquilo (C_2-C_3), y similares.

De manera similar, si un compuesto de fórmula 1.0 contiene un grupo funcional alcohol, una prodroga puede formarse por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-((alcanoiloxi C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcoxicarbonilaminometilo (C_1-C_6), succinoilo, alcanoilo (C_1-C_6), α-amino alcanilo (C_1-C_4), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona en forma independiente de los L-aminoácidos naturales, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O\text{ alquil }(C_1\text{-}C_6))_2$ o glicosilo (el radical que se obtiene de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma semi acetal de un carbohidrato), y similares.

Si un compuesto de fórmula 1.0 incorpora un grupo funcional amina, una prodroga puede formarse por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R^{70}-carbonilo, $R^{70}O$-carbonilo, $NR^{70}R^{75}$-carbonilo donde R^{70} y R^{75} son cada uno en forma independiente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R^{70}-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural, —$C(OH)C(O)OY^{80}$ donde Y^{80} es H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, —$C(OY^{82})Y^{84}$ donde Y^{82} es alquilo (C_1-C_4) e Y^{84} es alquilo (C_1-C_6), carboxi alquilo (C_1-C_6), amino alquilo (C_1-C_4) o mono-N— o di-N,N-alquilaminoalquilo (C_1-C_6),

—$C(Y^{86})Y^{88}$ donde Y^{86} es H o metilo e Y^{88} es mono-N— o di-N,N- alquilamino (C_1-C_6) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

Esta invención incluye, además, los compuestos de esta invención en forma aislada y purificada.

Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula 1.0, y de las sales, solvatos y prodrogas de los compuestos de fórmula 1.0, pretenden incluirse en la presente invención.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isométricas (por ej., enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros). La invención contempla todos dichos isómeros tanto en forma pura como dentro de una mezcla, incluyendo mezclas racémicas. También se incluyen las formas enólicas.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos y prodrogas de los compuestos como también las sales y solvatos de las prodrogas), tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (que pueden existir en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diateroméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, ser sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones de la *IUPAC* de 1974. El uso de los términos "sal", "solvato" "prodroga" y similares, pretende aplicarse en igual medida a la sal, el solvato y la prodroga de los enantiómeros,

estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o prodrogas de los compuestos de la invención.

Las mezclas diasteroméricas pueden separarse en sus diasterómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas por métodos conocidos para aquellos expertos en el arte, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización funcional. Los enantiómeros pueden separarse por conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diasteromérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ej., auxiliares quirales tales como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ej., hidrolizar) los diastereómeros individuales de los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ej., biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden prepararse por el uso de de columna de HPLC quiral.

Los compuestos de fórmula 1.0 forman sales que también se encuentran dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de fórmula 1.0 aquí incluye la referencia a sus sales, salvo que se indique de otro modo. El término "sal(es)", como se emplea aquí, denota sales ácidas formadas con ácidos orgánicos y/o inorgánicos, como también sales alcalinas formadas con bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula 1.0 contiene tanto un resto alcalino, tales como, sin carácter limitativo una piridina o imidazol, y un resto ácido, tales como, sin carácter limitativo un ácido carboxílico, los zwitteriones ("sales inertes") pueden formarse y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa aquí. Se prefieren las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico (es decir, sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables). Las sales de los compuestos de la fórmula 1.0 pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1.0 con una cantidad de ácido o

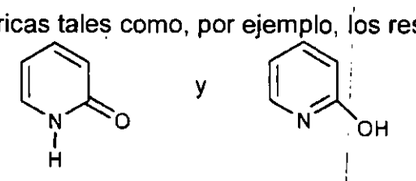
base, tales como una cantidad equivalente, en un medio tal como aquel en el cual la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Los ácidos (y bases) que en general se consideran apropiados para la formación de sales útiles para uso farmacéutico a partir de compuestos farmacéuticos alcalinos (o ácidos) se describen, por ejemplo, en el texto escrito por S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331. Estas descripciones se incorporan aquí a modo de referencia.

Las sales de adición con ácido ejemplificativas incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, semisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, metil sulfatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados aquí), tartaratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos,) undecanoatos, y similares.

Las sales alcalinas ejemplificativas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalino térreo tales como sales de calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de zinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como

invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enólicas y de imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

Formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no se exceda, y que la sustitución produzca un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si dichas combinaciones producen compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "sustituido en forma opcional" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos específicos.

El término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto luego de ser aislados a partir de un proceso de síntesis o fuente natural o combinación de los anteriores. De este modo, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto luego de obtenerse a partir de un proceso de purificación o los procesos descritos aquí o conocidos por los expertos en el arte, en pureza suficiente para ser caracterizables por técnicas analíticas estándar descritas aquí o conocidas por los expertos en el arte.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para evitar las reacciones colaterales no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a reacción. Los grupos protectores apropiados son reconocidos por aquellos con experiencia en el arte como también por referencia a libros de texto estándares tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Grupos in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Cuando cualquier variable (por ej., arilo, heterociclo, R^3, etc.) ocurre más de una vez en cualquier resto o en cualquier compuesto de fórmula 1.0, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso.

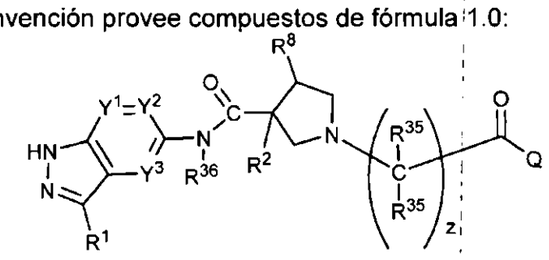
Como se usa aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los componentes específicos en las cantidades específicas, como también cualquier producto que se obtiene, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes específicos en las cantidades específicas.

La presente invención también abarca compuestos isotópicamente rotulados de la presente invención que son idénticos a los mencionados aquí, aunque con la diferencia de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos isotópicamente rotulados de fórmula 1.0 (por ej., aquellos marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución en compuesto y/o tejido de sustrato. Los isótopos titulados (es decir, ^{3}H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales

como deuterio (es decir, ^2H) pueden producir ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica (por ej., aumento de la vida media in vivo o reducción de los requerimientos de dosificación) y por consiguiente pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente rotulados de fórmula 1.0 pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a aquellos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que siguen a continuación, sustituyendo un reactivo apropiado isotópicamente rotulado en lugar de un reactivo no isotópicamente rotulado.

Esta invención provee compuestos de fórmula 1.0:



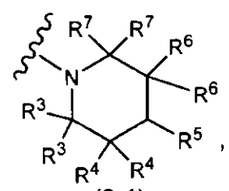
(1.0)

o sus sales, ésteres, o solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en los cuales:

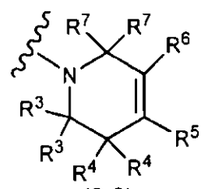
Y^1, Y^2, y Y^3 se seleccionan, cada uno en forma independiente, del grupo que consiste en: -CH=, -N= y $-CR^9=$ (con preferencia Y^1, Y^2, e Y^3 son cada uno -CH=);

z es de 1 hasta 3 (es decir, 1, 2 o 3, y con preferencia 1);

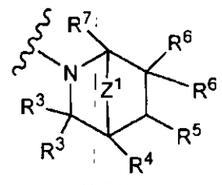
Q es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:



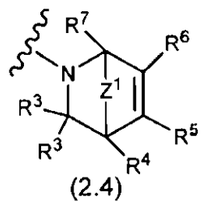
(2.1)



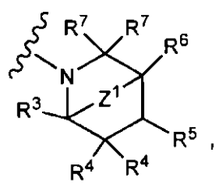
(2.2)

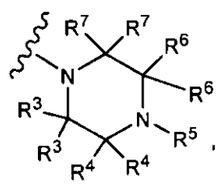


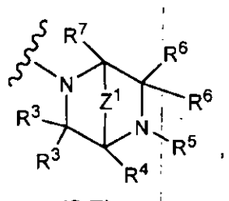
(2.3)

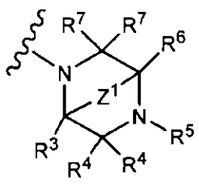


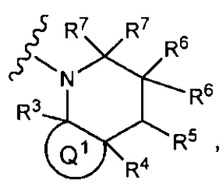
(2.4)

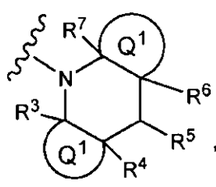

(2.5)

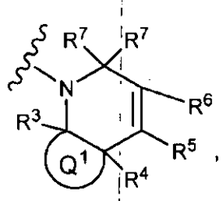

(2.6)

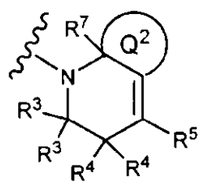

(2.7)

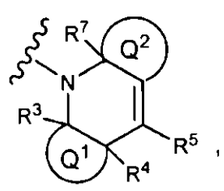

(2.8)

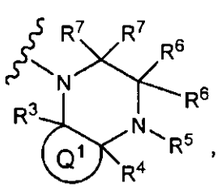

(2.9)

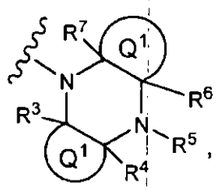

(2.10)

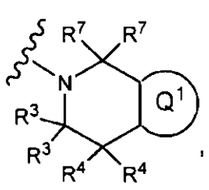

(2.11)

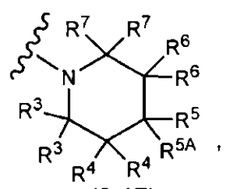

(2.12)

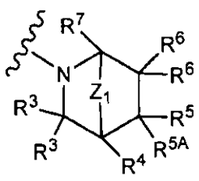

(2.13)

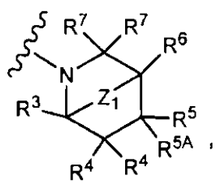

(2.14)

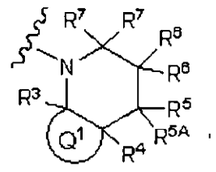

(2.15)

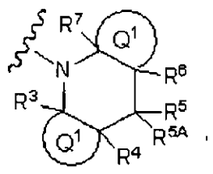

(2.16)


(2.17)

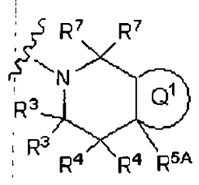

(2.18)


(2.19)


(2.20)


(2.21)

y


(2.22)

Cada Q^1 representa un anillo seleccionado en forma independiente del grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, donde dichos anillos sustituidos están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: halo (por ej., Cl, F, Br) y los restos R^{10}; siempre que cuando Q^1 es arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido entonces los átomos de carbono en la unión del anillo (es decir, los dos átomos de carbono comunes a los anillos fusionados) no están sustituidos;

Q^2 representa un anillo seleccionado del grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilo sustituido, donde dichos anillos sustituidos están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: los restos R^{10};

Z^1 representa $-(C(R^{24})_2)_w-$ donde cada R^{24} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo (por ej., alquilo C_1 a C_6, por ejemplo metilo) y F, y donde w es 1, 2 o 3, y en general w es 1 o 2, y usualmente w es 1, y donde en un ejemplo cada R^{24} es H, y en otro ejemplo w es 1, y en otro ejemplo cada R^{24} es H y w es 1, con preferencia w es 1 y cada R^{24} es H (es decir, con preferencia Z^1 es $-CH_2-$);

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-N(R^{44})-$, -O- y $-C(R^{46})_2-$ (por ej., Z^2 es –NH-, -O- o $-CH_2-$);

m es 1 hasta 6;

n es 1 hasta 6;

p es 0 hasta 6;

t es 0, 1, o 2;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(1) -CN,

(2) $-NO_2$,

(3) $-OR^{10}$,

(4) $-SR^{10}$,

(5) $-N(R^{10})_2$,

(6) R^{10},

(7) $-C(O)R^{10}$ (en un ejemplo R^{10} es un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en otro ejemplo R^{10} es un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno, y en otro ejemplo R^{10} es un anillo heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno donde dicho anillo está unido al resto carbonilo (-C(O)-) a través del nitrógeno del anillo),

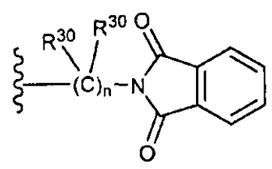
(8) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-R^{10}$ (por ej., $-(CH_2)_n-NH-C(O)-R^{10}$, por ejemplo donde n es 1), donde en un ejemplo n es 1, cada R^{30} es H, R^{32} es H, y R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo (por ej., ciclopropilo) y alquilo (por ej., metilo e i-propilo), y donde en otro ejemplo n es 1, cada R^{30} es H, R^{32} es H, y R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: metilo, i-propilo y ciclopropilo,

(9) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-S(O)_t-R^{10}$ (por ej., $-(CH_2)_n-NH-S(O)_t-R^{10}$, por ejemplo donde n es 1 y t es 2) en el cual en un ejemplo n es 1, cada R^{30} es H, R^{32} es H, t es 2, y R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo (por ej., ciclopropilo) y alquilo (por ej., metilo e i-propilo), y donde en otro ejemplo n es 1,

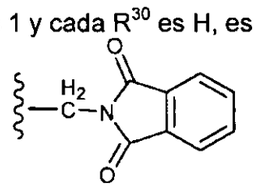
cada R^{30} es H, R^{32} es H, t es 2, R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: metilo, i-propilo y ciclopropilo, y donde en otro ejemplo n es 1, cada R^{30} es H, R^{32} es H, t es 2, y R^{10} es metilo,

(10) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-N(R^{32})-R^{10}$ (por ej., $-(CH_2)_n-NH-C(O)-NH-R^{10}$, por ejemplo donde n es 1) en el cual en un ejemplo n es 1, cada R^{30} es H, cada R^{32} es H, y R^{10} es alquilo (por ej., metilo e i-propilo), y donde en otro ejemplo n es 1, cada R^{30} es H, cada R^{32} es H, y R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: metilo e i-propilo,

(11)



donde en un ejemplo n es 1 y cada R^{30} es H, es decir, un resto de la fórmula:



(12) $-CF_3$,

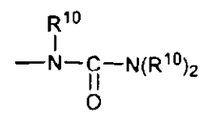
(13) $-C(O)OR^{10}$ donde en un ejemplo R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo (por ej., metilo e isopropilo) y ciclopropilo (por ej., ciclopropilo), y donde en otro ejemplo R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo, y donde en otro ejemplo R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: H y metilo,

(14) $-(C(R^{30})_2)_nR^{13}$ (por ej., $-(CH_2)_nR^{13}$) en el cual en un ejemplo n es 1, cada R^{30} es H, y R^{13} se selecciona del grupo que consiste en: -OH y $-N(R^{10})_2$, donde cada R^{10} se selecciona en forma independiente, y donde en otro ejemplo n es 1, cada R^{30} es H, y R^{13} se selecciona del grupo que consiste en: -OH y $-N(R^{10})_2$, y cada R^{10} es H (es decir, R^{13} es -OH o $-NH_2$),

(15) alquenilo (por ej., $-CH=CHCH_3$),

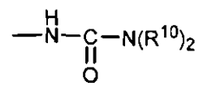
(16) $-NR^{32}-C(O)-R^{14}$ (por ej., -NH-C(O)-R^{14}) en el cual en un ejemplo R^{32} es H y R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo (por ej., ciclopropilo), alquilo (por ej., metilo y propilo), arilo (por ej., fenilo), amino (es decir, $-NH_2$), y heteroarilo (por ej., piridilo, tales como, por ejemplo 2- piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirazolilo y imidazolilo), y donde en otro ejemplo R^{32} es H y R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: ciclopropilo, metilo, propilo, fenilo, y amino,

(17)



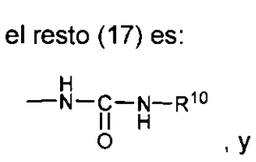
donde cada R^{10} se selecciona en forma independiente, por ejemplo:

(a) en un ejemplo el resto (17) es:



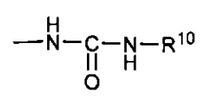
donde cada R^{10} se selecciona en forma independiente,

(b) en otro ejemplo el resto (17) es:



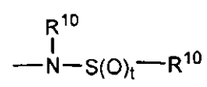
, y

(c) en otro ejemplo el resto (17) es:



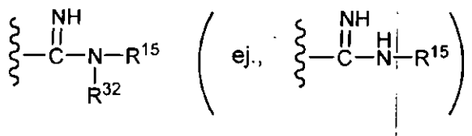
donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: arilo (por ej., fenilo) y alquilo (por ej., etilo, y con preferencia R^{10} es fenilo o etilo,

(18)



donde cada R^{10} se selecciona en forma independiente, y donde en un ejemplo cada R^{10} se selecciona en forma independiente y t es 2, y donde en otro ejemplo el resto (18) es -NH-$S(O)_t$-R^{10}, y donde en otro ejemplo el resto (18) es -NH-$S(O)_t$-

R^{10} donde t es 2, y donde en otro ejemplo el resto (18) es -NH-$S(O)_t$-R^{10}. t es 2, y R^{10} es alquilo (por ej., metilo),

(19)  (también se escribe como –C(NH)N(R^{15})R^{32} y –C(NH)NH(R^{15}), respectivamente), donde en un ejemplo R^{15} es –OH, y en otro ejemplo R^{32} es H y R^{15} es –OH,

(20) -C(O)-NR^{32}-$(C(R^{30})_2)_p$-OR^{10} (por ej., -C(O)-NH-$(CH_2)_p$-OR^{10}, y, por ejemplo, -C(O)-NH-$(CH_2)_p$-OR^{10} donde p es 2) en el cual:

(a) en un ejemplo p es 2,

(b) en otro ejemplo R^{32} es H,

(c) en otro ejemplo R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., metilo),

(d) en otro ejemplo R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., metilo), y R^{32} es H,

(e) en otro ejemplo R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., metilo), R^{32} es H, un p es 2,

(f) en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H, y R^{10} es alquilo,

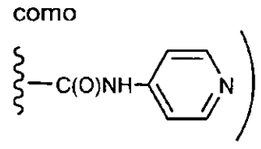
(g) en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H, y R^{10} es metilo,

(h) en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H, p es 2 y R^{10} es alquilo, y

(i) en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H, p es 2 y R^{10} es metilo,

(21) -C(O)N(R^{10})$_2$ donde cada R^{10} se selecciona en forma independiente, y con preferencia cada R^{10} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: (a) H, (b) alquilo (por ej., metilo, butilo, e i-propilo), (c) heteroarilo (por ej., piridilo), (d) arilo (por ej., fenilo), y (e) cicloalquilo (por ej.,

ciclopropilo), donde por ejemplo, cada R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: H, metilo, butilo, i-propilo, piridilo, fenilo y ciclopropilo, donde, por ejemplo, dicho resto $-C(O)N(R^{10})_2$ se selecciona del grupo que consiste en: $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH)(CH_3)_2$ (es decir, -C(O)NH(i-propilo)), $-C(O)NH(C_4H_9)$, $-C(O)NH(C_6H_5)$ (es decir, -C(O)NH(fenilo)), $-C(O)NH(C_3H_5)$ (es decir, -C(O)NH(ciclopropilo), y $-C(O)NH(C_5H_4N)$ (es decir, -C(O)NH(piridilo), tales como



(22) $-C(O)-NR^{32}-C(R^{18})_3$ (por ej., $-C(O)-NH-C(R^{18})_3$) en el cual cada R^{18} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: R^{10} y $-C(O)OR^{19}$, y R^{19} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo (por ej., metilo) y arilalquilo sustituido (por ej., $-CH_2C_6H_4OH$ (es decir, hidroxibencilo) tales como, por ejemplo, -p-$CH_2C_6H_4OH$ (es decir, p-OHbencilo), y donde:

(a) en un ejemplo R^{18} y R^{19} son como se definió con anterioridad con la salvedad de que por lo menos un sustituyente R^{18} es distinto de H (por ej., en un ejemplo un R^{18} es H y los restantes dos grupos R^{18} son distintos de H, y en otro ejemplo dos sustituyentes R^{18} son H y el restante sustituyente R^{18} es distinto de H),

(b) en otro ejemplo R^{18} se selecciona del grupo que consiste en: H, arilo (por ej., fenilo), arilo sustituido (por ej., fenilo sustituido, tales como, por ejemplo halofenil-, tales como, por ejemplo, flurofenilo (por ej., o-F-fenilo)), y $-C(O)OR^{19}$,

(c) en otro ejemplo R^{18} se selecciona del grupo que consiste en: H, fenilo, flurofenilo (por ej., o-F-fenilo), $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2C_6H_4OH$ (es decir, -C(O)O(OHbencilo), tales como, -C(O)O(p-OHbencilo)),

(d) en otro ejemplo R^{18} se selecciona del grupo que consiste en: H, arilo (por ej., fenilo), arilo sustituido (por ej., fenilo sustituido, tales como, por ejemplo halofenil-, tales como, por ejemplo, flurofenilo (por ej., o-F-fenilo)), y $-C(O)OR^{19}$, siempre que por lo menos un sustituyente R^{18} es distinto de H (por ej., en un ejemplo un R^{18} es H y los restantes dos grupos R^{18} son distintos de H, y en otro ejemplo dos sustituyentes R^{18} son H y el restante sustituyente R^{18} es distinto de H),

(e) en otro ejemplo R^{18} se selecciona del grupo que consiste en: H, fenilo, flurofenilo (por ej., o-F-fenilo), $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2C_6H_4OH$ (es decir, -C(O)O(OHbencilo), tales como, -C(O)O(p-OHbencilo)), siempre que por lo menos un sustituyente R^{18} sea distinto de H (por ej., en un ejemplo un R^{18} es H y los restantes dos grupos R^{18} son distintos de H, y en otro ejemplo dos sustituyentes R^{18} son H y el restante sustituyente R^{18} es distinto de H),

(f) en otro ejemplo R^{32} es H, y cada R^{18} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: R^{10} y $-C(O)OR^{19}$, y R^{19} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo (por ej., metilo) y arilalquilo sustituido (por ej., $-CH_2C_6H_4OH$ (es decir, hidroxibencilo) tales como, por ejemplo, $-p-CH_2C_6H_4OH$ (es decir, p-OHbencilo),

(g) en otro ejemplo R^{32} es H y R^{18} y R^{19} son como se definen en el párrafo (a),

(h) en otro ejemplo R^{32} es H y R^{18} y R^{19} son como se definen en el párrafo (b),

(i) en otro ejemplo R^{32} es H y R^{18} y R^{19} son como se definen en el párrafo (c),

(j) en otro ejemplo R^{32} es H y R^{18} y R^{19} son como se definen en el párrafo (d),

(k) en otro ejemplo R^{32} es H y R^{18} y R^{19} como se define en el párrafo (e), y

(l) en otro ejemplo R^{32} es H y R^{18} y R^{19} como se define en el párrafo (f),

(23) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-C(O)-N(R^{10})_2$ (por ej., $-C(O)-NH-(CH_2)_n-C(O)-NH_2$), y donde:

en un ejemplo R^{32} es H,

en otro ejemplo cada R^{30} es H,

en otro ejemplo n es 1,

en otro ejemplo n es 1 y R^{32} es H,

en otro ejemplo cada R^{10} es H,

en otro ejemplo R^{32} es H y cada R^{30} es H,

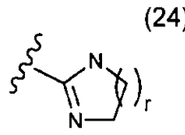
en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H y n es 1,

en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H, n es 1, y cada R^{10} es H,

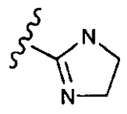
en otro ejemplo R^{32} es H, n es 1, cada R^{30} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, y cada R^{10} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, y

en otro ejemplo R^{32} es H, n es 1, y cada R^{30} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo e i-propilo (o cada R^{30} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en H e i-propilo, o un R^{30} es i-propilo y el otro R^{30} es H), y cada R^{10} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H metilo, etilo e i-propilo (o cada R^{10} es H),

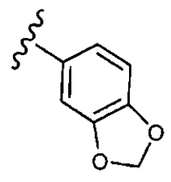
(24) heterocicloalquenilo, tales como, por ejemplo:



donde R es 1 hasta 3, y donde en un ejemplo R es 1, es decir, en un ejemplo el heterocicloalquenilo es dihidroimidazolilo, tales como, por ejemplo:



(25)



, y

(26) arilalquenil- (aralquenil-), por ejemplo, aril alquenil (C_2 a C_6) -, tales como por ejemplo, -CH=CH-fenilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

(1) H,

(2) -CN,

(3) halo (por ej., F),

(4) alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, metilo, etilo y propilo),

(5) alquilo sustituido (por ej., alquilo C_1 a C_6 sustituido, tales como, por ejemplo, metilo sustituido y etilo sustituido) en el cual dicho alquilo sustituido está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes (por ej., 1 sustituyente) seleccionados del grupo que consiste en: (a) -OH, (b) -O-alquilo (por ej., -O-(alquilo C_1-C_3), tales como, por ejemplo, $-OCH_3$), (c) -O-alquilo (por ej., -O-(alquilo C_1-C_3)) sustituido con 1 hasta 3 átomos F (ejemplos de dicha porción alquilo sustituido -O- incluyen, sin carácter limitativo, $-OCHF_2$ y $-OCF_3$), y (d) $-N(R^{40})_2$ donde cada R^{40} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: (i) H, (ii) alquilo C_1-C_3 (por ej., metilo), (iii) $-CF_3$, y (e) halo (por ejemplo F, Cl, y Br, y también por ejemplo F, ejemplos de un grupo halo alquilo sustituido incluyen, sin carácter limitativo, $-CHF_2$), (ejemplos de dichos grupos alquilo sustituidos descritos en (5) incluyen sin carácter limitativo $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2OH$, y $-CH_2OCH_3$),

(6) alquinilo (por ej., etinilo),

(7) alquenilo (por ej., $-CH_2-CH=CH_2$),

(8) $-(CH_2)_mR^{11}$,

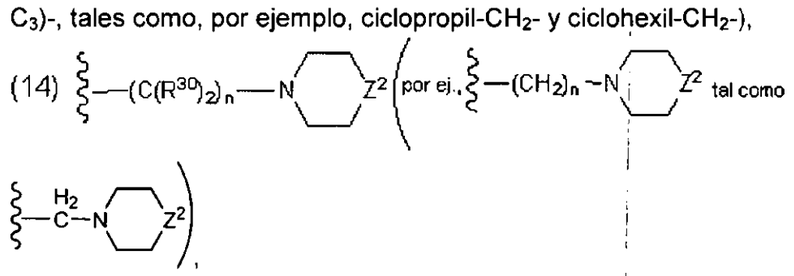
(9) $-N(R^{26})_2$,

(10) $-OR^{23}$ (por ej., -OH, $-OCH_3$ y –O-fenilo),

(11) $-N(R^{26})C(O)R^{42}$ donde en un ejemplo R^{26} es H o alquilo C_1 hasta C_6 (por ej., metilo) y R^{42} es alquilo (por ej., metilo), y en otro ejemplo $-N(R^{26})C(O)R^{42}$ es $-NHC(O)CH_3$,

(12) cicloalquilo (por ej., cicloalquilo C_3 a C_6, tales como, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo),

(13) cicloalquilalquilo (por ej., cicloalquil C_3 hasta C_6-alquilo (C_1 hasta C_3)-, tales como, por ejemplo, ciclopropil-CH_2- y ciclohexil-CH_2-),

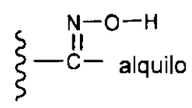
(14) 

(15) –O-(sustituido alquilo) en el cual dicho alquilo sustituido está sustituido con 1 hasta 3 átomos F (ejemplos de dicho resto –O-(alquilo sustituido) incluyen, sin carácter limitativo, $-OCHF_2$ y $-OCF_3$),

(16) $-S(O)_t$-alquilo, tales como, por ejemplo, (a) -S-alquilo (es decir, t es 0) tales como, por ejemplo, $-S-CH_3$, y (b) $-S(O)_2$-alquilo (es decir, t es 2) tales como, por ejemplo, $-S(O)_2CH_3$,

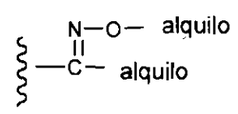
(17) –C(O)-alquilo (por ej., $-C(O)CH_3$),

(18)

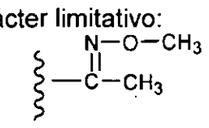


donde el metilo es un ejemplo de dicho resto alquilo,

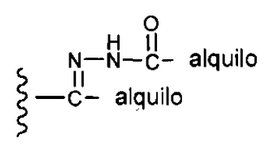
(19)



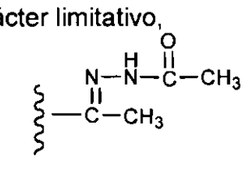
donde cada alquilo se selecciona en forma independiente, ejemplos de este resto incluyen, sin carácter limitativo:



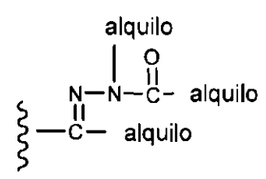
(20)



con cada alquilo seleccionado en forma independiente, ejemplos de este resto incluyen, sin carácter limitativo,



(21)

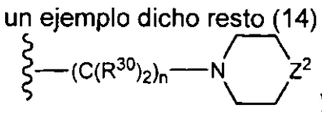


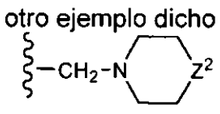
donde cada alquilo se selecciona en forma independiente,

(22) $-N(R^{48})-C(O)-R^{48}$ donde cada R^{48} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, metilo), y donde ejemplos de este resto incluyen, sin carácter limitativo, -NH-C(O)-H, y $-N(CH_3)-C(O)H$, y

(23) –C(O)-alquilo, tales como, por ejemplo, -C(O)-alquilo (C_1-C_6), tales como, por ejemplo, $-C(O)CH_3$; y

donde:

(a) en un ejemplo dicho resto (14) es  y n es 1,

(b) en otro ejemplo dicho resto (14) es  (es decir, n es 1, y cada R^{30} es H),

(c) en otro ejemplo Z^2 es –NH- en (a),

(d) en otro ejemplo Z^2 es –NH- en (b),

(e) en otro ejemplo Z^2 es –O- en (a),

(f) en otro ejemplo Z^2 es –O- en (b),

(g) en otro ejemplo Z^2 es $-CH_2-$ en (a),

(h) en otro ejemplo Z^2 es $-CH_2-$ en (b),

(i) en otro ejemplo R^2 es $-(CH_2)_mR^{11}$ y m es 1,

(j) en otro ejemplo R^2 es $-N(R^{26})_2$,

(k) en otro ejemplo R^2 es $-N(R^{26})_2$, y cada R^{26} es H (es decir, R^2 es $-NH_2$),

(l) en otro ejemplo R^2 es $-OR^{23}$, y

(m) en otro ejemplo R^2 es –OH (es decir, R^{23} es H);

cada R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en:

(1) H,

(2) alquenilo (por ej., $-CH_2CH=CH_2$),

(3) alquenilo sustituido,

(4) alquilo,

(5) alquilo sustituido,

(6) cicloalquilo,

(7) cicloalquilo sustituido,

(8) cicloalquilalquilo-,

(9) sustituido cicloalquilalquilo-,

(10) heterocicloalquilo,

(11) heterocicloalquilo sustituido,

(12) heterocicloalquilalquilo-,

(13) sustituido heterocicloalquilalquilo-,

(14) $-C(O)R^{10}$ donde en un ejemplo R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo (por ej., C_1 hasta C_6, por ej., metilo),

(15) arilheteroaril- (por ej., feniltiadiazolilo-),

(16) arilheteroaril- sustituido (por ej., feniltiadiazolilo- sustituido),

(17) heteroarilarilo-, tales como, por ejemplo, pirimidinilfenilo-, pirazinilfenilo-, piridinilfenil- (es decir, piridilfenilo-), furanilfenilo-, tienilfenilo-, tiazolilfenilo-, oxadiazolilfenilo-, y piridazinilfenilo-,

(18) heteroarilarilo- sustituido, tales como, por ejemplo, pirimidinilfenilo- sustituido, pirazinilfenilo sustituido, piridinilfenil- sustituido (es decir, piridilfenilo- sustituido), furanilfenilo- sustituido, tienilfenilo- sustituido, tiazolilfenilo- sustituido, pirimidinilfenilo sustituido, oxadiazolilfenilo- sustituido, y piridazinilfenilo- sustituido,

(19) arilo (por ej., fenilo),

(20) arilo sustituido (por ej., fenilo sustituido),

(21) heteroarilo (por ej., tiazolilo, tienilo, piridilo, y pirimidinilo),

(22) heteroarilo sustituido (por ej., tiazolilo sustituido, piridilo sustituido y pirimidinilo sustituido), ejemplos de grupos heteroarilo sustituido incluyen, por ejemplo bromotiazolilo-, bromopirimidinilo-, fluoropirimidinilo-, y etenilpirimidinilo-,

(23) heteroarilheteroaril- (por ej., pirimidinilpiridilo-, pirimidiniltiazolilo-, y pirimidinilpirazinilo-),

(24) sustituido heteroarilheteroaril- (por ej., sustituido pirimidinilpiridilo-, y sustituido pirimidinilpirazinilo-),

(25) arilaminoheteroaril- (por ej., fenil-NH-oxadiazolilo-),

(26) arilaminoheteroarilo sustituido (por ej., fenil-NH-oxadiazolilo-sustituido),

(27) arilalquinil- (por ej., aril alquinilo (C_2 a C_4) tales como, por ejemplo feniletinilo-),

(28) arilalquinil- sustituido (por ej., aril alquinilo (C_2 a C_4) -sustituido, tales como, por ejemplo, feniletinilo-sustituido),

(29) heteroarilalquinil- (por ej., heteroaril alquinilo (C_2 a C_4) -, tales como, por ejemplo, pirimidiniletinilo-),

(30) heteroarilalquinil-sustituido (por ej., heteroaril alquinilo (C_2 a C_4)sustituido, tales como, por ejemplo pirimidiniletinilo-sustituido),

(31) benzoheteroarilo (es decir, un fenilo fusionado y anillos heteroarilo), tales como, por ejemplo, benzotiazol y quinoxalina;

donde dichos grupos (7), (9), (11), (13), (16), (18), (20), (22), (24), (26), (28) y (30), R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 sustituidos están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-NH_2$, $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente, alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, por ej., metilo, etilo, e i-propilo), alquenilo (por ej., alquenilo C_2 hasta C_6, tales como, por ejemplo $-CH=CH_2$), halo (por ej., F, Cl y Br, y en otro ejemplo F), $-C(O)-NH-R^{28}$ (por ej., $-C(O)-NH-CH_3$), $-C(O)OR^{28}$ (por ej., $-C(O)OC_2H_5$), $-C(O)R^{28}$ (por ej., $-C(O)CH_3$), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$),

donde dichos grupos (3) y (5), R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 sustituidos están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-NH_2$, halo (por ej., F, Cl y Br, y en otro ejemplo F), -C(O)-

NH-R^{28} (por ej., -C(O)-NH-CH_3), -C(O)OR^{28} (por ej., -C(O)OC_2H_5), y -C(O)R^{28} (por ej., -C(O)CH_3), y

donde:

en un ejemplo dicho heteroarilo sustituido (resto (18) anterior) está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: -NH_2, alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, por ej., metilo), halo (por ej., F, Cl y Br, tales como, por ejemplo F),

en otro ejemplo dicho arilo sustituido (resto (20) anterior) está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en halo (por ej., F, Cl y Br), -C(O)-NH-R^{28} (por ej., -C(O)-NH-CH_3), -C(O)OR^{28} (por ej., -C(O)O-C_2H_5), y -C(O)R^{28} (por ej., -C(O)CH_3), y

en otro ejemplo dicho heteroarilo sustituido (resto (22) anterior) está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halo (por ej., Br, F, y Cl), alquenilo (por ej., alquenilo C_2 hasta C_6, tales como, por ejemplo, -CH=CH_2);

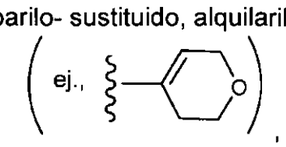
R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en: halo (por ejemplo, F, Cl, y Br, y en otro ejemplo F), -OH, alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, -CH_3), –O-alquilo (tales como, por ejemplo, -O-(alquilo C_1 hasta C_6), además, por ejemplo, -O-(alquilo C_1 hasta C_3), también por ejemplo, -O-(alquilo C_1 hasta C_2), y en un ejemplo –O-CH_3);

R^8 se selecciona del grupo que consiste en: H, -OH, -N(R^{10})$_2$ (por ej., -NH_2), -NR^{10}C(O)R^{12} (por ej., -NHC(O)CH_3), y alquilo (por ej., metilo);

cada R^9 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: halógeno, -CN, -NO_2, -OR^{10}, -SR^{10}, -N(R^{10})$_2$, y R^{10};

cada R^{10} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo-,

alquilarilo-, alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, sustituido heteroarilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroarilo- sustituido, alquilarilo- sustituido, heterocicloalquenilo

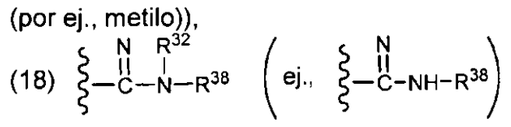


y heterocicloalquenilo sustituido, y donde:

dicho alquilo R^{10} sustituido está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-NO_2$, -CN, $-OR^{26}$, halo (por ej., F, Cl y Br, y en otro ejemplo F), $-C(O)-NH-R^{26}$ (por ej., $-C(O)-NH-CH_3$, es decir, R^{26} es alquilo, tales como metilo), $-C(O)OR^{26}$ (por ej., $-C(O)OC_2H_5$, es decir, R^{26} es alquilo, tales como etilo), y $-C(O)R^{26}$ (por ej., $-C(O)CH_3$, es decir, R^{26} es alquilo, tales como metilo), y

dicho arilo sustituido con R^{10}, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido y alquilaril- sustituido están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: (1) $-NH_2$, (2) $-NO_2$, (3) -CN, (4) -OH, (5) $-OR^{20}$, (6) $-OCF_3$, (7) alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6) sustituido con 1 hasta 3 halo átomos seleccionados en forma independiente (por ej., F, Cl y Br), ejemplos del alquilo sustituido incluyen, sin carácter limitativo, $-CF_3$, $-CHF_2$ and–CH_2F, (8) $-C(O)R^{38}$ (por ej., R^{38} es H o alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, metilo o etilo), por ejemplo, R^{38} es alquilo (por ej., metilo), de este modo, un ejemplo de $-C(O)R^{38}$ es $-C(O)CH_3$), (9) alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, por ej., metilo, etilo, e i-propilo), (10) alquenilo (por ej., alquenilo C_2 hasta C_6, tales como, por ejemplo $-CH=CH_2$), (11) halo (por ej., F, Cl y Br, y en otro ejemplo F), (12) $-C(O)-NH-R^{26}$

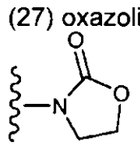
(por ej., -C(O)-NH-CH_3), (13) -C(O)OR^{38} (por ej., R^{38} es H o alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, metilo o etilo), por ejemplo, R^{38} es alquilo (por ej., metilo o etilo), de este modo, por ejemplo, -C(O)OR^{38} es -C(O)OC_2H_5), (14) -C(O)-NR^{32}-$(C(R^{30})_2)_n$-$N(R^{38})_2$ (por ej., -C(O)-NH-$(CH_2)_n$-$N(R^{38})_2$) (donde (a) en un ejemplo R^{32} es H, (b) en otro ejemplo cada R^{30} es H, (c) en otro ejemplo n es 2, (d) en otro ejemplo cada R^{38} se selecciona en forma independiente, (e) en otro ejemplo cada R^{38} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., metilo), (f) en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H, y cada R^{38} se selecciona en forma independiente, (g) en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H, y cada R^{38} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., metilo), (15) -$S(O)_tR^{38}$ (donde en un ejemplo t es 2, y en otro ejemplo R^{38} es alquilo (por ej., metilo o isopropilo), y en otro ejemplo t es 2 y R^{38} es alquilo (por ej., metilo o isopropilo)), (16) -C(O)-NR^{32}-R^{38} (por ej., -C(O)-NR^{32}-R^{38}) (donde un ejemplo R^{32} es H, en otro ejemplo R^{38} es alquilo (por ej., propilo), y en otro ejemplo R^{32} es H y R^{38} es alquilo (por ej., propilo)), (17) -NR^{32}-C(O)-R^{38} (por ej., -NH-C(O)-R^{38}) (donde en un ejemplo R^{32} es H, en otro ejemplo R^{38} es alquilo (por ej., metilo), y en otro ejemplo R^{32} es H y R^{38} es alquilo (por ej., metilo)),

(18)  (ej.,)

(donde en un ejemplo R^{32} es H, en otro ejemplo R^{38} es H, y en otro ejemplo R^{32} es H y R^{38} es H), (19) –NHR^{20} (por ej., -$NHCH_3$, -NHC_2H_5), (20) cicloalquilo (por ej., cicloalquilo C_3 a C_6, tales como, por ejemplo, ciclopropilo), (21) –O-alquil-O-R^{20} (por ej., -O-alquil (C_1 hasta C_6)-OR^{20}, tales como, por ejemplo, -O-CH_2CH_2-OCH_3), (22) hidroxialquilo (por ej., hidroxialquilo (C_1 hasta C_6), tales como, por ejemplo, -CH_2OH y –$C(CH_3)_2OH$),

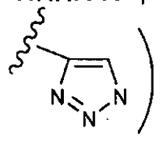
(23) –$N(R^{20})_2$ donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente (por ej., -$N(CH_3)_2$), (24) –alquil-OR^{20} (por ej., -alquil (C_1 hasta C_6)-OR^{20}, tales como, por

ejemplo, $-CH_2OCH_3$), (25) –O-alquil-OH (por ej., -O-alquil (C_1 hasta C_6)-OH, tales como, por ejemplo, $-O-CH_2-CH_2-OH$), (26) –NH(hidroxialquilo) (por ej., -NH(hidroxialquilo (C_1 hasta C_6), tales como, por ejemplo, $-NH(CH_2CH_2OH)$), y (27) oxazolidinona, tales como, por ejemplo,



;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: F, -OH, -CN, $-OR^{10}$, $-NHNR^1R^{10}$, $-SR^{10}$ y heteroarilo (por ej., triazolilo, tales como, por ejemplo,



;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo-, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo-, alquilheteroaril- y alquilarilo-;

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en: H, -OH, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo-, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo-, alquilheteroaril- y alquilarilo-;

R^{20} representa alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, metilo, etilo o isopropilo);

R^{23} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo (por ej., alquilo C_1 a C_6, tales como, por ejemplo, metilo e i-propilo), arilo (por ej., fenilo), cicloalquilo (por ej., cicloalquilo C_3 a C_6, tales como, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo), y cicloalquilalquil- (por ej., cicloalquilalquilo- C_3 hasta C_6, tales como $-(CH_2)_n$-cicloalquilo, tales como $-(CH_2)_n$-cicloalquilo (C3 hasta C6), donde cada H de cada

resto $-(CH_2)_n-$ puede estar sustituido en forma independiente con un grupo alquilo (por ej., alquilo C_1 a C_6, tales como, por ejemplo, metilo), y donde en un ejemplo n es 1 y el resto $-CH_2-$ no está sustituido, es decir, $-CH_2$-cicloalquilo, tales como, $-CH_2$-ciclopropilo, es un ejemplo de dicho resto cicloalquilalquil-);

cada R^{26} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 a C_6, tales como, por ejemplo, metilo y etilo);

R^{28} es alquilo (por ej., alquilo C_1 a C_6, tales como, por ejemplo, metilo o etilo);

cada R^{30} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo (por ej., alquilo C_1 a C_6, tales como, por ejemplo metilo, etilo e i-propilo), y F, y donde en un ejemplo cada R^{30} es H;

cada R^{32} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 a C_6, tales como, por ejemplo metilo, etilo y propilo), y donde cada R^{32} es en general H;

cada R^{35} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo C_1 a C_6 (por ej., metilo, etilo, i-propilo, y propilo), y donde en un ejemplo ambos R^{35} sustituyentes son grupos alquilo iguales o diferentes (por ej., ambos grupos R^{35} son el mismo grupo alquilo, tal como metilo), y en otro ejemplo un grupo R^{35} es H y el otro grupo R^{35} es alquilo, tales como metilo), y en otro ejemplo cada R^{35} es con preferencia H;

R^{36} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, metilo, etilo y propilo), y –O-alquilo (por ej., -O-alquilo (C_1 hasta C_6), tales como, por ejemplo, -O-alquilo (C_1 hasta C_2), tales como, por ejemplo, $-OCH_3$), y con preferencia R^{36} se selecciona del grupo que consiste en H y metilo, y con mayor preferencia R^{36} es H;

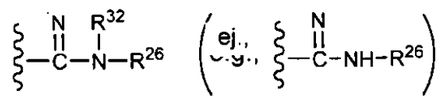
cada R^{38} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo-, alquilarilo-, alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, sustituido heteroarilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril- sustituido y alquilarilo- sustituido, y donde:

dicho alquilo sustituido R^{38} está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, $-OR^{26}$, halo (por ej., F, Cl y Br, y en otro ejemplo F), $-C(O)-NH-R^{28}$ (por ej., $-C(O)-NH-CH_3$), $-C(O)OR^{28}$ (por ej., $-C(O)OC_2H_5$), y $-C(O)R^{28}$ (por ej., $-C(O)CH_3$), y

dicho arilo sustituido R^{38}, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, sustituido heteroarilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido y alquilaril- sustituido están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: (1) $-NH_2$, (2) $-NO_2$, (3) -CN, (4) -OH, (5) $-OR^{20}$, (6) $-OCF_3$, (7) $-CF_3$, (8) $-C(O)R^{26}$ (por ej., R^{26} es H o alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, metilo o etilo, por ejemplo, R^{26} es alquilo (por ej., metilo), de este modo, un ejemplo de $-C(O)R^{26}$ es $-C(O)CH_3$), (9) alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, por ej., metilo, etilo, e i-propilo), (10) alquenilo (por ej., alquenilo C_2 hasta C_6, tales como, por ejemplo $-CH=CH_2$), (11) halo (por ej., F, Cl y Br, y en otro ejemplo F), (12) $-C(O)-NH-R^{26}$ (por ej., $-C(O)-NH-CH_3$), (13) $-C(O)OR^{26}$ (por ej., R^{26} es H o por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, metilo o etilo, por ejemplo, R^{26} es alquilo (por ej., metilo o etilo), de este modo, por ejemplo, $-C(O)OR^{26}$ es $-C(O)OC_2H_5$), (14) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-N(R^{26})_2$ (por ej., $-C(O)-NH-(CH_2)_n-N(R^{26})_2$) (donde (a) en un ejemplo R^{32} es H, (b) en otro ejemplo cada R^{30} es H, (c) en otro ejemplo n es 2, (d) en otro ejemplo cada R^{26} se selecciona en forma independiente, (e) en otro ejemplo cada

R^{26} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo), (f) en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H, y cada R^{26} se selecciona en forma independiente, (g) en otro ejemplo R^{32} es H, cada R^{30} es H, y cada R^{26} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo), (15) $-S(O)_tR^{26}$ (donde en un ejemplo t es 2, y en otro ejemplo R^{26} es metilo, y en otro ejemplo t es 2 y R^{26} es metilo), (16) $-C(O)N(R^{32})(R^{26})$ (donde en un ejemplo R^{32} es H, en otro ejemplo R^{26} es alquilo (por ej., propilo), y en otro ejemplo R^{32} es H y R^{26} es alquilo (por ej., propilo)), (17) $-NR^{32}C(O)R^{26}$ (por ej., $-NHC(O)R^{26}$) (donde en un ejemplo R^{32} es H, en otro ejemplo R^{26} es alquilo (por ej., metilo), y en otro ejemplo R^{32} es H y R^{26} es alquilo (por ej., metilo)),

(18) 

(donde en un ejemplo R^{32} es H, en otro ejemplo R^{26} es H, y en otro ejemplo R^{32} es H y R^{26} es H); y (19) $-NHR^{20}$;

R^{42} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo $-CH_3$), arilo (por ej., fenilo), heteroarilo (por ej., tiazolilo y piridilo), y cicloalquilo (por ej., cicloalquilo C_3 a C_6, tales como, por ejemplo, ciclopropilo);

R^{44} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, alquilo C_1 hasta C_3, tales como, por ejemplo, metilo, etilo e i-propilo), cicloalquilo (por ej., cicloalquilo C_3 hasta C_6, tales como, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (por ej., cicloalquil (C_3 hasta C_6) alquilo (C_1 hasta C_6), tales como, por ejemplo, cicloalquil (C_3 hasta C_6)alquilo (C_1 hasta C_3), tales como, por ejemplo, cicloalquil-metilo- (C_3 hasta C_6), tales como, por ejemplo, ciclopropil-metil- y ciclohexil-metilo-), y en un ejemplo, R^{44} es H;

Cada R^{46} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, C_1 hasta C_3 alquilo, tales como, por ejemplo, metilo, etilo e i-propilo), cicloalquilo (por ej., cicloalquilo C_3 hasta C_6, tales como, por ejemplo, ciclopropilo y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (por ej., cicloalquil (C_3 hasta C_6) alquilo (C_1 hasta C_6), tales como, por ejemplo, cicloalquil (C_3 hasta C_6) alquilo (C_1 hasta C_3), tales como, por ejemplo, cicloalquil (C_3 hasta C_6) -metilo-, tales como, por ejemplo, ciclopropil-metil- y ciclohexil-metilo-), y en un ejemplo, cada R^{46} es H; y

con la salvedad de que:

(1) Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos un sustituyente es halo; y/o

(2) R^2 está alquilo sustituido en el cual dicho sustituyente es $-OCH_3$, o R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$; y/o

(3) por lo menos uno de R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo-sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) arilheteroarilo- sustituido,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$); y/o

(4) R^{5A} es alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, $-CH_3$); y/o

(5) R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos un sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $-S(O)_tR^{38}$ donde R^{38} es isopropilo,

(b) –O-alquil-O-R^{20},

(c) hidroxialquilo,

(d) $-N(R^{20})_2$,

(e) –alquil-OR^{20},

(f) –O-alquil-OH,

(g) –NH(hidroxialquilo), y

(h) oxazolidinona; y/o

(6) R^{20} es isopropilo.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 la salvedad es que:

(1) Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos uno sustituyente es halo; y/o

(2) R^2 está alquilo sustituido en el cual dicho sustituyente es $-OCH_3$, o R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$; y/o

(3) por lo menos uno de R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo-sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) arilheteroarilo- sustituido,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$); y/o

(4) R^{5A} es alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, $-CH_3$); y/o

(5) R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos uno sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $-O$-alquil-O-R^{20},

(b) hidroxialquilo,

(c) $-N(R^{20})_2$,

501

(d) –alquil-OR^{20},

(e) –O-alquil-OH,

(f) –NH(hidroxialquilo), y

(g) oxazolidinona; y/o

(6) R^{20} es isopropilo.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 la salvedad es que:

(1) Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos uno sustituyente es halo; y/o

(2) R^2 está alquilo sustituido en el cual dicho sustituyente es $–OCH_3$, o R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2OH$ y $–CH_2OCH_3$; y/o

(3) por lo menos uno de R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo- sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

502

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: -NHR^{20} (por ej., -$NHCH_2CH_3$ y –$NHCH_3$), -$N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y –OR^{20} (por ej., -OCH_3); y/o

(4) R^{5A} es alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, -CH_3); y/o

(5) R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos uno sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) –O-alquil-O-R^{20},

(b) hidroxialquilo,

(c) –$N(R^{20})_2$,

(d) –alquil-OR^{20},

(e) –O-alquil-OH,

(f) –NH(hidroxialquilo), y

(g) oxazolidinona.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 la salvedad es que:

(1) Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos uno sustituyente es halo; y/o

(2) por lo menos uno de R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo-sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$); y/o

(3) R^{5A} es alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, $-CH_3$); y/o

(4) R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos uno sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $-O$-alquil-O-R^{20},

(b) hidroxialquilo,

(c) $-N(R^{20})_2$,

(d) $-$alquil-OR^{20},

(e) $-O$-alquil-OH,

(f) $-NH$(hidroxialquilo), y

(g) oxazolidinona.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 la salvedad es que:

(1) Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos uno sustituyente es halo; y/o

(2) R^2 está alquilo sustituido en el cual dicho sustituyente es $-OCH_3$, o R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$; y/o

(3) R^5 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo- sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$); y/o

(4) R^{5A} es alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, $-CH_3$); y/o

(5) R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos uno sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

505

(a) –O-alquil-O-R^{20},

(b) hidroxialquilo,

(c) –N(R^{20})$_2$,

(d) –alquil-OR^{20},

(e) –O-alquil-OH,

(f) –NH(hidroxialquilo), y

(g) oxazolidinona; y/o

(6) R^{20} es isopropilo.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 la salvedad es que:

(1) Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos uno sustituyente es halo; y/o

(2) R^2 está alquilo sustituido en el cual dicho sustituyente es –OCH_3, o R^2 se selecciona del grupo que consiste en: -CH_2OH y –CH_2OCH_3; y/o

(3) R^5 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo- sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$); y/o

(4) R^{5A} es alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, $-CH_3$); y/o

(5) R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos uno sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $-O$-alquil-O-R^{20},

(b) hidroxialquilo,

(c) $-N(R^{20})_2$,

(d) -alquil-OR^{20},

(e) $-O$-alquil-OH,

(f) $-NH$(hidroxialquilo), y

(g) oxazolidinona.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 la salvedad es que:

(1) Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos uno sustituyente es halo; y/o

(2) R^5 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo- sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: -NHR^{20} (por ej., -$NHCH_2CH_3$ y –$NHCH_3$); -$N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y –OR^{20} (por ej., -OCH_3); y/o

(3) R^{5A} es alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, -CH_3); y/o

(4) R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos uno sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) –O-alquil-O-R^{20},

(b) hidroxialquilo,

(c) –$N(R^{20})_2$,

(d) –alquil-OR^{20},

(e) –O-alquil-OH,

(f) –NH(hidroxialquilo), y

(g) oxazolidinona.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos uno sustituyente es halo.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, R^2 está alquilo sustituido en el cual dicho sustituyente es $-OCH_3$.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, por lo menos uno de R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo-sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que

consiste en: $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$).

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 por lo menos uno de R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 se selecciona del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo-sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 por lo menos uno de R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$).

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, R^5 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo-sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$).

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 R^5 se selecciona del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo- sustituido, pirimidinilpirazinilo-sustituido, y benzoheteroarilo.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0 R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: -NHR^{20} (por ej., -$NHCH_2CH_3$ y –$NHCH_3$), -$N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y –OR^{20} (por ej., -OCH_3).

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, R^{5A} es alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, -CH_3).

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos uno sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -$S(O)_tR^{38}$ donde R^{38} es isopropilo,

(b) –O-alquil-O-R^{20},

(c) hidroxialquilo,

(d) –$N(R^{20})_2$,

(e) –alquil-OR^{20},

(f) –O-alquil-OH,

(g) –NH(hidroxialquilo), y

(h) oxazolidinona.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos uno sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) –O-alquil-O-R^{20},

(b) hidroxialquilo,

(c) –N(R^{20})$_2$,

(d) –alquil-OR^{20},

(e) –O-alquil-OH,

(f) –NH(hidroxialquilo), y

(g) oxazolidinona.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, R^{20} es isopropilo.

Cuando R^1 es un grupo cicloalquilo (es decir, R^1 es R^{10} donde R^{10} es cicloalquilo), ejemplos dicho grupo cicloalquilo incluyen, sin carácter limitativo, ciclopropilo y ciclobutilo.

Cuando R^1 es un grupo heterocicloalquilo (es decir, R^1 es R^{10} donde R^{10} es heterocicloalquilo), ejemplos de dicho grupo heterocicloalquilo incluyen, sin carácter limitativo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

Cuando R^1 es un grupo heteroarilo (es decir, R^1 es R^{10} y R^{10} es heteroarilo), ejemplos de dicho grupo heteroarilo incluyen, sin carácter limitativo,

(a) unheteroarilo sustituido,

(b) heteroarilo sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: –C(O)R^{38} (por ej., R^{38} es alquilo tales como metilo) ,–NHR^{20} (por ej., -$NHCH_3$), -OR^{20} (por ej., -OCH_3), cicloalquilo (por ej., ciclopropilo) y halo (por ej., Cl),

(c) heteroarilo seleccionados del grupo que consiste en: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-O, y pirimidinilo,

(d) heteroarilo seleccionados del grupo que consiste en: pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, piridilo N-O, y pirimidinilo, donde dicho heteroarilo está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-C(O)R^{38}$ (por ej., R^{38} es alquilo tales como metilo) ,$-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_3$), $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$), cicloalquilo (por ej., ciclopropilo) y halo (por ej., Cl), y

(e) heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en: tienilo sustituido con $-C(O)R^{38}$ (tales como, por ejemplo, tienilo sustituido con $-C(O)CH_3$), tiazolilo sustituido con $-NHR^{20}$ tales como, por ejemplo (tiazolilo sustituido con $-NHCH_3$), piridilo sustituido con halo (tales como, por ejemplo, piridilo sustituido con –Cl), piridilo sustituido con $-OR^{20}$ (tales como, por ejemplo, piridilo sustituido con metilo), y pirimidinilo sustituido con $-OR^{20}$ (tales como, por ejemplo, pirimidinilo sustituido con $-OCH_3$).

Cuando R^1 es un grupo heteroarilo (es decir, R^1 es R^{10} y R^{10} es heteroarilalquilo), ejemplos de dicho grupo heteroarilo incluyen, sin carácter limitativo,

(a) heteroarilalquil- no sustituido

(b) heteroarilalquil- sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-C(O)R^{38}$ (por ej., R^{38} es alquilo tales como metilo), $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_3$), $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$), y halo (por ej., Cl),

(c) heteroarilalquil- seleccionado del grupo que consiste en: pirrolilalquil- (por ej., pirrolilCH_2-), pirazolilalquil- (por ej., pirazolilCH_2-), imidazolilalquil- (por ej., imdazolil-CH_2-), furanilalquil- (por ej., furanilCH_2-), tienilalquil- (por ej., tienilCH_2-), tiazolilalquil- (por ej., tiazolilCH_2-), piridilalquil- (por ej., piridilCH_2-), piridilo N-O alquil- (por ej., piridil(N-O)CH_2-), y pirimidinilalquil- (por ej., pirimidinilCH_2-),

(d) heteroarilalquil- seleccionados del grupo que consiste en: pirrolilalquil- (por ej., pirrolilCH_2-), pirazolilalquil- (por ej., pirazolilCH_2-), imidazolilalquil- (por ej., imdazolilCH_2-), furanilalquil- (por ej., furanilCH_2-), tienilalquil- (por ej., tienilCH_2-), tiazolilalquil- (por ej., tiazolilCH_2-), piridilalquil- (por ej., piridilCH_2-), piridilo N-O alquil- (por ej., piridil(N-O)CH_2-), y pirimidinilalquil- (por ej., pirimidinilCH_2-), donde dicho heteroarilo está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-C(O)R^{38}$ (por ej., R^{38} es alquilo tales como metilo) ,$-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_3$), $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$), y halo (por ej., Cl), y

(e) heteroarilalquil- seleccionados del grupo que consiste en: tienilalquil- sustituido con un grupo $-C(O)R^{20}$ (tales como, por ejemplo, tienilCH_2- sustituido con $-C(O)CH_3$), tiazolilalquil- sustituido con $-NHR^{20}$ tales como, por ejemplo (tiazolilCH_2- sustituido con $-NHCH_3$), piridilalquil- sustituido con halo (tales como, por ejemplo, piridilCH_2- sustituido con –Cl), piridilalquil- sustituido con $-OR^{20}$ (tales como, por ejemplo, piridilCH_2- sustituido con metilo), y pirimidinilalquil- sustituido con $-OR^{20}$ (tales como, por ejemplo, pirimidinilCH_2- sustituido con $-OCH_3$).

Cuando R^1 es un grupo arilo (es decir, R^1 es R^{10} y R^{10} es arilo), ejemplos de dicho grupo arilo incluyen, sin carácter limitativo, fenilo y naftilo, y con preferencia fenilo.

Cuando R^1 es un grupo arilalquilo (es decir, R^1 es R^{10} y R^{10} es arilalquilo), ejemplos de dicho grupo aril alquilo incluyen, sin carácter limitativo, $-(C(R^{30})_2)_n$fenilo (por ej., $-(CH_2)_n$fenilo), donde en un ejemplo dicho arilalquilo- es $-(C(R^{30})_2)_n$fenilo donde n es 1, y en otro ejemplo dicho arilalquil- es $-(CH_2)_n$fenilo donde n es 1 (es decir, dicho arilalquil- es bencilo).

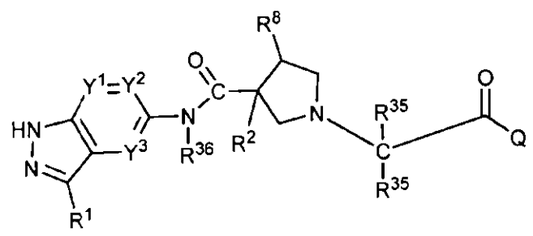
Cuando R^1 es un grupo arilalquilo sustituido (es decir, R^1 es R^{10} y R^{10} es un arilalquilo sustituido), ejemplos de dicho grupo aril alquilo sustituido incluyen, sin carácter limitativo, $-(C(R^{30})_2)_n$fenilo sustituido (por ej., $-(CH_2)_n$fenilo sustituido),

donde en un ejemplo dicho arilalquil- sustituido es $-(C(R^{30})_2)_n$ fenilo sustituido donde n es 1, y en otro ejemplo dicho arilalquil-sustituido es $-(CH_2)_n$fenilo sustituido donde n es 1 (es decir, dicho arilalquil- sustituido está sustituido bencilo), donde el resto arilo de dicho arilalquilo sustituido está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: halo (por ej., F, Cl y Br), $-CF_3$, y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$).

Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que cuando Q^1 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido los dos átomos de carbono comunes a los dos anillos fusionados no están sustituidos. De este modo, no hay grupos R^3 y grupos R^4 en 2.9 cuando Q^1 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay grupos R^3 y ni R^4 en 2.10 cuando Q^1 fusionado en las posiciones R^3 y R^4 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay grupos R^6 y ni R^7 en 2.10 cuando Q^1 fusionado en las posiciones R^6 y R^7 es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay grupos R^3 y ni grupos R^4 en 2.11 cuando Q^1 fusionado en las posiciones R^3 y R^4 positions es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay grupos R^3 y ni grupos R^4 en 2.13 cuando Q^1 fusionado en las posiciones R^3 y R^4 positions es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay grupos R^3 y ni grupos R^4 en 2.14 cuando Q^1 fusionado en las posiciones R^3 y R^4 positions es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay grupos R^3 y ni grupos R^4 en 2.15 cuando Q^1 fusionado en las posiciones R^3 y R^4 positions es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. No hay grupos R^6 y ni grupos R^7 en 2.15 cuando Q^1 fusionado en las posiciones R^3 y R^4 positions es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

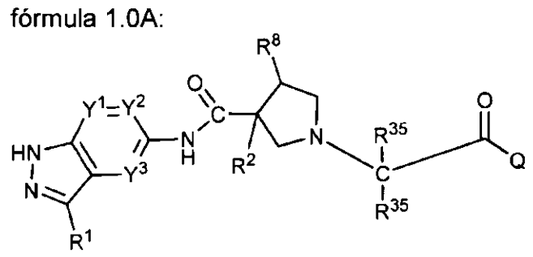
En una realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1. De este modo, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0A1:

516



(1.0A1)

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1 y R^{36} es H. De este modo, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0A:



(1.0A)

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, Z es 1 y and R^{36} es $-OCH_3$.

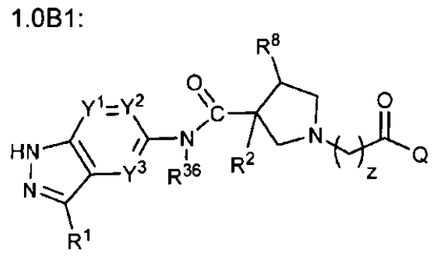
En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1, y cada R^{35} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, i-propilo y propilo (por ej., un R^{35} es H y el otro es metilo, o ambos sustituyentes R^{35} son metilo, o con preferencia ambos sustituyentes R^{35} are H).

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1, cada R^{35} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, i-propilo y propilo (por ej., un R^{35} es H y el otro es metilo, o ambos sustituyentes R^{35} son metilo, o con preferencia ambos sustituyentes R^{35} are H), y R^{36} se selecciona del grupo que consiste en: H, metilo, etilo y propilo.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1, cada R^{35} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, i-propilo y propilo (por ej., un R^{35} es H y el otro es metilo, o ambos sustituyentes R^{35} son metilo, o con preferencia ambos sustituyentes R^{35} are H), y R^{36} se selecciona del grupo que consiste en: H y metilo.

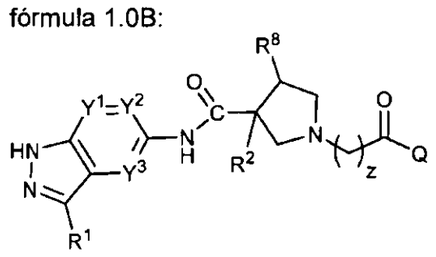
En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es 1, cada R^{35} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, i-propilo y propilo (por ej., un R^{35} es H y el otro es metilo, o ambos sustituyentes R^{35} son metilo, o con preferencia ambos sustituyentes R^{35} are H), y R^{36} es: H.

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, cada R^{35} es H. De este modo, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0B1:



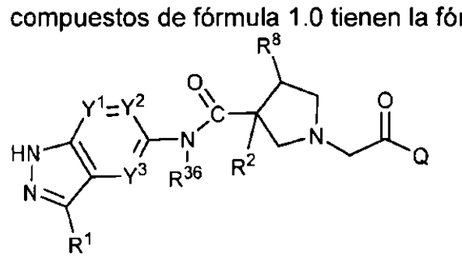
(1.0B1)

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, cada R^{35} es H y R^{36} es H. De este modo, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0B:



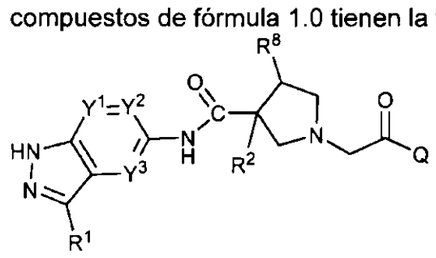
(1.0B)

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es con preferencia 1 y cada R^{35} es con preferencia H. De este modo, en esta realización los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0C1:



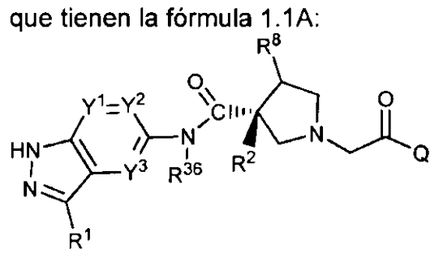
(1.0C1)

En otra realización de los compuestos de fórmula 1.0, z es con preferencia 1, cada R^{35} es con preferencia **H**, y R^{36} es H. De este modo, con preferencia los compuestos de fórmula 1.0 tienen la fórmula 1.0C:



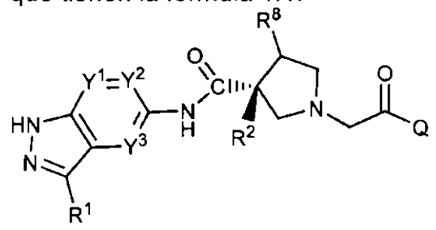
(1.0C)

Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1.0 que tienen la fórmula 1.1A:



(1.1A)

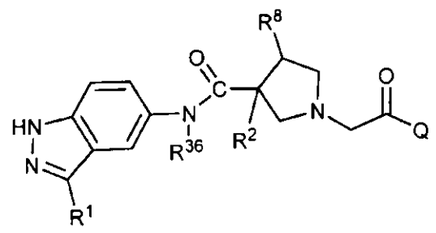
Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1.0 que tienen la fórmula 1.1:



(1.1)

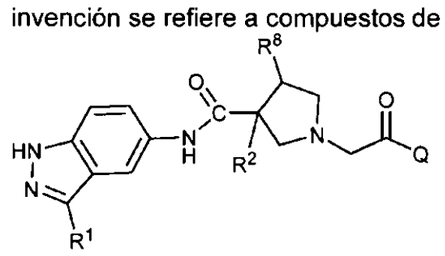
donde todos los sustituyentes son como se los definió para la fórmula 1.0.

Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmulas 1.0 y 1.1A en los cuales Y^1, Y^2, y Y^3 son -CH=. De este modo, una realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1.2A:



(1.2A)

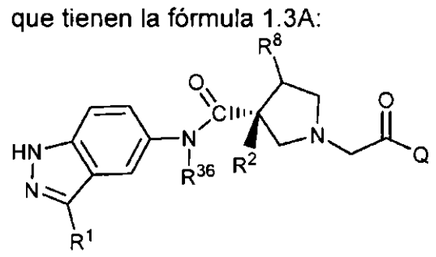
Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmulas 1.0 y 1.1 en los cuales Y^1, Y^2, y Y^3 son -CH=. De este modo, una realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1.2:



(1.2)

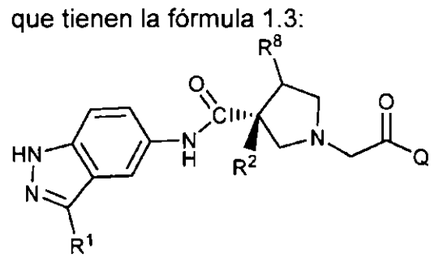
donde todos los sustituyentes son como se los definió para la fórmula 1.0.

Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1.0 que tienen la fórmula 1.3A:



(1.3A)

Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula 1.0 que tienen la fórmula 1.3:



(1.3)

donde todos los sustituyentes son como se los definió para la fórmula 1.0.

Ejemplos de Q incluyen, sin carácter limitativo: restos 2.1, 2.2, 2.3., 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.14, o 2.15 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

Ejemplos de Q también incluyen, sin carácter limitativo: restos 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.14, o 2,15 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

Ejemplos de Q también incluyen, sin carácter limitativo: restos 2.17, 2.18, 2.19, 2.20 y 2.21 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

Ejemplos de Q también incluyen, sin carácter limitativo: restos 2.17, 2.18, 2.19, 2.20 y 2.21 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

Ejemplos de Q incluyen, sin carácter limitativo: restos 2.12, 2.13, o 2.16 donde cada R^3, R^4, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

Ejemplos de Q también incluyen, sin carácter limitativo: restos 2.12, 2.13, o 2.16 donde cada R^3, R^4, y R^7 es H.

Ejemplos de Q incluyen, sin carácter limitativo: resto 2.22 donde cada R^3, R^4, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

Ejemplos de Q también incluyen, sin carácter limitativo: resto 2.22 donde cada R^3, R^4, y R^7 es H.

De este modo, en un ejemplo de Q, Q es un resto 2.1 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.1 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.1 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.2 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.2 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.2 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.3 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.3 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.3 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.4 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.4 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.4 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.5 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.5 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.5 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.6 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.6 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.7 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.7 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.7 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.8 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.8 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.8 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.9 o 2,10 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.9 o 2,10 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.9 o 2,10 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.11 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.11 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.11 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.12 o 2.13 donde cada R^3, R^4, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.12 o 2.13 donde cada R^3, R^4, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.12 o 2.13 donde cada R^3, R^4, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.14 o 2.15 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.14 o 2.15 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.14 o 2.15 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.16 donde cada R^3, R^4, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.17 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.17 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.17 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.18 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.18 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.18 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.19 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.19 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.19 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.20 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.20 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.20 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.21 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.21 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

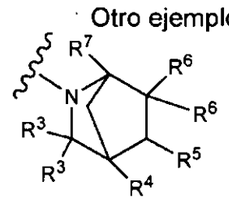
En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.21 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.22 donde cada R^3, R^4, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo metilo).

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.22 donde cada R^3, R^4, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

En otro ejemplo de Q, Q es un resto 2.22 donde cada R^3, R^4, y R^7 es H.

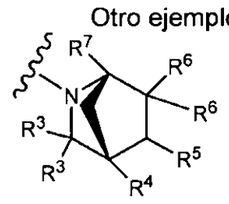
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:



(2.3A)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

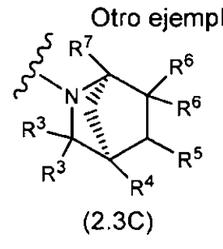
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:



(2.3B)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

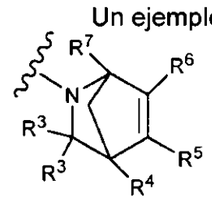
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:



(2.3C)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

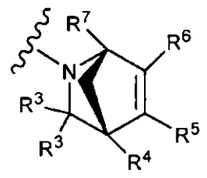
Un ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



(2.4A)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

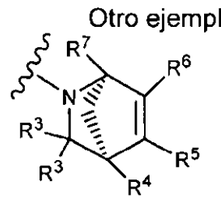
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



(2.4B)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

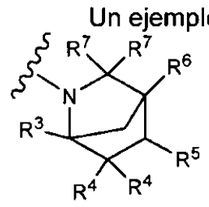
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



(2.4C)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

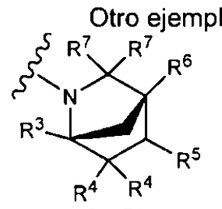
Un ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



(2.5A)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

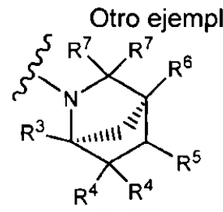
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



(2.5B)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

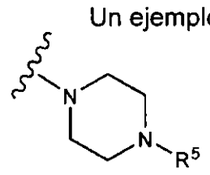
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



(2.5C)

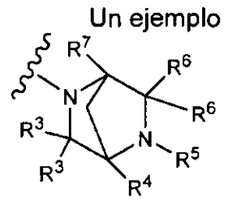
(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

Un ejemplo del sustituyente Q 2.6 es:



(2.6A)

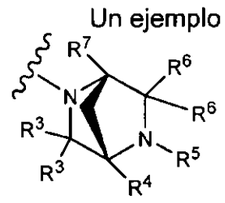
Un ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



(2.7A)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

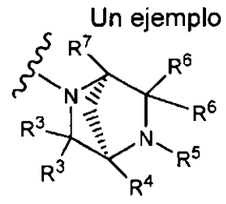
Un ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



(2.7B)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

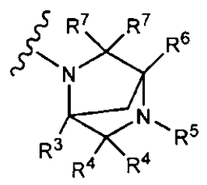
Un ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



(2.7C)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

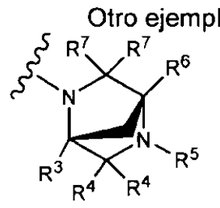
Un ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



(2.8A)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

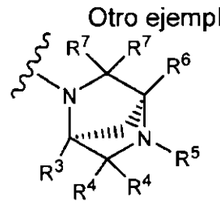
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



(2.8B)

(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

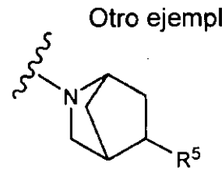
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



(2.8C)

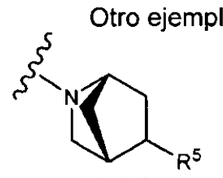
(es decir, cada R^{24} es H y w es 1).

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:



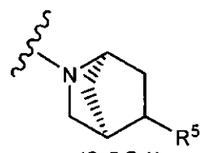
(2.3A1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:



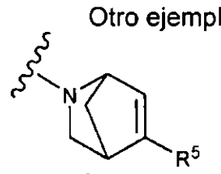
(2.3B1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.3 es:



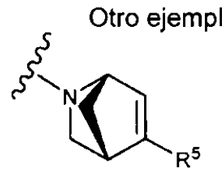
(2.3C1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



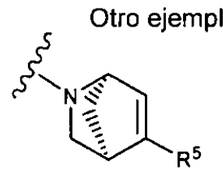
(2.4A1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



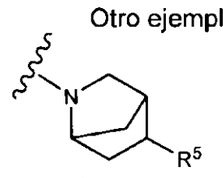
(2.4B1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.4 es:



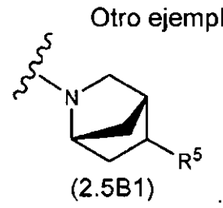
(2.4C1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



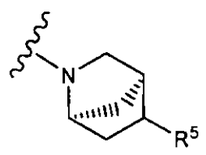
(2.5A1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



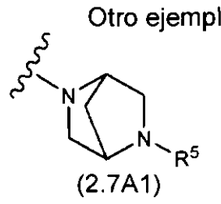
(2.5B1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.5 es:



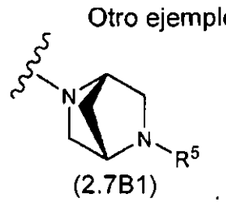
(2.5C1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



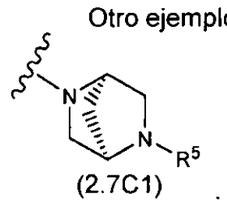
(2.7A1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



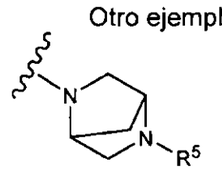
(2.7B1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.7 es:



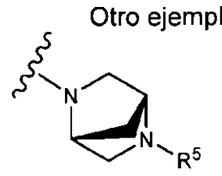
(2.7C1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



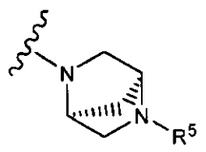
(2.8A1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



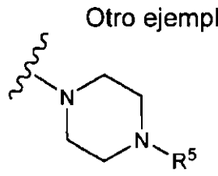
(2.8B1)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.8 es:



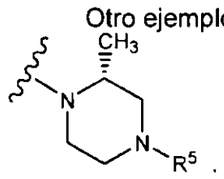
(2.8C1)

Otro ejemplo del sustituyente Q es el anillo de piperazina:

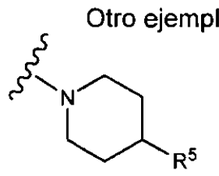


sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en grupos R^3, siempre que dicho uno o dos sustituyentes no son H. En una realización dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en grupos alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, por ej., metilo). En otra realización hay un sustituyente en dicho anillo piperazina. En otra realización hay un sustituyente en dicho anillo piperazina y dicho sustituyente es metilo.

Otro ejemplo del sustituyente Q es el anillo de piperazina:

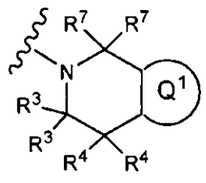


Otro ejemplo del sustituyente Q es el anillo de piperidina:



sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en grupos R^3, siempre que dicho uno o dos sustituyentes no son H. En una realización dichos sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo grupos (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, por ej., metilo). En otra realización hay un sustituyente en dicho anillo de piperidina. En otra realización hay un sustituyente en dicho anillo de piperidina y dicho sustituyente es metilo.

En un ejemplo del sustituyente Q 2.16

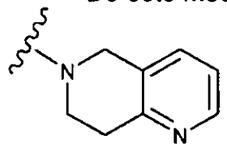


(2.16)

Q^1 es heteroarilo.

En otro ejemplo del sustituyente Q 2.16 Q^1 es arilo.

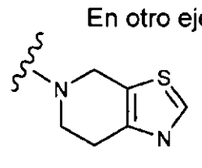
De este modo, un ejemplo del sustituyente Q 2.16 es 2.16A:



(2.16A)

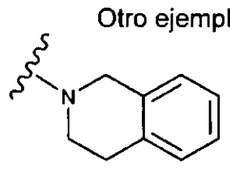
(es decir, Q^1 es piridilo, y cada R^3, R^4 y R^7 es H).

En otro ejemplo, el sustituyente Q 2.16 es 2.16A1:



(2.16A1)

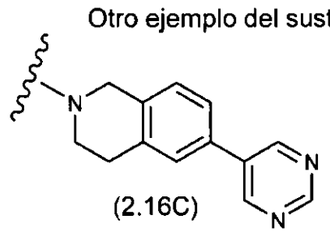
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.16 es 2.16B:



(2.16B)

(es decir, Q^1 es fenilo, y cada R^3, R^4 y R^7 es H).

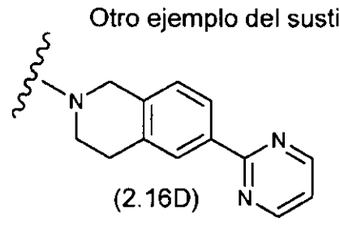
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.16 es 2.16C



(2.16C)

(es decir, Q^1 es fenilo sustituido, y cada R^3, R^4 y R^7 es H).

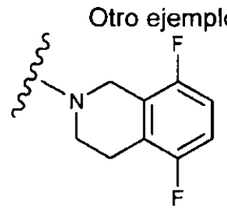
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.16 es 2.16D



(2.16D)

(es decir, Q^1 es fenilo sustituido, y cada R^3, R^4 y R^7 es H).

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.16 es 2.16E



(2.16E)

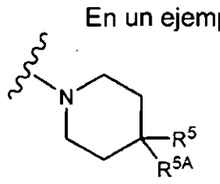
Cuando el sustituyente Q comprende dos anillos Q^1, cada anillo Q^1 se selecciona en forma independiente. En general, los anillos cicloalquilo Q^1 y los anillos cicloalquilo sustituido Q^1 comprenden 5 hasta 7 carbonos en el anillo. En general, los anillos heterocicloalquilo Q^1 y los anillos heterocicloalquilo sustituidos Q^1 comprenden 5 hasta 7 carbonos en el anillo y comprenden 1 hasta 3 (en general 1 o 2, o en general 1) heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en: O, **N** y S. En general, el heteroarilo anillos Q^1 y los anillos heteroarilo sustituido Q^1 comprenden 5 hasta 7 carbonos en el anillo y comprenden 1 hasta 3 (en general 1 o 2, o en general 1) heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en: O, **N** y S. Ejemplos de los anillos Q^1 incluyen, sin carácter limitativo: piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de the anillos Q^1 también incluyen, sin carácter limitativo: piperidinilo sustituido, piperazinilo sustituido, piranilo sustituido, pirrolidinilo sustituido, morfolinilo sustituido, tiomorfolinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, pirrolilo sustituido,

pirazolilo sustituido, furanilo sustituido, tienilo sustituido, tiazolilo sustituido, imidazolilo sustituido, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo sustituido y cicloheptilo sustituido donde dicho sustituido anillos Q^1 están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados de los restos R^{10}.

En general, los anillos cicloalquilo Q^2 y los anillos cicloalquilo sustituido Q^2 comprenden 5 hasta 7 carbonos en el anillo. En general, los anillos heterocicloalquilo Q^2 y los anillos heterocicloalquilo Q^1 comprenden 5 hasta 7 carbonos en el anillo y comprenden 1 hasta 3 (en general 1 o 2, o en general 1) heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en: O, N y S.

Ejemplos de los anillos Q^2 incluyen, sin carácter limitativo: piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de los anillos Q^2 también incluyen, sin carácter limitativo: piperidinilo sustituido, piperazinilo sustituido, piranilo sustituido, pirrolidinilo sustituido, morfolinilo sustituido, tiomorfolinilo sustituido, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo sustituido y cicloheptilo sustituido donde dicho sustituido anillos Q^1 están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados de los restos R^{10}.

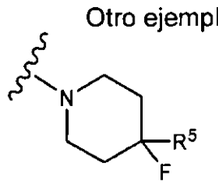
En un ejemplo el sustituyente Q 2.17 es:



(2.17A)

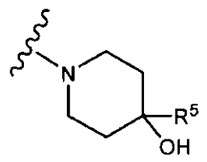
donde R^{5A} es halo.

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:



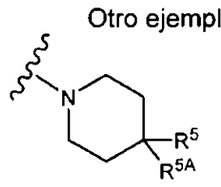
(2.17B)

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:



(2.17C)

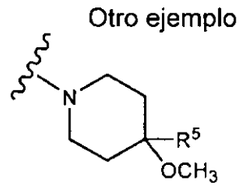
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:



(2.17D)

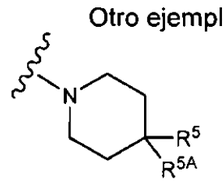
donde R^{5A} es alcoxi, es decir, -O-alquilo (C_1 hasta C_6), tales como, por ejemplo, -O-alquilo (C_1 hasta C_3), o -O-alquilo (C_1 hasta C_2).

Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:



(2.17E)

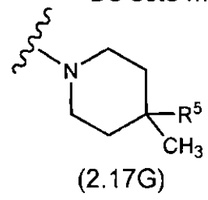
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:



(2.17F)

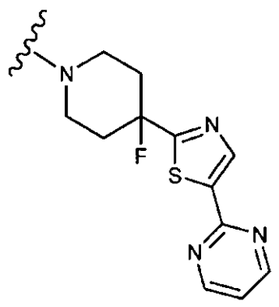
donde R^{5A} es alquilo (por ej., -alquilo (C_1 hasta C_6), tales como, por ejemplo, -alquilo (C_1 hasta C_3), o -alquilo (C_1 hasta C_2)).

De este modo, otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:

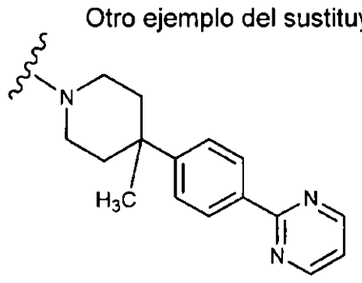


(2.17G)

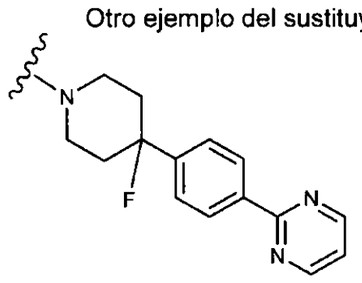
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:



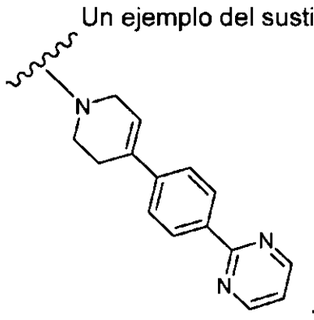
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:



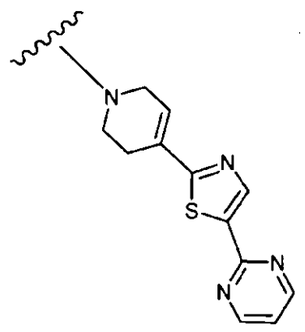
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.17 es:



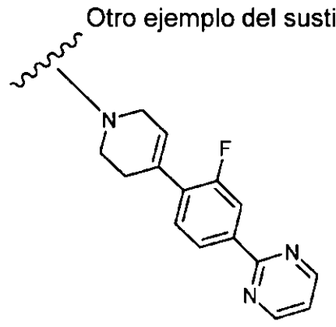
Un ejemplo del sustituyente Q 2.2 es:



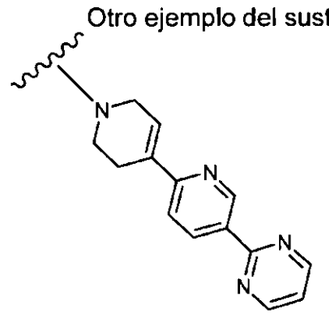
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.2 es:



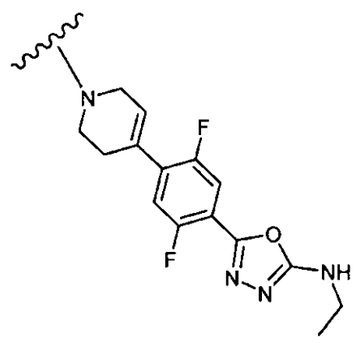
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.2 es:



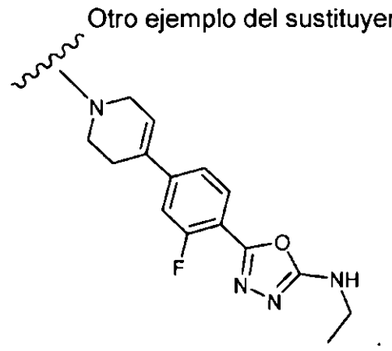
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.2 es:



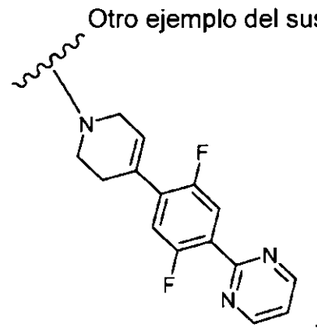
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.2 es:



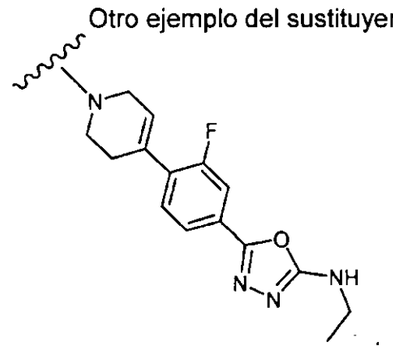
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.2 es:



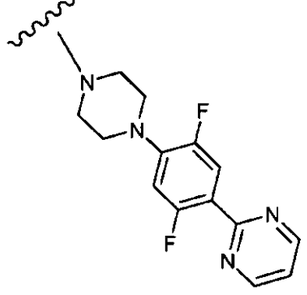
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.2 es:



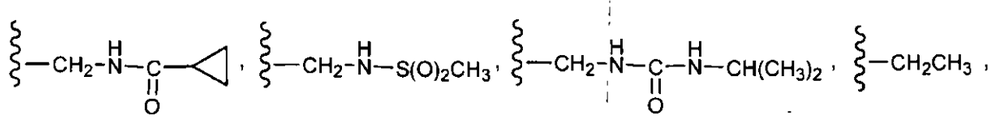
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.2 es:

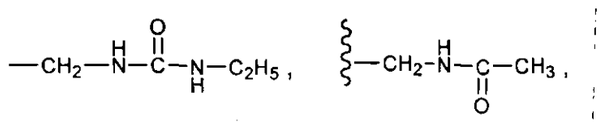


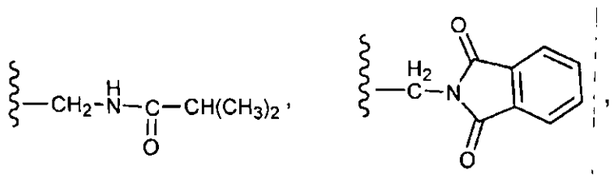
Otro ejemplo del sustituyente Q 2.6 es:

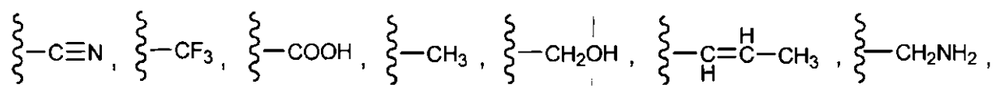


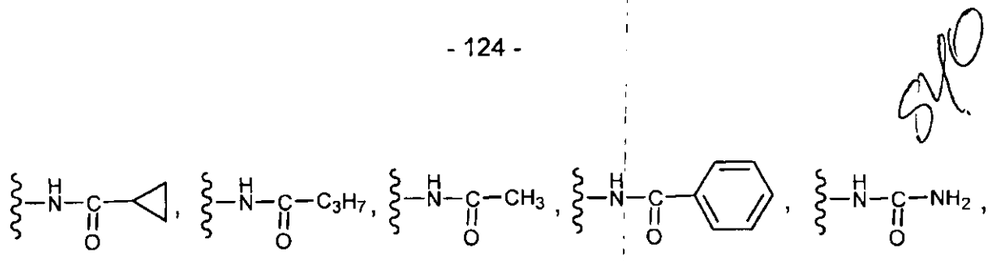
Ejemplos de R^1 para los compuestos de esta invención (por ej., compuestos de fórmulas 1.0, 1.0A1, 1.0B1, 1.0C1, 1,1, 1,1A, 1,2, 1,2A, 1,3 y 1,3A) incluyen, sin carácter limitativo:

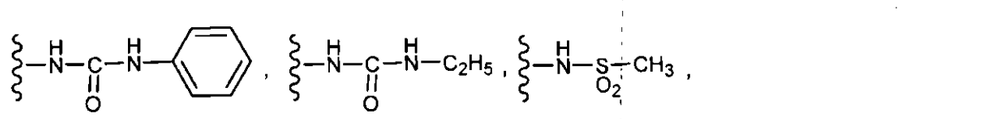


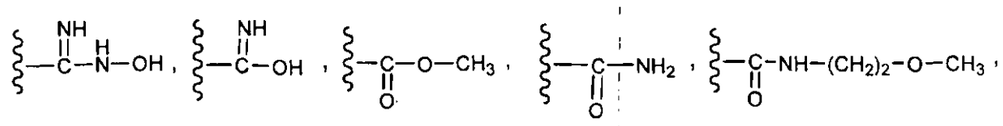


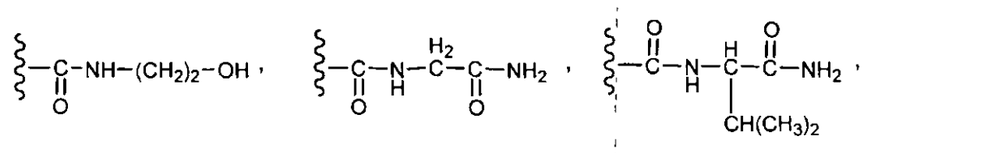


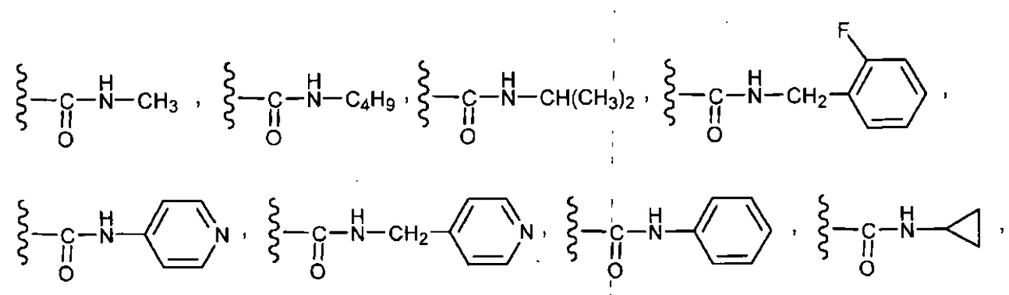


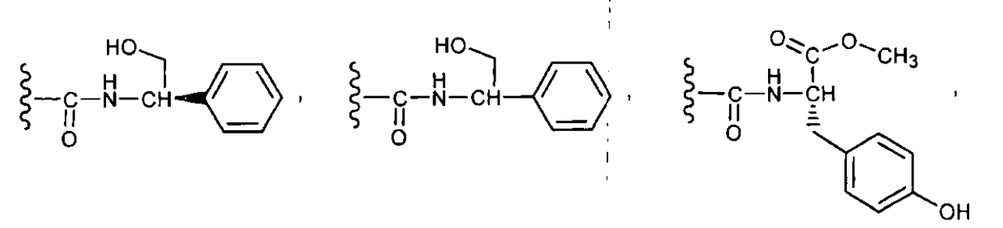


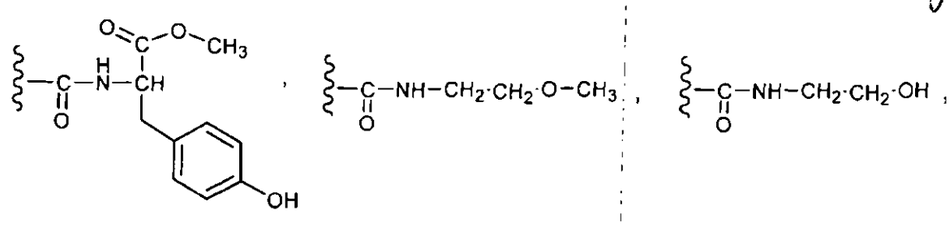


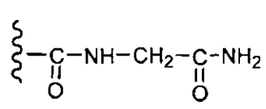
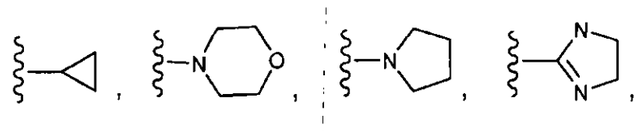
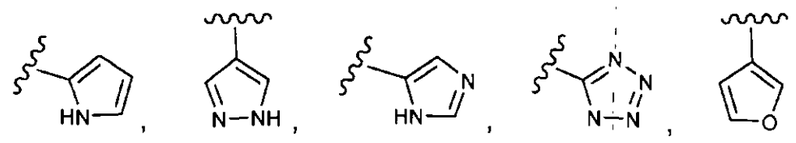
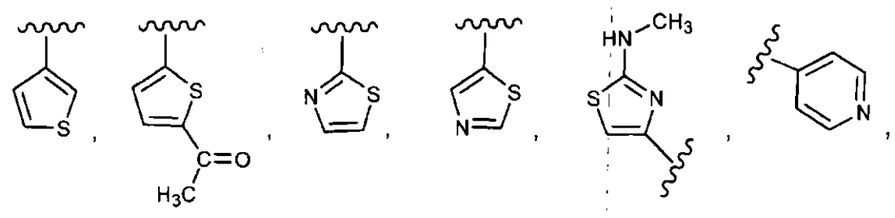
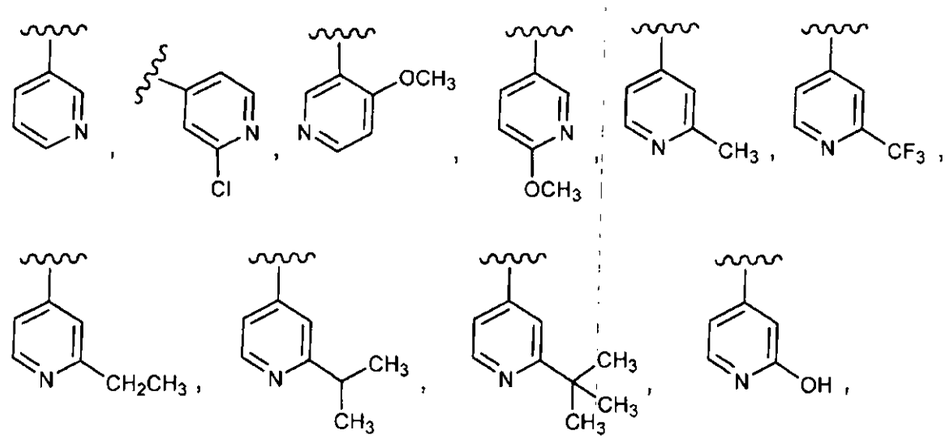


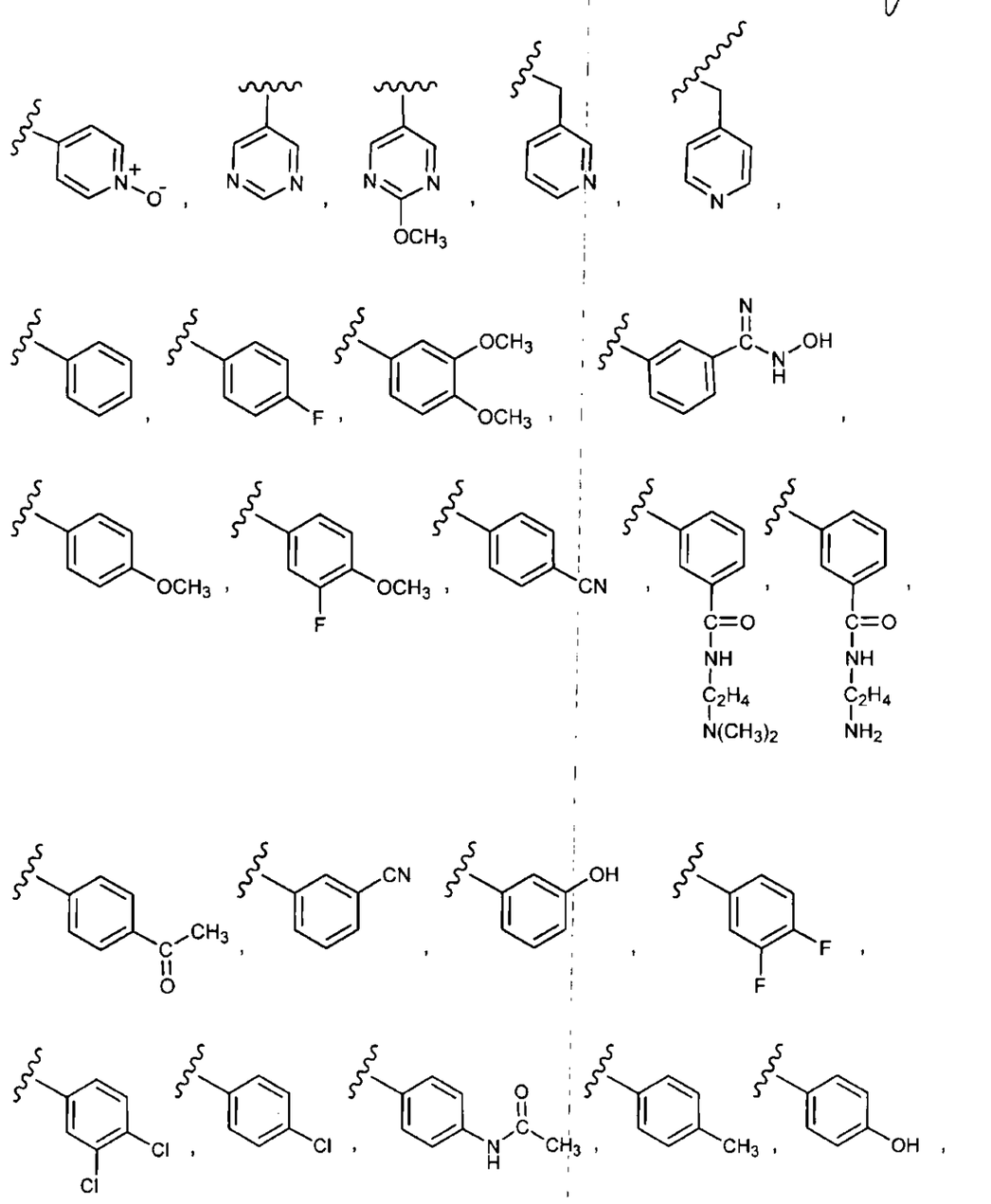


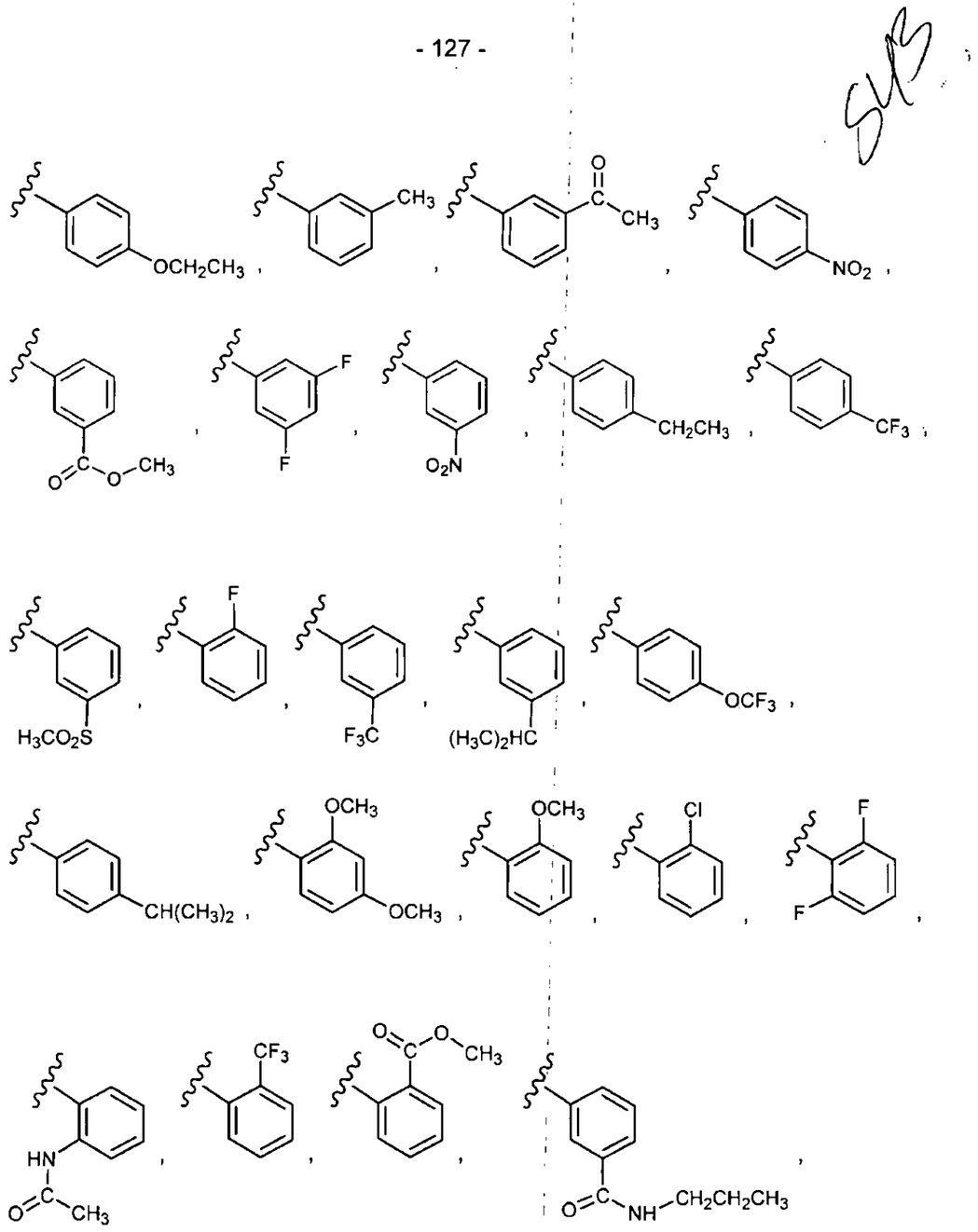


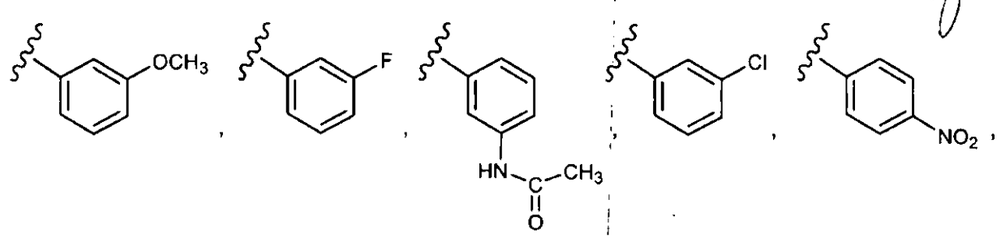
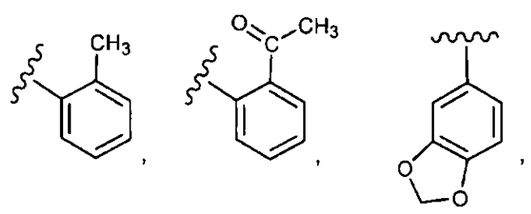
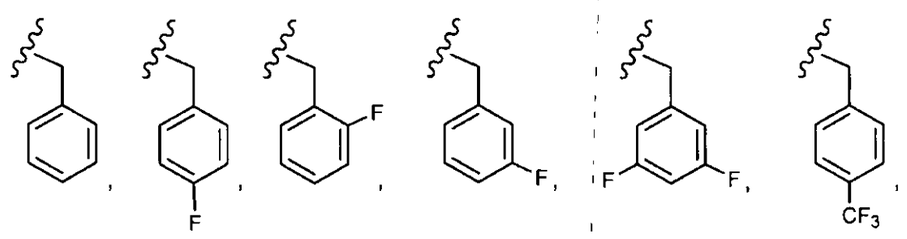
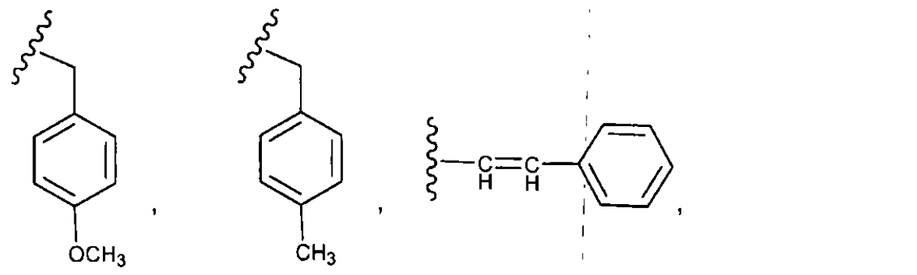
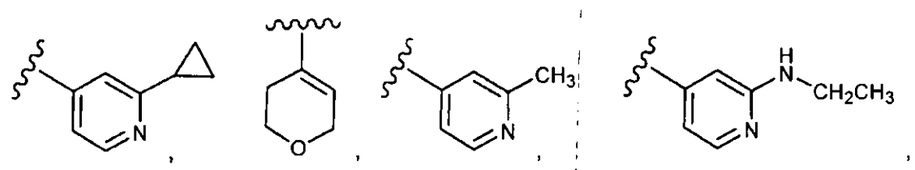


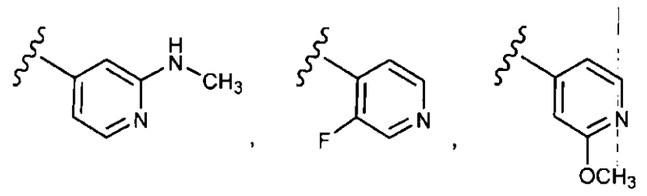
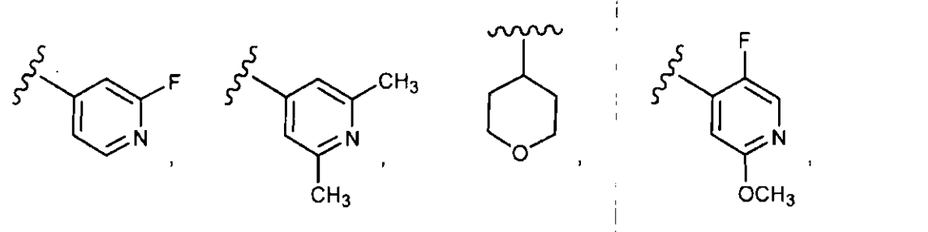
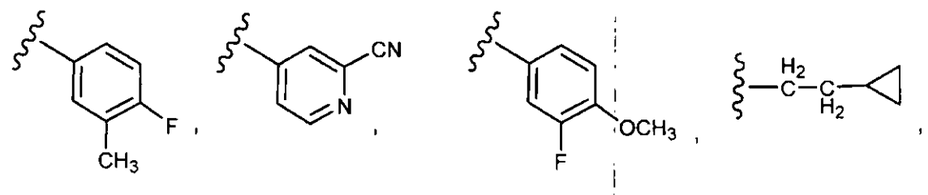
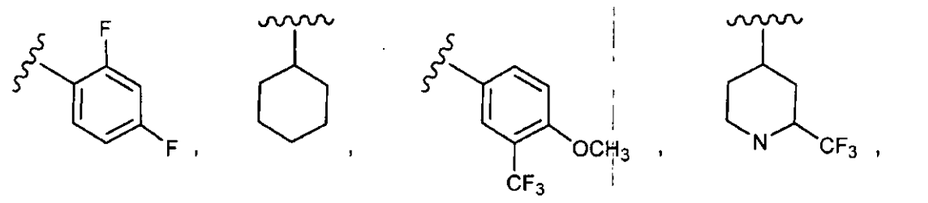
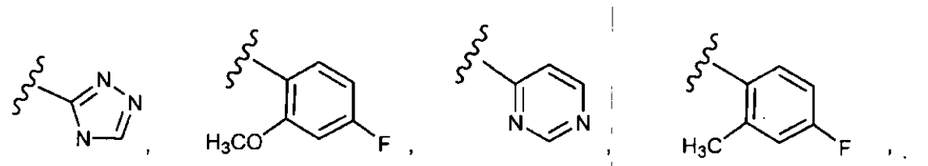
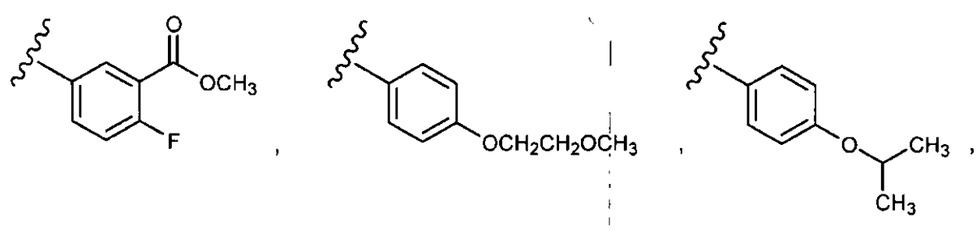


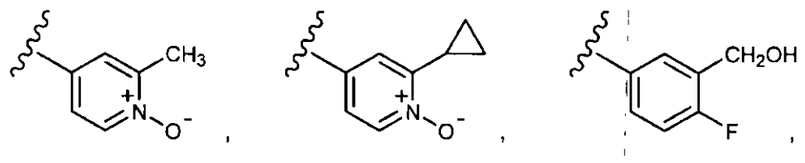






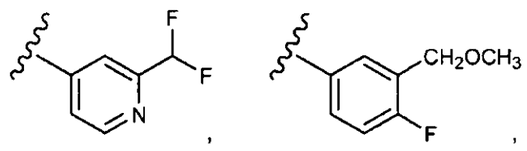


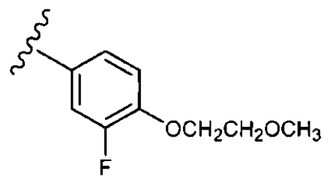

OCH2CH3
CH3
O
C
CH3
NO2
O
C
O
CH3
F
F
O2N
CH2CH3
CF3
H3CO2S
F
F3C
(H3C)2HC
OCF3
CH(CH3)2
OCH3
OCH3
OCH3
Cl
F
F
HN
O
C
CH3
CF3
O
C
O
CH3
O
C
NH
CH2CH2CH3

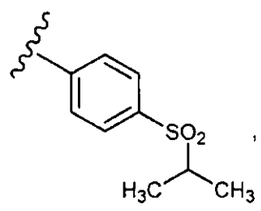






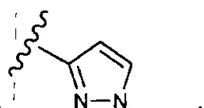







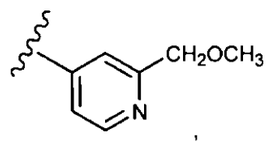


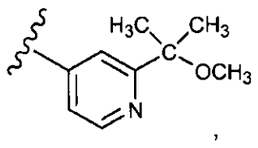


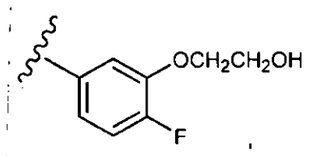


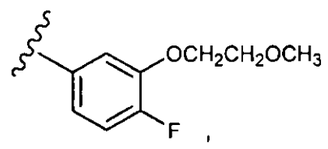


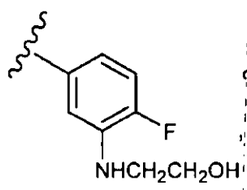


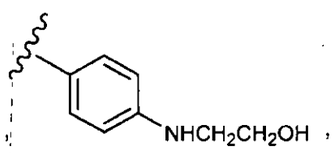


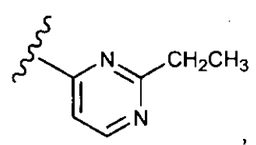


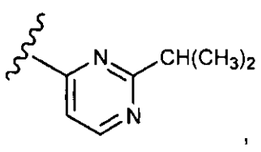


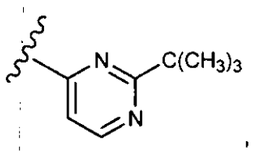


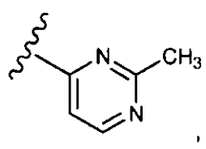
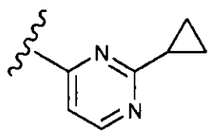
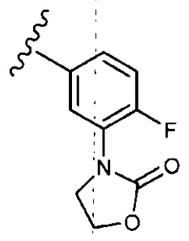
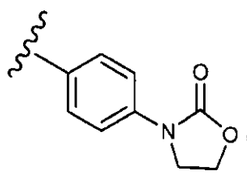
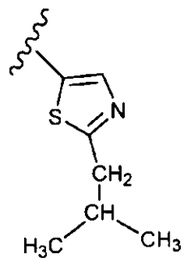
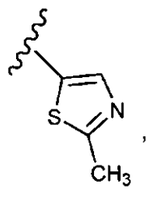
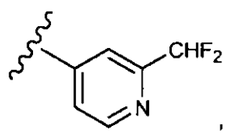
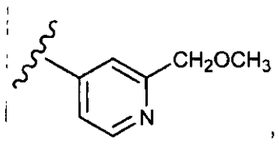
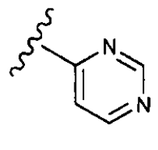
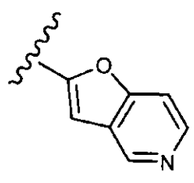




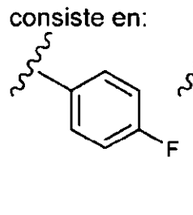
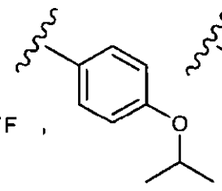
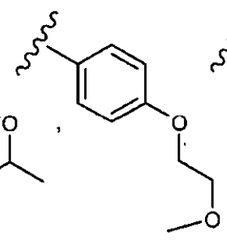
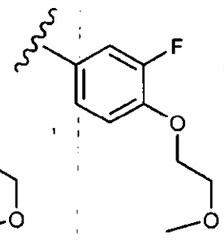
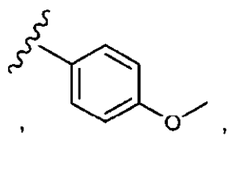
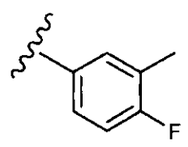
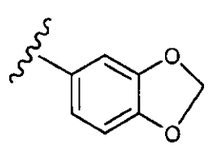
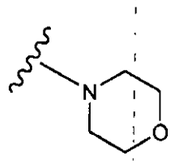
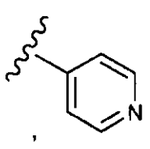
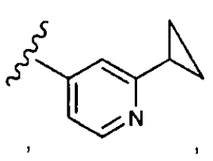


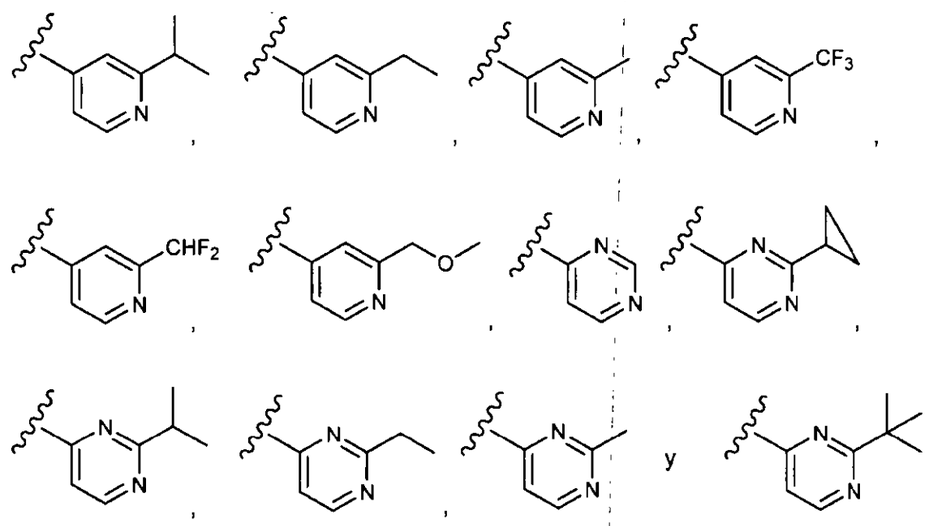





,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

En una realización de esta invención, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

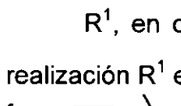

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



y

R^1, en una realización de esta invención, es arilo (por ej., fenilo).

R^1, en una realización de esta invención es arilo sustituido, tales como,

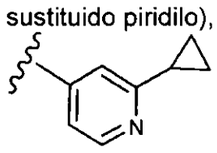


R^1, en otra realización de esta invención, es heteroarilo (por ej., en una realización R^1 es piridilo N-óxido, y en otra realización R^1 es piridilo, tales como

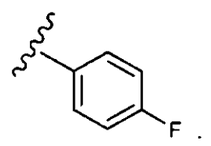


R^1, en una realización de esta invención, es heteroarilo sustituido (por ej., sustituido piridilo).

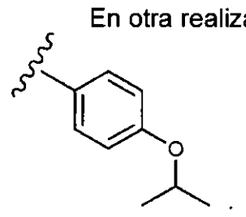
R^1, en una realización de esta invención, es heteroarilo sustituido (por ej., sustituido piridilo), tales como, por ejemplo:



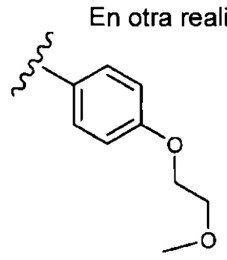
En otra realización de esta invención R^1 es:



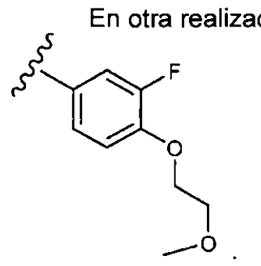
En otra realización de esta invención R^1 es:



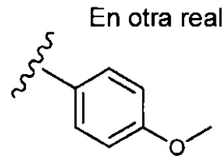
En otra realización de esta invención R^1 es:



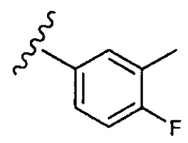
En otra realización de esta invención R^1 es:



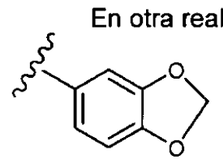
En otra realización de esta invención R^1 es:



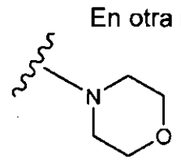
En otra realización de esta invención R^1 es:



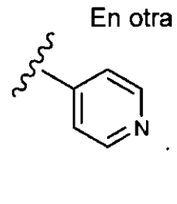
En otra realización de esta invención R^1 es:



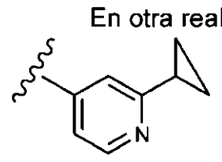
En otra realización de esta invención R^1 es:



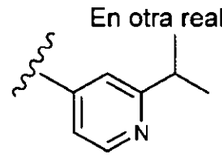
En otra realización de esta invención R^1 es:



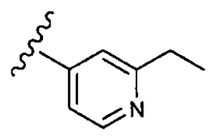
En otra realización de esta invención R^1 es:



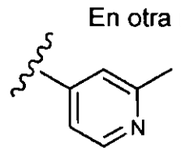
En otra realización de esta invención R^1 es:



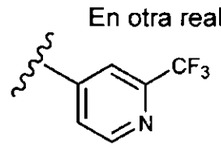
En otra realización de esta invención R^1 es:



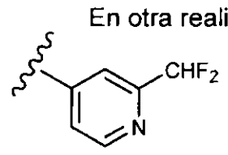
En otra realización de esta invención R^1 es:



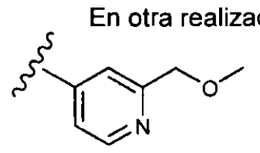
En otra realización de esta invención R^1 es:



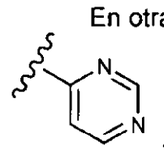
En otra realización de esta invención R^1 es:



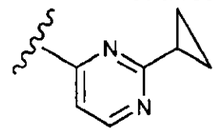
En otra realización de esta invención R^1 es:



En otra realización de esta invención R^1 es:

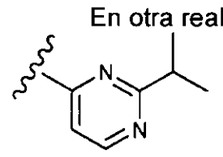


En otra realización de esta invención R^1 es:

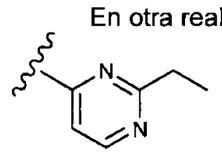


552

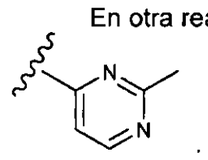
En otra realización de esta invención R^1 es:



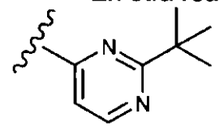
En otra realización de esta invención R^1 es:



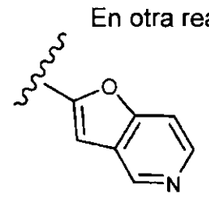
En otra realización de esta invención R^1 es:



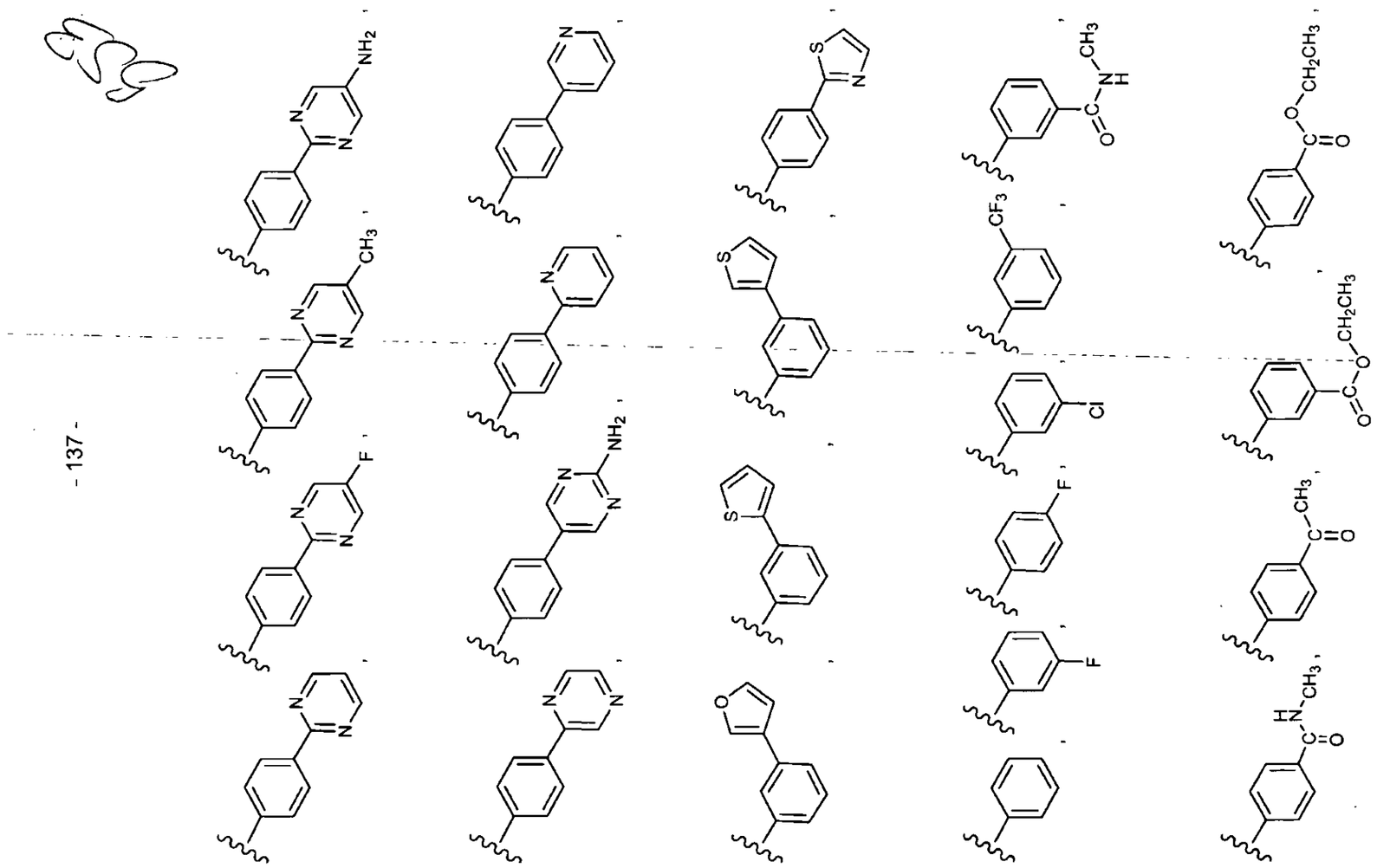
En otra realización de esta invención R^1 es:

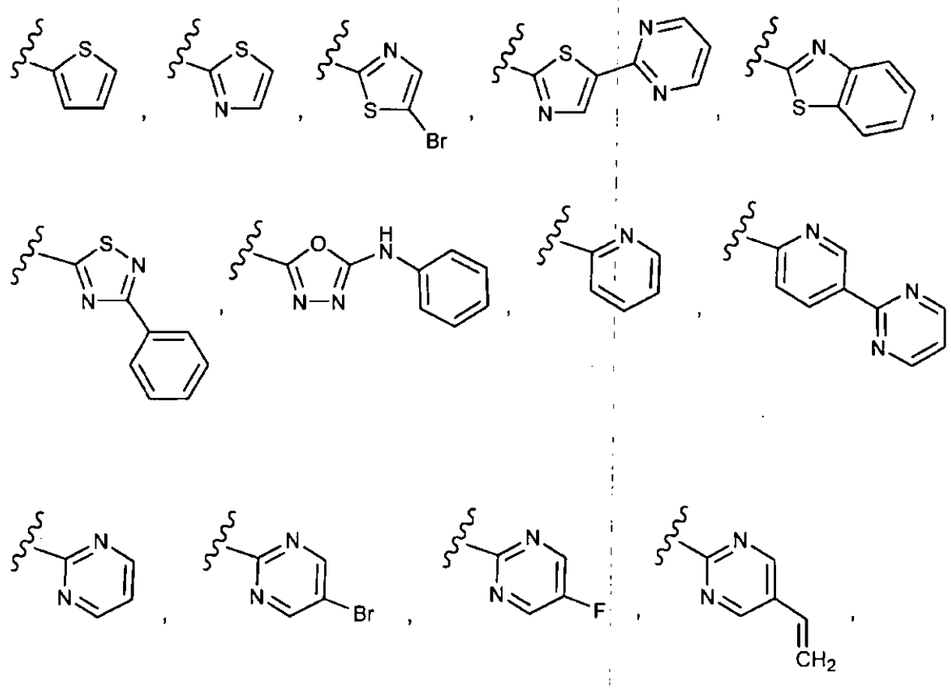


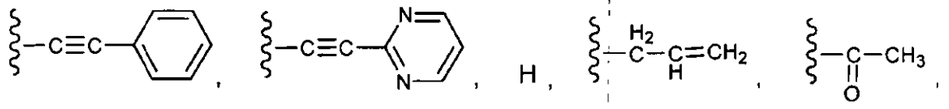
En otra realización de esta invención R^1 es:

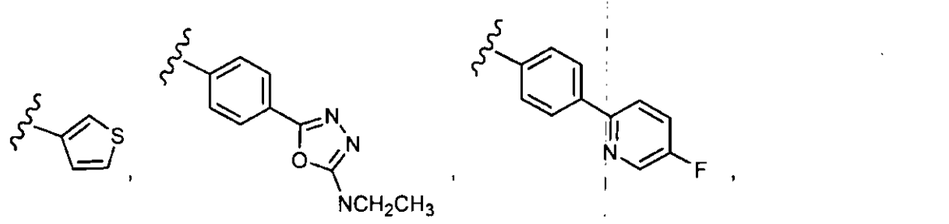


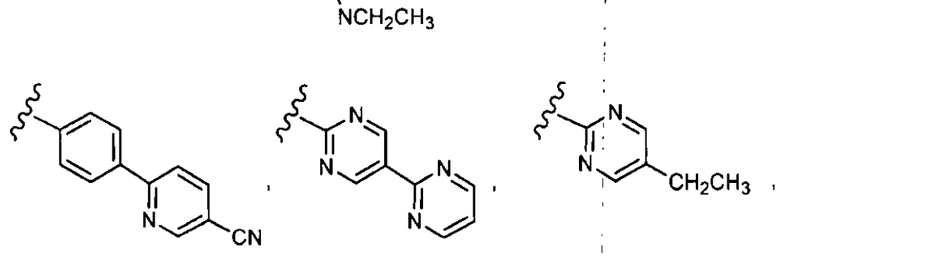
Ejemplos de R^5 para los compuestos de esta invención (por ej., compuestos de fórmulas 1.0, 1.0A1, 1.0B1, 1.0C1, 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1,3 y 1,3A) incluyen sin carácter limitativo:

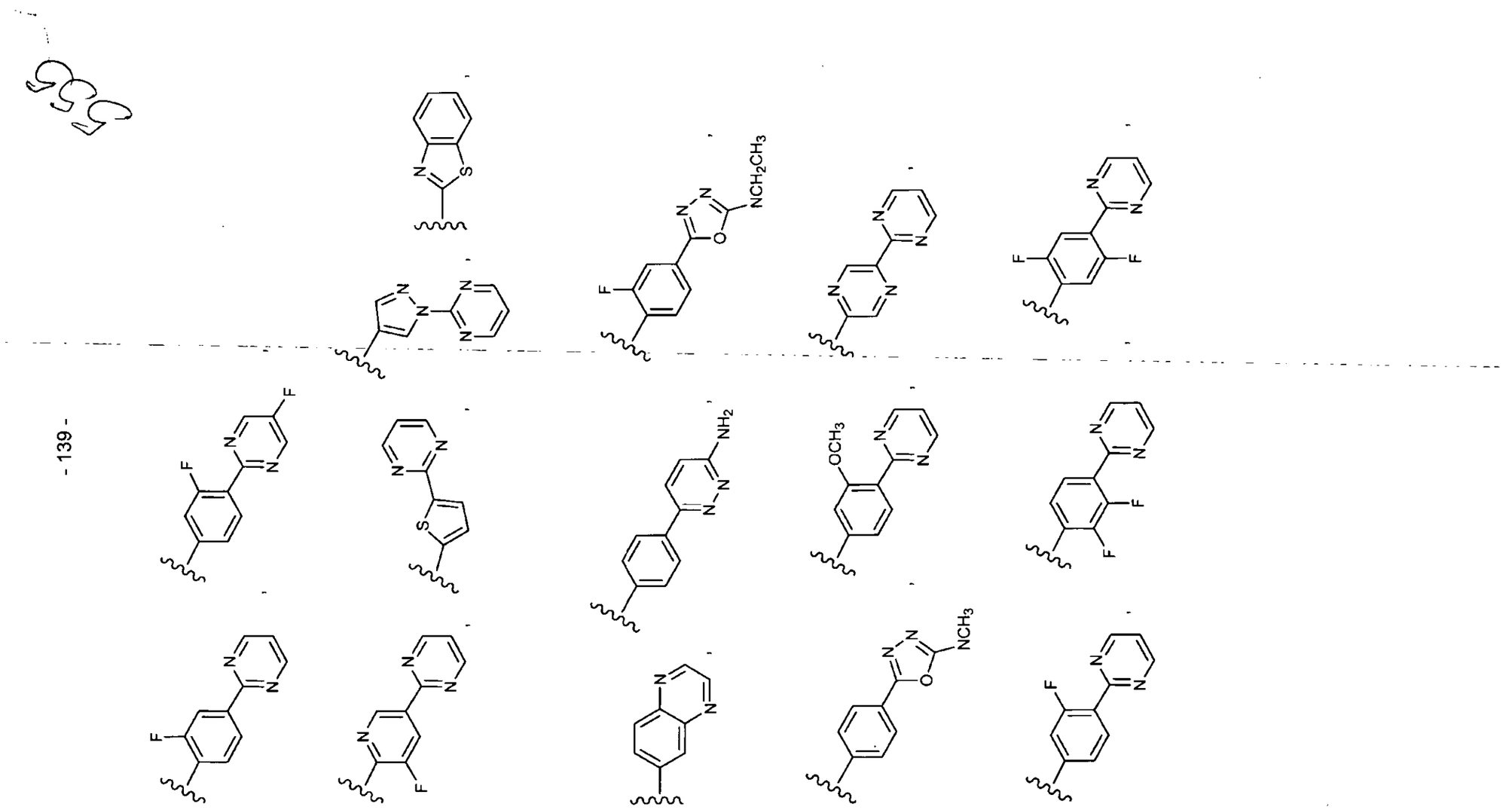


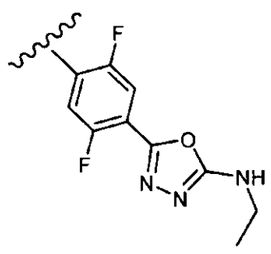
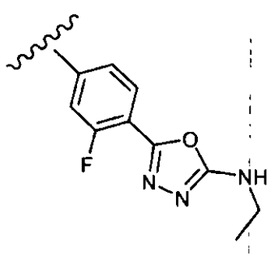




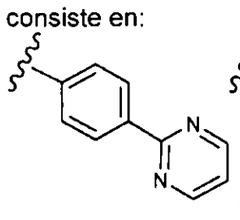
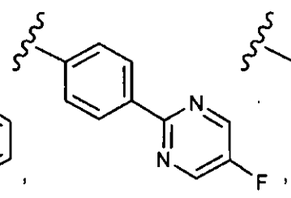
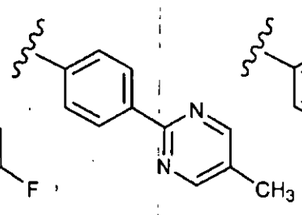
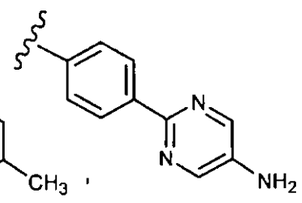


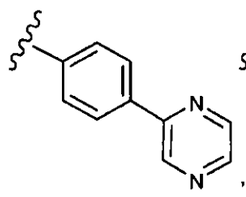
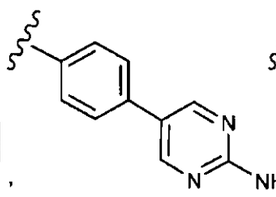
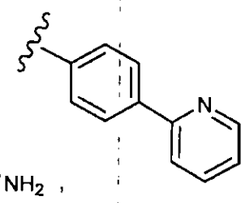
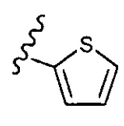


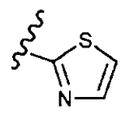



y


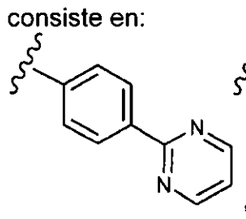
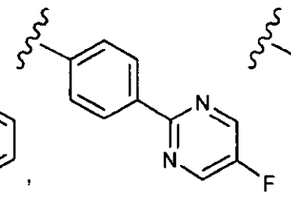
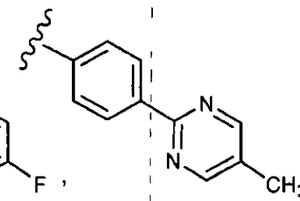
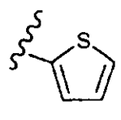
En otra realización de esta invención, R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

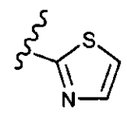

,

,

,

,


,

,

,


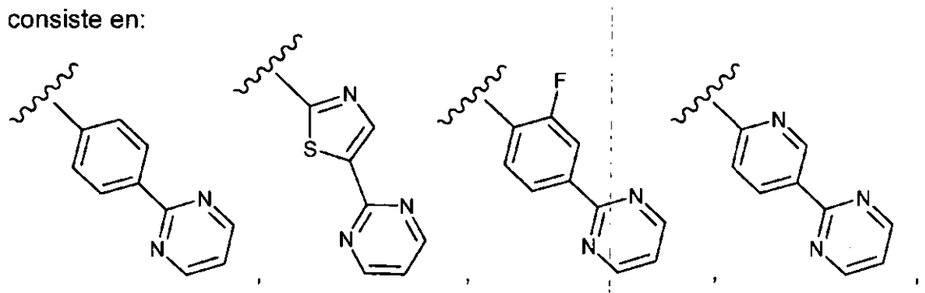
y

.

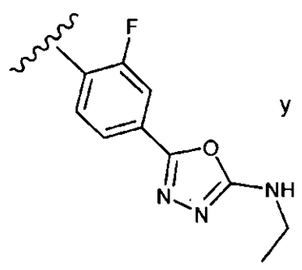
En otra realización de esta invención, R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

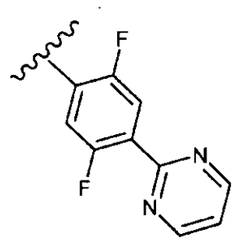

,

,

,

,

y 

En otra realización de esta invención, R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

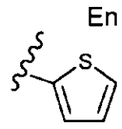


y 

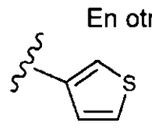


En otra realización de esta invención, R^5 es:

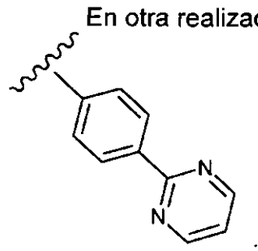
En otra realización de esta invención, R^5 es:



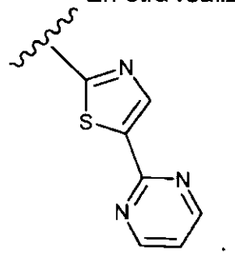
En otra realización de esta invención, R^5 es:



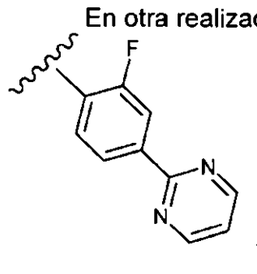
En otra realización de esta invención, R^5 es:



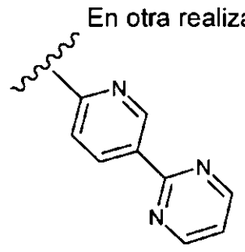
En otra realización de esta invención, R^5 es:



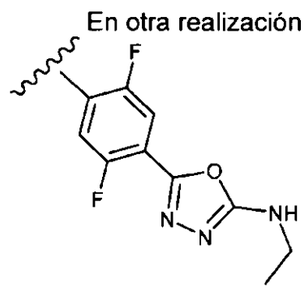
En otra realización de esta invención, R^5 es:



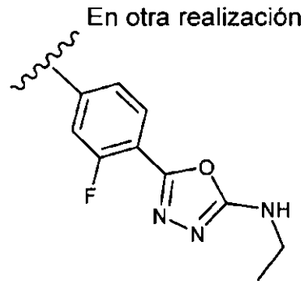
En otra realización de esta invención, R^5 es:



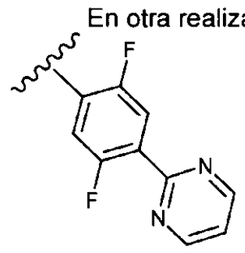
En otra realización de esta invención, R^5 es:



En otra realización de esta invención, R^5 es:

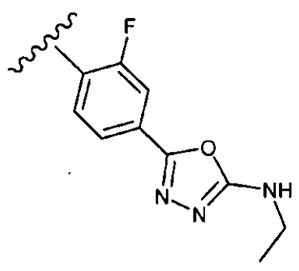


En otra realización de esta invención, R^5 es:

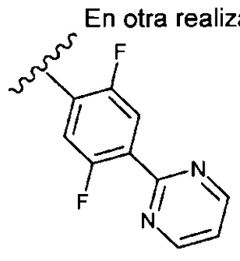


En otra realización de esta invención, R^5 es:

560



En otra realización de esta invención, R^5 es:



R^2, en una realización de esta invención, es $-(CH_2)_mR^{11}$, en el cual R^{11} es $-OR^{10}$.

R^2, en otra realización de esta invención, es $-(CH_2)_mR^{11}$, en el cual R^{11} es $-OR^{10}$, y R^{10} es H o alquilo.

R^2, en otra realización de esta invención, es $-(CH_2)_mR^{11}$, en el cual R^{11} es $-OR^{10}$, y R^{10} alquilo (por ej., metilo).

R^2, en otra realización de esta invención, es $-(CH_2)_mR^{11}$, donde m es 1 y R^{11} es $-OR^{10}$.

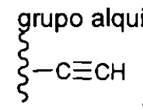
R^2, en otra realización de esta invención, es $-(CH_2)_mR^{11}$, donde m es 1, R^{11} es $-OR^{10}$, y R^{10} es H o alquilo.

R^2, en otra realización de esta invención, es $-(CH_2)_mR^{11}$, donde m es 1, R^{11} es $-OR^{10}$, y R^{10} alquilo.

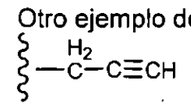
R^2, en otra realización de esta invención, es $-(CH_2)_mR^{11}$, donde m es 1, R^{11} es $-OR^{10}$, y R^{10} metilo (es decir, R^2 es $-CH_2OCH_3$).

R^2, en otra realización de esta invención, es $-OR^{23}$ donde R^{23} es alquilo, y dicho alquilo es metilo (es decir, R^2 es $-OCH_3$).

R^2, en otra realización de esta invención, es alquinilo. Un ejemplo de un grupo alquinilo es etinilo:



Otro ejemplo de un grupo alquinilo es propinilo:



R^2, en otra realización de esta invención, es alquenilo. Un ejemplo de un grupo alquenilo es $-CH_2-CH=CH_2$.

R^2, en otra realización de esta invención, es $-OCH_3$.

R^2, en otra realización de esta invención, es $-S(O)_t$-alquilo.

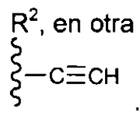
R^2, en otra realización de esta invención, es -S-alquilo (es decir, t es 0) tales como, por ejemplo, $-S-CH_3$.

R^2, en otra realización de esta invención, es $-S(O)_2$-alquilo (es decir, t es 2) tales como, por ejemplo, $-S(O)_2CH_3$.

R^2, en otra realización de esta invención, es $-SCH_3$.

R^2, en otra realización de esta invención, es $-S(O)_2CH_3$.

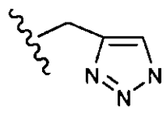
R^2, en otra realización de esta invención, es etinilo



R^2, en otra realización de esta invención, es $-CH_2OCH_3$.

Con preferencia R^2 se selecciona del grupo que consiste en: etinilo, $-OCH_3$, y $-CH_2OCH_3$.

Ejemplos adicionales del grupo R^2 $-(CH_2)_mR^{11}$ incluyen, sin carácter limitativo $-CH_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2OC_2H_5$, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-CH_2F$ y $-CH_2$-triazolilo, tales como,



Ejemplos adicionales de R^2 incluyen, sin carácter limitativo, H, $-CH_2$-morfolinilo, $-SCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, -CN, $-CH(OH)CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-CH_2C{\equiv}CCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3){=}CH_2$, $-C(CH_3){=}NOCH_3$, $-C(CH_3){=}NOH$, $-C(CH_3){=}NNHC(O)CH_3$, $-NH_2$, -NHC(O)H, $-NHCH_3$, $-CH_2$-O-CH_2-ciclopropilo, $-CH_2$-O-CHF_2, $-OCHF_2$, $-CHF_2$, $-CH_2C(CH_3){=}CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH{=}CH_2$, y $-C(OH)(CH_3)_2$.

R^3, en una realización de esta invención, se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

R^3, en otra realización de esta invención, se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

R^3, en otra realización de esta invención, es H.

R^4, en una realización de esta invención, es H.

R^4, en otra realización de esta invención, se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo.

R^4, en otra realización de esta invención, se selecciona del grupo que consiste en: H y metilo.

R^6, en una realización de esta invención, es R^6 H.

R^7, en una realización de esta invención, se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

R^7, en otra realización de esta invención, se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

R^7, en una realización de esta invención, es H.

R^8, en una realización de esta invención, es H.

Y^1, en una realización de esta invención, es carbono.

Y^2, en una realización de esta invención, es carbono.

Y^3 en una realización de esta invención, es carbono.

Y^1, Y^2 y Y^3, en una realización de esta invención, sobre carbono.

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2,16, y cada R^3, R^4, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2,16A, y cada R^3, R^4, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2,16B, y cada R^3, R^4, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2,16, y cada R^3, R^4, y R^7 es H.

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2,16A, y cada R^3, R^4, y R^7 es H.

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2, 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2,16B, y cada R^3, R^4, y R^7 es H.

Los compuestos de esta invención inhiben la actividad de ERK1 y ERK2 De este modo, esta invención provee, además, un método para inhibir ERK en mamíferos, especialmente en humanos por medio de la administración de una cantidad efectiva (por ej., una cantidad terapéuticamente efectiva) de uno o más (por ej., uno) compuestos de esta invención. La administración de los compuestos de esta invención a pacientes, para inhibir ERK1 y/o ERK2, es útil en el tratamiento de cáncer.

En cualquiera de los métodos de tratamiento para el cáncer descritos aquí, salvo que se indique de otro modo, los métodos can incluyen en forma opcional la administración de una cantidad efectiva de uno o más (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1) agentes quimioterapéuticos. Los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse en forma concurrente o secuencial con los compuestos de esta invención.

Los métodos de tratamiento para el cáncer descritos aquí incluyen métodos en los cuales se usa una combinación de fármacos (es decir, compuestos, o principio farmacéuticamente activos, o composición farmacéuticas) (es decir, los métodos de tratamiento para el cáncer de esta invención incluyen terapias de combinación). Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que las drogas se administran en general en forma individual como una composición farmacéutica. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de una droga se encuentra dentro del alcance de esta invención.

En cualquiera de los métodos de tratamiento para el cáncer descritos aquí, salvo que se indique de otro modo, los métodos pueden incluir en forma opcional

la administración de una cantidad efectiva de terapia de rayos. Para la terapia de rayos, se prefiere la radiación γ.

Ejemplos de cánceres que pueden tratarse con la aplicación de los métodos de esta invención incluyen, sin carácter limitativo: (A) cáncer de pulmón (por ej., adenocarcinoma de pulmón y cáncer de pulmón de células no pequeñas), (B) cáncer de páncreas (por ej., carcinoma de páncreas tales como, por ejemplo, carcinoma de páncreas exócrino), (C) cáncer de colon (por ej., carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), (D) leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA), CML, y CMML), (E) cáncer de tiroides, (F) síndrome mielodisplásico (MDS), (G) carcinoma de vejiga, (H) carcinoma epidérmico, (I) melanoma, (J) cáncer de mama, (K) cáncer de próstata, (L) cánceres de cuello y cabeza (por ej., cáncer de células escamosas de cuello y cabeza), (M) cáncer de ovario, (N) cánceres de cerebro (por ej., gliomas, tales como glioma blastoma multiforme), (O) cánceres de origen mesenquimal (por ej., fibrosarcomas y rabdomiosarcomas), (P) sarcomas, (Q) tetracarcinomas, (R) nuroblastomas, (S) carcinomas de riñón, (T) hepatomas, (U) linfoma de no Hodgkin, (V) mieloma múltiple, y (W) carcinoma de tiroides anaplásico.

Agentes quimioterapéuticos (agente anti-neoplásico) incluyen sin carácter limitativo: agentes que afectan los microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos), y sintéticos.

Ejemplos de agentes alquilantes (incluyendo mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, alquil sulfonatos, nitrosoureas y triazenos) incluyen: Mostaza de Uracilo, Clormetina, Ciclofosfamida (Cytoxan®), Ifosfamida, Melphalan, Clorambucil, Pipobroman, Trietilen-melamina, Trietilentiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Streptozocin, Dacarbazina, y Temozolomida.

566

Ejemplos de antimetabolitos (incluyendo antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desamidasa) incluyen: Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, Pentostatina, y Gemcitabina.

Ejemplos de productos naturales y sus derivados (incluyendo alcaloides vinca, antibióticos anti-tumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) incluyen: Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomycin, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Paclitaxel (paclitaxel es un agente que afecta los microtúbulos y se encuentra en el mercado como Taxol®), derivados de Paclitaxel (por ej. taxotere), Mitramicina, Deoxico-formicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Interferones (especialmente IFN-a), Etoposida, y Teniposida.

Ejemplos de hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos) incluyen: 17α-Etinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Tamoxifeno, Metilprednisolona, Metil-testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, y Zoladex.

Ejemplos de sintéticos (incluyendo complejos inorgánicos tales como complejos de coordinación de platino): Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, y Hexametilmelamina.

Ejemplos de otros agentes quimioterapéuticos incluyen: Navelbeno, CPT-11, Anastrazol, Letrazol, Capecitabinbe, Reloxafina, y Droloxafina.

Un agente que afecta los microtúbulos (por ej., paclitaxel, un derivado de paclitaxel o un compuesto símil paclitaxel), como se usa aquí, es un compuesto

que interfiere con la mitosis celular, es decir, tiene un efecto anti-mitótico, al afectar la formación y/o acción de los microtúbulos. Dichos agentes pueden ser, por ejemplo, agentes estabilizadores de microtúbulos o agentes que interrumpen la formación de microtúbulos.

Agentes que afectan los microtúbulos, útiles en los métodos de esta invención, son conocidos para aquellas personas con experiencia en el arte e incluyen, sin carácter limitativo: Allocolchicina (NSC 406042), Halichondrina B (NSC 609395), Colchicina (NSC 757), derivados de Colchicina (por ej., NSC 33410), Dolastatin 10 (NSC 376128), Maitansina (NSC 153858), Rizoxina (NSC 332598), Paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), derivados del Paclitaxel (por ej., Taxotere, NSC 608832), Tiocolquicina (NSC 361792), Tritil Cisteína (NSC 83265), Sulfato de Vinblastina (NSC 49842), Sulfato de Vincristina (NSC 67574), Epotilona A, Epotilona, Discodermolida (ver Service, (1996) Science, 274:2009), Estramustina, Nocodazol, MAP4, y similares. Ejemplos de dichos agentes se describen en, por ejemplo, Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064, Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564, Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346, Nicolaou (1997) Nature 387:268-272, Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985, y Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

Agentes quimioterapéuticos con actividad símil paclitaxel incluyen, sin carácter limitativo, paclitaxel y derivados de paclitaxel (compuestos símil paclitaxel) y análogos. Paclitaxel y sus derivados (por ej. Taxol y Taxotere) se encuentran disponibles en el mercado. Además, los métodos para producir paclitaxel y los derivados y análogos de paclitaxel son conocidos para aquellos con experiencia en el arte (ver, por ej., Patentes de EE UU Nos.: 5.569.729; 5.565.478; 5.530.020; 5.527.924; 5.508.447; 5.489.589; 5.488.116; 5.484.809; 5.478.854; 5.478.736; 5.475.120; 5.468.769; 5.461.169; 5.440.057; 5.422.364; 5.411.984; 5.405.972; y 5.296.506).

En forma más específica, el término "paclitaxel" como se usa aquí se refiere a la droga disponible en el mercado como Taxol® (número de NSC: 125973). Taxol® inhibe la replicación de células eucarióticas al potenciar la polimierización de los restos de tubulina en los manojos de microtúbulos estabilizados que son incapaces de reorganizarse en estructuras apropiadas para mitosis. De los muchos medicamentos quimioterapéuticos disponibles, paclitaxel ha generado interés debido a su eficacia en ensayos clínicos contra tumores refractarios a los fármacos, incluyendo tumores de ovarios y de las glándulas mamarias (Hawkins (1992) Oncology, 6: 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82: 1247-1259).

Agentes adicionales que afectan los microtúbulos pueden evaluarse usando uno de muchos de dichos ensayos conocidos en el arte, por ej., un ensayo semi-automático que mide la actividad de polimerización de tubulina de los análogos de paclitaxel en combinación con un ensayo celular para medir el potencial de estos compuestos para bloquear las células en la mitosis (ver Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37-47).

En general, la actividad de un compuesto experimental se determina mediante el contacto de una célula con ese compuesto y determinando si el ciclo celular se interrumpe o no, en particular, a través de la inhibición de un evento mitótico. Dicha inhibición puede mediarse por la interrupción del aparato mitótico, por ej., la interrupción de la formación de bucles normales. Las células en las cuales se interrumpe la mitosis pueden caracterizarse por una morfología alterada (por ej., compactación de los microtúbulos, aumento del número de cromosomas, etc.).

Los compuestos con posible actividad de polimerización de tubulina pueden seleccionarse in vitro. Por ejemplo, los compuestos se seleccionan contra células WR21 cultivadas (derivadas de la línea 69-2 wap-ras de ratones) para

evaluar la inhibición de la proliferación y/o morfología celular alterada, en particular para determinar la compactación de microtúbulos. La evaluación sistemática in vivo de compuestos de evaluación positivos puede realizarse entonces usando ratones lampiños que llevan células tumorales WR21. Los protocolos detallados para este método de evaluación sistemática se describen en el texto escrito por Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45(2):145-150.

Otros métodos de evaluación sistemática de compuestos para determinar la actividad deseada son conocidos para aquellos con experiencia en el arte. Normalmente dichos ensayos incluyen ensayos para determinar la inhibición de la formación y/o interrupción de microtúbulos. Los ensayos para la formación de microtúbulos se describen, por ejemplo, en el texto de Gaskin et al. (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758. Patente de EE UU No. 5.569.720 provee, además, ensayos in vitro e in vivo para compuestos con actividad del tipo paclitaxel.

De este modo, en los métodos de esta invención donde por lo menos se usa un agente quimioterapéutico, ejemplos de dicho agentes quimioterapéuticos incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en: agentes que afectan los microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos), y sintéticos.

En los métodos de esta invención donde se usa por lo menos un agente quimioterapéutico, ejemplos de dicho agentes quimioterapéuticos también incluyen: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (FCE) que son anticuerpos, (4) inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endolitial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), (8) derivados de nucleósidos anti-tumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11)

alcaloides vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de αVβ3 integrinas, (13) antagonistas de folato, (14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, (15) antraciclinas, (16) agentes biológicos; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como talidomida (o imida relacionada), (18) inhibidores de la quinasa Bcr/abl, (19) inhibidores de MEK1 y/o MEK 2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores de IGF-1 y IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas RAF y BRAF, (22) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes, y (24) inhibidores de la farnesil transferasa de la proteína (también conocidos como inhibidores de FPT o FTI (es decir, inhibidores de transferencia de farnesilo)).

En los métodos de esta invención donde se usa por lo menos un agente quimioterapéutico, ejemplos de tales agentes quimioterapéuticos incluyen:

(1) taxanos tales como paclitaxel (TAXOL®) y/o docetaxel (Taxotere®);

(2) compuestos coordinadores de platino, tales como, por ejemplo, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino (por ej. Eloxatin);

(3) inhibidores del FCE que son anticuerpos, tales como: anticuerpos de HER2 (tales como, por ejemplo trastuzumab (Herceptin®, Genentech, Inc.), Cetuximab (Erbitux, IMC-C225, ImClone Systems), EMD 72000 (Merck KGaA), anticuerpo monoclonal anti-EFGR ABX (Abgenix), TheraCIM-h-R3 (Center of Molecular Immunology), anticuerpo monoclonal 425 (Merck KGaA), anticuerpo monoclonal ICR-62 (ICR, Sutton, England); Herzyme (Elan Pharmaceutical Technologies y Ribozyme Pharmaceuticals), PKI 143 (Novartis), EKB 569 (Wyeth-Ayerst), GW 572016 (GlaxoSmithKline), CI 1033 (Pfizer Global Research y Development), conjugado trastuzmab-maitansinoide (Genentech, Inc.),

mitumomab (Imclone Systems and Merck KGaA) y Melvax II (Imclone Systems and Merck KgaA);

(4) inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas, tales como, Tarceva (TM) (OSI-774, OSI Pharmaceuticals, Inc.), y Iressa (ZD 1839, Astra Zeneca);

(5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos tales como: bevacizumab (Genentech, Inc.), y IMC-1C11 (ImClone Systems), DC 101 (un receptor 2 de KDR VEGF de ImClone Systems);

(6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas tales como SU 5416 (de Sugen, Inc), SU 6688 (de Sugen, Inc.), Bay 43-9006 (un inhibidor mixto de VEGF y bRAF de Bayer Pharmaceuticals y Onyx Pharmaceuticals);

(7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), tales como tamoxifeno, idoxifeno, raloxifeno, trans-2,3-dihidroraloxifeno, levormeloxifeno, droloxifeno, MDL 103,323, y acolbifeno (Schering Corp.);

(8) derivados de nucleósidos anti-tumorales tales como 5-fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, citarabina (Ara-C), fludarabina (F-Ara-A), decitabina, y clorodesoxiadenosina (Cda, 2-Cda);

(9) epotilonas tales como BMS-247550 (Bristol-Myers Squibb), y EPO906 (Novartis Pharmaceuticals);

(10) inhibidores de topoisomerasa tales como topotecan (Glaxo SmithKline), y Camptosar (Pharmacia);

(11) alcaloides vinca, tales como, navelbina (Anvar and Fabre, Francia), vincristina y vinblastina;

(12) anticuerpos que son inhibidores de αVβ3 integrinas, tales como, LM-609 (ver, Clinical Cancer Research, Vol. 6, page 3056-3061, August 2000, cuya descripción se incorpora aquí a modo de referencia a ésta);

(13) antagonistas de folato, tales como Methotrexate (MTX), y Premetrexed (Alimta);

(14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, tales como Hidroxiurea (HU);

(15) antraciclinas, tales como Daunorubicina, Doxorubicina (Adriamicina), y Idarubicina;

(16) agentes biológicos, tales como interferón (por ej., Intron-A y Roferon), interferón pegilado (por ej., Peg-Intron y Pegasys), y Rituximab (Rituxan, anticuerpo usado para el tratamiento de linfoma de no Hodgkin);

(17) talidomida (o imida relacionada);

(18) inhibidores de la quinasa Bcr/abl, tales como, por ejemplo Gleevec (STI-571), AMN-17, ONO12380, SU11248 (Sunitinib) y BMS-354825

(19) inhibidores de MEK1 y/o MEK2, tales como PD0325901 y Arry-142886 (AZD6244);

(20) inhibidores de IGF-1 y IGF-2 que son moléculas pequeñas, tales como, por ejemplo, NVP-AEW541;

(21) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas RAF y BRAF, tales como, por ejemplo, BAY 43-9006 (Sorafenib);

(22) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, tales como, por ejemplo, CYC202, BMS387032, y Flavopiridol;

(23) agentes alquilantes, tales como, por ejemplo, Temodar® marca de temozolomida;

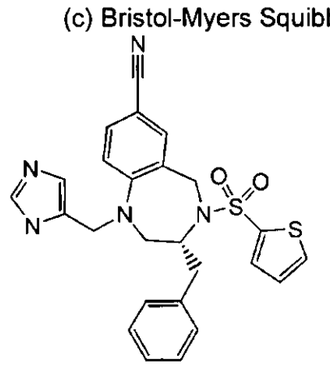
(24) inhibidores de la farnesil transferasa de la proteína, tales como, por ejemplo:

(a) Sarasar® marca de lonifarnib (es decir, 4—[2—[4—(3,10—dibromo—8—cloro—6,11—dihidro—5H—benzo[5,6]ciclohepta[1.2—*b*]biridin—

11—il)—1—piperidinil)—2—oxoetil]—1—piperidinecarboxamida, ver por ejemplo, EE UU 5.874.442 concedida el 23 de febrero de 1999, y EE UU 6.632.455 concedida el 14 de octubre de 2003 cuyas revelaciones se incorporan aquí a modo de referencia),

(b) Zarnestra® marca de tipifarnib (es decir, (R)—6—amino[(4—clorofenil)(1—metil—1H—imidazol—5—il)metil]—4—(3—clorofenil)—1—metil—2(1H)—quinolinona, ver por ejemplo, WO 97/16443 publicada el 9 de mayo de 1997 y EE UU 5.968.952 concedida el 19 de octubre de 1999, cuyas revelaciones se incorporan aquí a modo de referencia), y

(c) Bristol-Myers Squibb 214662:



(ver WO97/30992 publicada el 28 de agosto de 1997, EE UU 6.011.029 concedida el 4 de enero de 2000, y EE UU 6.455.523, cuyas revelaciones se incorporan aquí a modo de referencia).

Los inhibidores de la quinasa Bcr/abl, inhibidores del receptor de EGF, y anticuerpos HER-2 (inhibidores del receptor de EGF son anticuerpos) descritos anteriormente como también conocidos como inhibidor de transducción de señales. Por lo tanto, los agentes quimioterapéuticos, como se usa aquí, incluyen inhibidores de transducción de señal.

Los inhibidores de transducción de señal típicos, que son agentes quimioterapéuticos, incluyen sin carácter limitativo: (i) inhibidores de la quinasa Bcr/abl tales como, por ejemplo, STI 571 (Gleevec), (ii) Inhibidor del receptor del

factor de crecimiento epidérmico (EGF) tales como, por ejemplo, *inhibidores de quinasa* (Iressa, OSI-774) y anticuerpos (Imclone: C225 [Goldstein et al. (1995), Clin Cancer Res. 1:1311-1318], y Abgenix: ABX-EGF) y (iii) inhibidores del receptor de HER-2/neu tales como, por ejemplo, Herceptin® (trastuzumab).

Métodos de administración segura y efectiva de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos para aquellas personas con experiencia en el arte. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describen en la "Physicians' Desk Reference" (PDR), por ej., 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), the Physician's Desk Reference, 56th Edition, 2002 (publicada por Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742), y la Physician's Desk Reference, 57th Edition, 2003 (publicada por Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742); cuyas descripciones se incorporan a modo de referencia.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula 1.0 (por ej., una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula 1.0); puede administrarse por vía oral (por ej., como una cápsula), y los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse por vía endovenosa, usualmente como solución IV. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de una droga se encuentra dentro del alcance de esta invención.

El compuesto de fórmula 1.0 y los agentes quimioterapéuticos se administran en dosificaciones terapéuticamente efectivas para obtener resultados clínicamente aceptables, por ej., reducción o eliminación de los síntomas o del tumor. De este modo, el compuesto de fórmula 1.0 y agentes quimioterapéuticos pueden administrarse en forma concurrente o en forma consecutiva in un protocolo de tratamiento. La administración de los agentes quimioterapéuticos

puede realizarse de acuerdo con protocolos de tratamiento ya conocidos en el arte.

En general cuando más de un agente quimioterapéutico se usa en los métodos de esta invención, los agentes quimioterapéuticos se administran el mismo día ya sea en forma concurrente o en forma consecutiva en su forma de dosificación estándar. Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos usualmente se administran por vía endovenosa, con preferencia por un goteo IV usando soluciones IV conocidas en el arte (por ej., solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) o solución de dextrosa (por ej., dextrosa al 5%)).

Cuando se usan dos o más agentes quimioterapéuticos, los agentes quimioterapéuticos se administran en general el mismo día; sin embargo, aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse en días diferentes y en semanas diferentes. El médico con experiencia puede administrar los agentes quimioterapéuticos de acuerdo con su cronograma de dosificación recomendada del fabricante del agente y puede ajustar el cronograma de acuerdo con las necesidades del paciente, por ej., en base a la respuesta del paciente al tratamiento. Por ejemplo, cuando se usa gemcitabina en combinación con un compuesto coordinador de platino, tales como, por ejemplo, cisplatino, para tratar el cáncer de pulmón, tanto la gemcitabina y el cisplatino se administran el mismo día el día uno del ciclo de tratamiento, y luego se administra gemcitabina sola el día 8 y nuevamente se administra sola el día 15

Los compuestos de esta invención y agentes quimioterapéuticos pueden administrarse en un protocolo de tratamiento que usualmente dura de una a siete semanas, y normalmente se repite desde 6 hasta 12 veces. En general el protocolo de tratamiento puede durar de una a cuatro semanas. Los protocolos de tratamiento de una a tres semanas también pueden utilizarse. Un protocolo de

tratamiento de una a dos semanas también puede utilizarse. Durante este protocolo o ciclo de tratamiento los compuestos de esta invención pueden administrarse diariamente mientras que los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse una o más veces por semana. En general, un compuesto de esta invención puede administrarse diariamente (es decir, una vez por día), y en una realización dos veces por día, y el agente quimioterapéutico se administra una vez por semana o una vez cada tres semanas. Por ejemplo, los taxanos (por ej., Paclitaxel (por ej., Taxol®) o Docetaxel (por ej.,Taxotere®)) pueden administrarse una vez por semana o una vez cada tres semanas.

Sin embargo, aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que protocolos de tratamiento pueden variarse de acuerdo con las necesidades del paciente. De este modo, la combinación de compuestos (drogas) usados en los métodos de esta invención pueden administrarse en variaciones de los protocolos descritos con anterioridad. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden administrarse en forma discontinua en lugar de continuamente durante el ciclo de tratamiento. De este modo, por ejemplo, durante el ciclo de tratamiento los compuestos de esta invención pueden administrarse diariamente durante una semana y luego discontinuarse durante una semana, con esta administración repitiéndose durante el ciclo de tratamiento. O los compuestos de esta invención pueden administrarse diariamente durante dos semanas y discontinuarse durante una semana, con esta administración repitiéndose durante el ciclo de tratamiento. De este modo, los compuestos de esta invención pueden administrarse diariamente durante una o más semanas durante el ciclo y discontinuarse durante una o más semanas durante el ciclo, con este patrón de administración repitiéndose durante el ciclo de tratamiento. Este tratamiento discontinuo también puede basarse en los números de días en lugar de una semana completa. Por ejemplo, administrando diariamente durante 1 hasta 6 días, sin dosificación

durante 1 hasta 6 días con este patrón repitiéndose durante el protocolo de tratamiento. El número de días (o semanas) en el cual los compuestos de esta invención no se administran no tienen que ser iguales al número de días (o semanas) en el cual los compuestos de esta invención se administran Usualmente, si se usa un protocolo de administración discontinua se usa, el número de días o semanas que se administran los compuestos de esta invención es por lo menos igual o mayor que el número de días o semanas que los compuestos de esta invención no se administran.

El agente quimioterapéutico podría administrarse por infusión en bolo o continua. El agente quimioterapéutico podría administrarse diariamente hasta una vez por semana, o una vez cada dos semanas, o una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas durante el ciclo de tratamiento. Si se administra diariamente durante el ciclo de tratamiento, esta administración diaria puede ser discontinua durante el número de semanas del ciclo de tratamiento. Por ejemplo, administrarse durante una semana (o un número de días), sin dosis durante una semana (o un número de días, con el patrón de repetición durante el ciclo de tratamiento.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse oralmente , con preferencia como forma de dosificación sólida, y en una realización como una cápsula, y mientras que la dosis diaria terapéuticamente efectiva total pueden administrarse en una a cuatro, o una hasta dos dosis dividida por día, en general, la dosis terapéuticamente efectiva se administra una vez o dos veces por día, y en una realización dos veces por día. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 400 mg una vez por día, y pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 300 mg una vez por día. Los compuestos de esta invención se administran en general en una cantidad de

aproximadamente 50 hasta aproximadamente 350 mg dos veces por día, usualmente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en una realización aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y en otra realización aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día.

Si el paciente responde al tratamiento, o es estable, luego de la finalización del ciclo de tratamiento, el ciclo de tratamiento puede repetirse de acuerdo con el criterio del médico con experiencia. Luego de la finalización del ciclo de tratamientos, el paciente puede continuar con los compuestos de esta invención con la misma dosis que se administró en el protocolo de tratamiento, o, si la dosis era de menos de 200 mg dos veces por día, la dosis puede elevarse hasta 200 mg dos veces por día. Esta dosis de mantenimiento puede continuarse hasta que el paciente progresa o ya no puede tolerar la dosis (en cuyo caso la dosis puede reducirse y el paciente puede continuar con la dosis reducida).

Los agentes quimioterapéuticos, usados con los compuestos de esta invención, se administran en sus dosificaciones normalmente prescriptas durante el ciclo de tratamiento (es decir, los agentes quimioterapéuticos se administran de acuerdo con el estándar de la práctica para la administración de estos medicamentos). Por ejemplo: (a) aproximadamente 30 hasta aproximadamente 300 mg/m^2 para los taxanos; (b) aproximadamente 30 hasta aproximadamente 100 mg/m^2 para Cisplatino; (c) ABC de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8 para Carboplatino; (d) aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 mg/m^2 para inhibidores del FCE que son anticuerpos; (e) aproximadamente 50 hasta aproximadamente 500 mg/m^2 para inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas; (f) aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/m^2 para inhibidores de quinasa de VEGF que son anticuerpos; (g) aproximadamente 50 hasta aproximadamente 2400 mg/m^2 para

inhibidores de VEGF que son moléculas pequeñas; (h) aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg para SERMs; (i) aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1250 mg/m^2 para los nucleósidos anti-tumorales 5-Fluorouracilo, Gemcitabina y Capecitabina; (j) para el nucleósido anti-tumoral Citarabina (Ara-C) 100-200 mg/m^2/día para 7 hasta 10 días cada 3 hasta 4 semanas, y altas dosis para leucemia refractario y linfoma, es decir, 1 hasta 3 gm/m^2 durante una hora cada 12 horas para 4-8 dosis cada 3 hasta cuatro semanas; (k) para el nuclelósido anti-tumoral Fludarabina (F-ara-A) 10-25mg/m^2/día cada 3 hasta 4 semanas; (l) para el nuclelósido anti-tumoral Decitabina 30 hasta 75 mg/m^2 durante tres días cada 6 semanas durante un máximo de 8 ciclos; (m) para el nuclelósido anti-tumoral Clorodeoxiadenosine (CdA, 2-CdA) 0,05-0,1 mg/kg/día como infusión continua durante hasta 7 días cada 3 hasta 4 semanas; (n) aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/m^2 para epotilonas; (o) aproximadamente 1 hasta aproximadamente 350 mg/m^2 para inhibidores de topoisomerasa; (p) aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg/m^2 para alcaloides vinca; (q) para el antagonista de folato Metotrexato (MTX) 20-60 mg/m^2 por administración oral, IV o IM cada 3 hasta 4 semanas, el régimen de dosificación intermedia es de 80-250 mg/m^2 IV durante 60 minutos cada 3 hasta 4 semanas, y el régimen de dosis alta es de 250-1000 mg/m^2 IV administrada con leucovorin cada 3 hasta 4 semanas; (r) para el antagonista de folato Premetrexed (Alimta) 300-600 mg/m^2 (10 minutos de infusión IV el día 1) cada 3 semanas; (s) para el inhibidor de ribonucleotida reductasa Hidroxiurea (HU) 20-50 mg/kg/día (según la necesidad para reducir el recuento de glóbulos); (t) el compuesto coordinador de platino Oxaliplatin (Eloxatin) 50-100 mg/m^2 cada 3 hasta 4 semanas (con preferencia usado para tumores sólidos tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colo-rectal y cáncer de ovario); (u) para la antraciclina daunorubicina 10-50

mg/m^2/día IV para 3-5 días cada 3 hasta 4 semanas; (v) para la antraciclina Doxorubicina (Adriamicina) 50-100 mg/m^2 de infusión continua IV durante 1-4 días cada 3 hasta 4 semanas, o 10-40 mg/m^2 IV por semana; (w) para la antraciclina Idarubicina 10-30 mg/m^2 diariamente para 1-3 días como infusión IV lenta durante 10-20 minutos cada 3 hasta 4 semanas; (x) para el agente biológico interferón (Intron-A, Roferon) 5 hasta 20 millones de UI tres veces por semana; (y) para el agente biológico interferón pegilado (Peg-intron, Pegasys) 3 hasta 4 microgramos/kg/día subcutánea crónica (hasta la recaída o pérdida de actividad); (z) para el agente biológico Rituximab (Rituxan) (anticuerpo usado para linfoma de no Hodgkin) 200-400 mg/m^2 IV por semana durante 4-8 semanas para 6 meses; (aa) para el agente de alquilación temozolomida 75 mg/m^2 hasta 250 mg/m^2, por ejemplo, 150 mg/m^2, o por ejemplo, 200 mg/m^2, tales como 200 mg/m^2 para 5 días; y (bb) para el inhibidor de MEK1 y/o MEK2 PD0325901, 15 mg hasta 30 mg, por ejemplo, 15 mg diariamente para 21 días cada 4 semanas.

Gleevec puede usarse por vía oral en una cantidad de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 800 mg/día.

Talidomida (y las imidas relacionadas) puede usarse por vía oral en cantidades de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 800 mg/día, y puede administrarse en forma continua o hasta producir recaída o toxicidad. Ver por ejemplo Mitsiades et al., "Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analoqs in human mieloma multiple cells; therapeutic implications", Blood, 99(12):4525-30, June 15, 2002, cuya descripción se incorpora aquí a modo de referencia a ésta.

El inhibidor de FPT Sarasar® (marca de lonifarnib) puede administrarse por vía oral (por ej., cápsula) en cantidades de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 mg administrados dos veces por día, o en cantidades de aproximadamente 75 hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces

por día, o en cantidades de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 200 mg administrados dos veces por día, o en una cantidad de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día.

Paclitaxel (por ej., Taxol®, por ejemplo, puede administrarse una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg/m^2 y en otro ejemplo aproximadamente 60 hasta aproximadamente 80 mg/m^2. En otro ejemplo Paclitaxel (por ej., Taxol® puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 hasta aproximadamente 250 mg/m^2 y en otro ejemplo aproximadamente 175 hasta aproximadamente 225 mg/m^2.

En otro ejemplo, Docetaxel (por ej., Taxotere®) puede administrarse una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 45 mg/m^2. En otro ejemplo Docetaxel (por ej., Taxotere®) puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg/m^2.

En otro ejemplo Cisplatino puede administrarse una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40 mg/m^2. En otro ejemplo Cisplatino puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 hasta aproximadamente 100 mg/m^2.

En otro ejemplo Carboplatino puede administrarse una vez por semana en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3. En otro ejemplo Carboplatino puede administrarse una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8.

Otras realizaciones de esta invención se describen a continuación. Las realizaciones se han numerado con la finalidad de hacer más fácil la referencia a las realizaciones. El término "en cualquiera de las Realizaciones No." o el término

"de cualquiera de las Realizaciones Nos.", como se usa a continuación, significa que la realización particular que usa ese término pretende cubrir cualquiera de las realizaciones a las que se hace referencia como si una de las realizaciones referidas se hubiera descrito en forma individual. "Nos." es la abreviatura para Números.

La Realización No. 1 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en sustituyentes 2.1, 2.2. 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 hasta 2.14, 2.15, 2.16 (por ej., 2.16A o 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22.

La Realización No. 2 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.1 en los cuales Q se selecciona del grupo que consiste en sustituyentes 2.1, 2.2. 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 hasta 2.14, 2.15, 2.16 (por ej., 2.16A o 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22.

La Realización No. 3 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en sustituyentes 2.1, 2.2. 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 hasta 2.14, 2.15, 2.16 (por ej., 2.16A o 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22.

La Realización No. 4 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en sustituyentes 2.1, 2.2. 2.3, 2.3A, 2.3B, 2.3C, 2.4A, 2.4B, 2.4C, 2.5A, 2.5B, 2.5C, 2.6A, 2.7A, 2.7B, 2.7C, 2.8A, 2.8B, 2.8C, 2.9 hasta 2.14, 2.15, 2.16 (por ej., 2.16A o 2.16B), 2.17, 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, 2.17E, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21 y 2.22.

La Realización No. 5 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.1.

La Realización No. 6 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.2.

La Realización No. 7 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0 (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.3 (por ej., 2.3A, 2.3B o 2.3C).

La Realización No. 8 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.4 (por ej., 2.4A, 2.4B o 2.4C).

La Realización No. 9 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.5 (por ej., 2.5A, 2.5B o 2.5C).

La Realización No. 10 se refiere a cualquiera de los compuestos de fórmulas a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.6 (por ej., 2.6A).

La Realización No. 11 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.7.

La Realización No. 12 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.8.

La Realización No. 13 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.9.

La Realización No. 14 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.10.

La Realización No. 15 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.11.

La Realización No. 16 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.12.

La Realización No. 17 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.13.

La Realización No. 18 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un

compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.14.

La Realización No. 19 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.15.

La Realización No. 20 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.16.

La Realización No. 21 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.17 (por ej., 2.17A, 2.17B, 2.17C, 2.17D, o 2.17E).

La Realización No. 22 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.18.

La Realización No. 23 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.19.

La Realización No. 24 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.20.

La Realización No. 25 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.21.

La Realización No. 26 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q es 2.22.

La Realización No. 27 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.1.

La Realización No. 28 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.2.

La Realización No. 29 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.3.

La Realización No. 30 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.6.

La Realización No. 31 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.6A.

La Realización No. 32 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.7A.

La Realización No. 33 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.7B.

La Realización No. 34 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.7C.

La Realización No. 35 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.17.

La Realización No. 36 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.17A.

La Realización No. 37 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.17B.

La Realización No. 38 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.17C.

La Realización No. 39 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.17D.

La Realización No. 40 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es 2.17E.

La Realización No. 41 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 42 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 43 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 44 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el

sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B, y 2.3C.

La Realización No. 45 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B, y 2.3C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 46 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B, y 2.3C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 47 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B, y 2.3C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 48 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.17.

La Realización No. 49 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.17, y cada R^3, R^4,

R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 50 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.17, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 51 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.17, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 52 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 53 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.2. y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 54 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.3A, 2.3B, 2.3C, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 55 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 56 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 57 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 58 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B y 2.3C.

La Realización No. 59 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 60 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

591

La Realización No. 61 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 62 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q es un resto 2.17.

La Realización No. 63 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q es un resto 2.17, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 64 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q es un resto 2.17, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 65 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q es un resto 2.17, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 66 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.1, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 67 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.2. y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 68 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.3A, 2.3B

592

y 2.3C, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 69 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 70 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 71 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 72 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B y 2.3C.

La Realización No. 73 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 74 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 75 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. 2.3A, 2.3B y 2.3C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

593

La Realización No. 76 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es un resto 2.17.

La Realización No. 77 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es un resto 2.17, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 78 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es un resto 2.17, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 79 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q es un resto 2.17, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 80 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.1, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 81 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.2. y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 82 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.3A1, 2.3B y 2.3C, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

594

La Realización No. 83 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C.

La Realización No. 84 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 85 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 86 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 87 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.6, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y

595

alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 88 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.7A, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 89 se refiere a un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C1 y con mayor preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, (por ej., 1.1, 1.1A, 1.2. 1.2A, 1.3 o 1.3A) en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.7B y 2.7C, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 90 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C.

La Realización No. 91 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 92 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A,

2.7B y 2.7C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 93 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H.

La Realización No. 94 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.6, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 95 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.7A, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 96 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.2 o 1.3 en el cual el sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.7A y 2.7B, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

La Realización No. 97 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C.

La Realización No. 98 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo.

La Realización No. 99 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

La Realización No. 100 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6, 2.7A, 2.7B y 2.7C, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

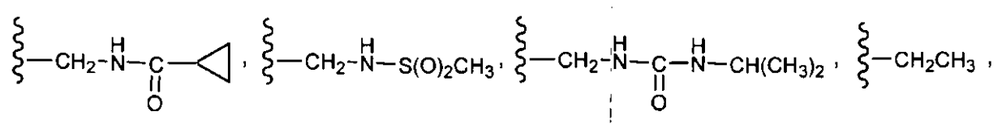
La Realización No. 101 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.6, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

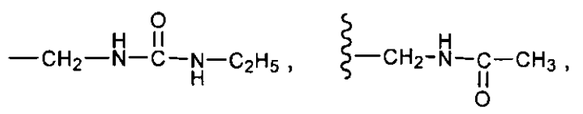
La Realización No. 102 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: resto 2.7A, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo, o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

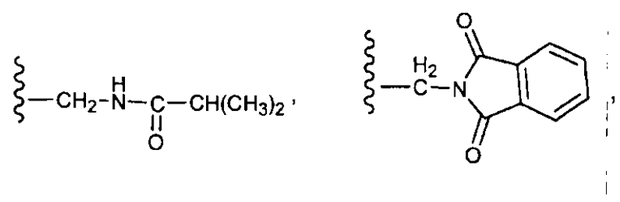
La Realización No. 103 se refiere a un compuesto de Fórmula 1.3 en el cual sustituyente Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.7B y 2.7C, y: (1) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, o (2) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma

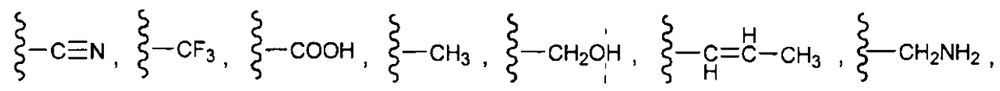
independiente del grupo que consiste en: H y metilo; o (3) cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

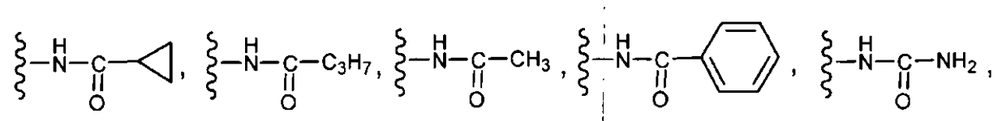
La Realización No. 104 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

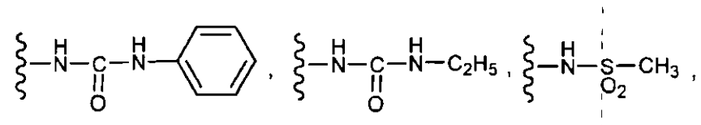


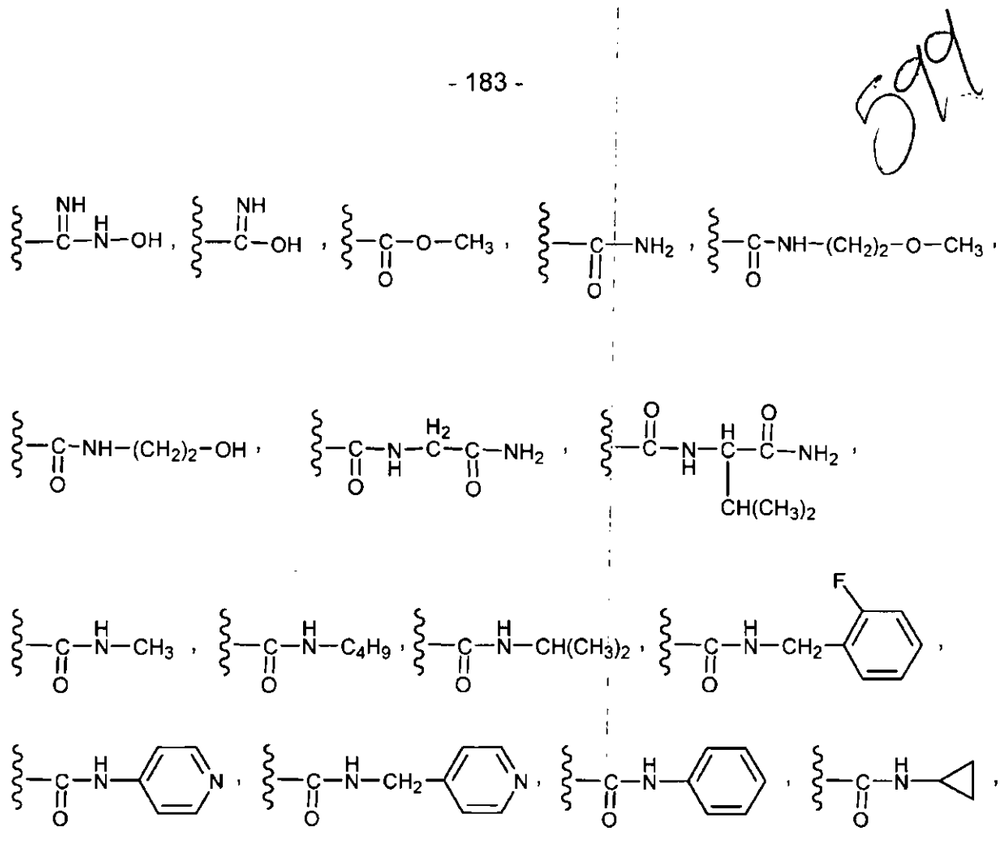


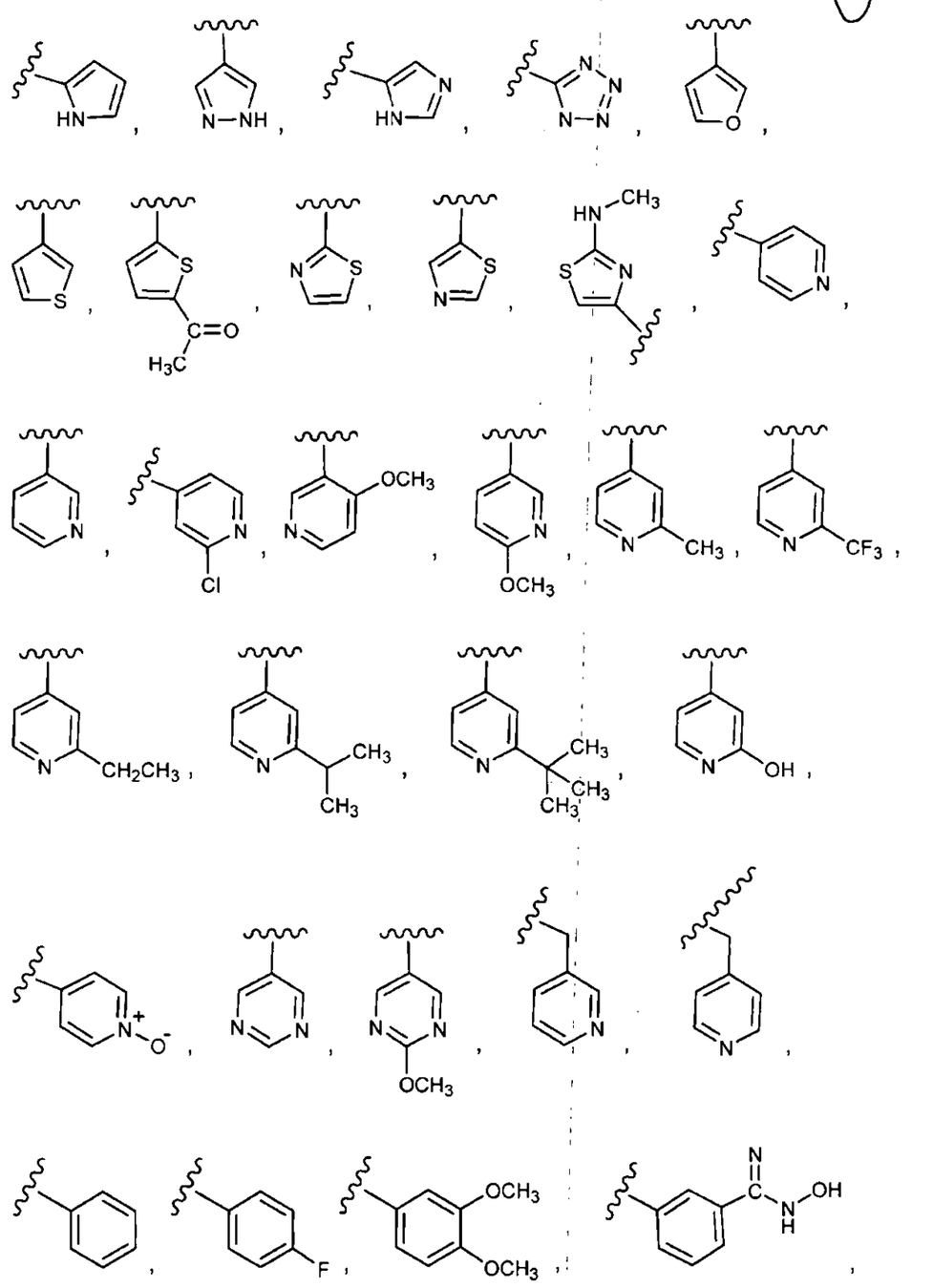


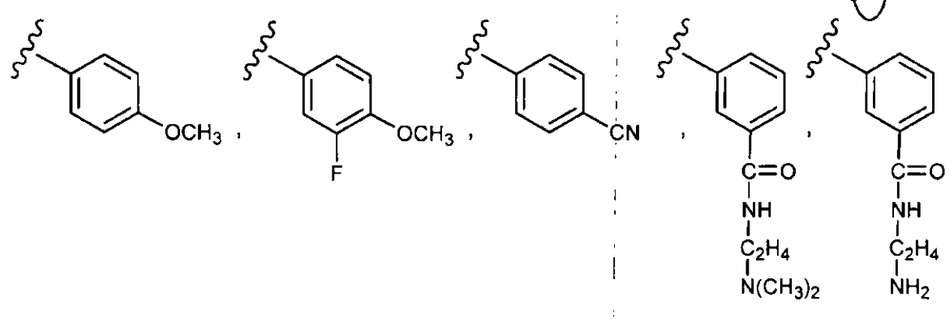
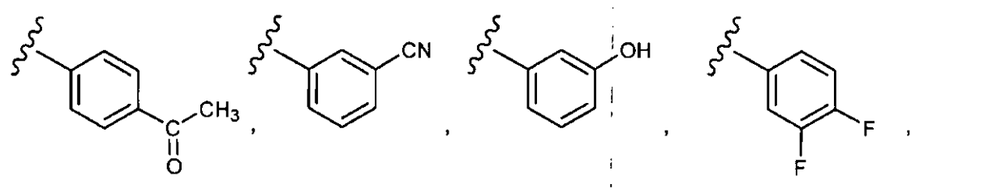
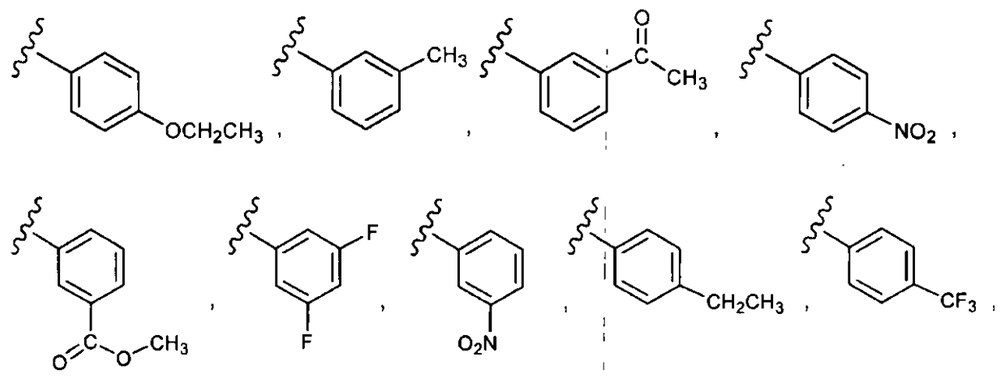


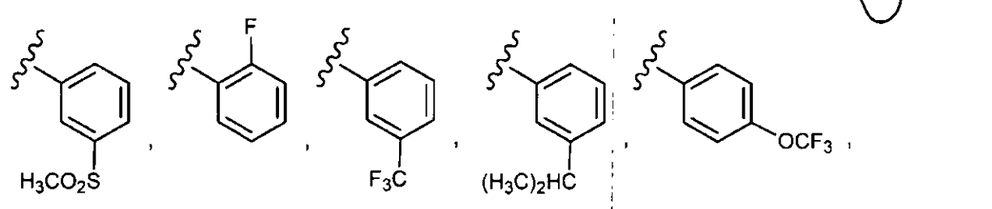
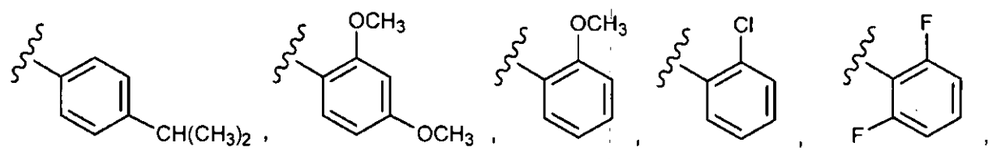
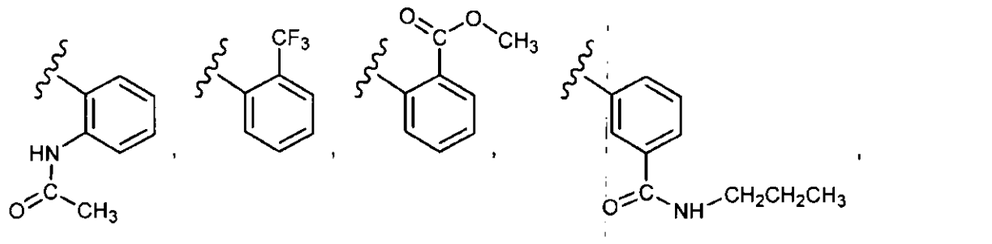
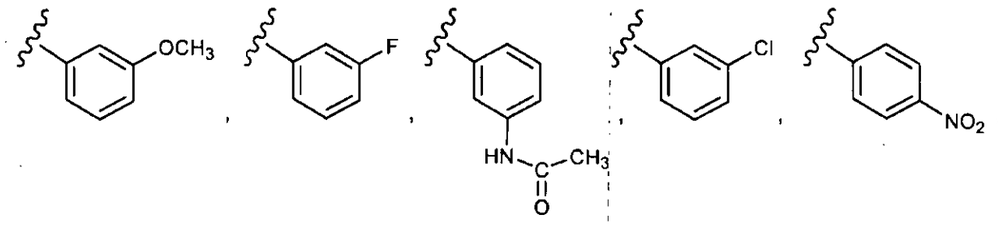
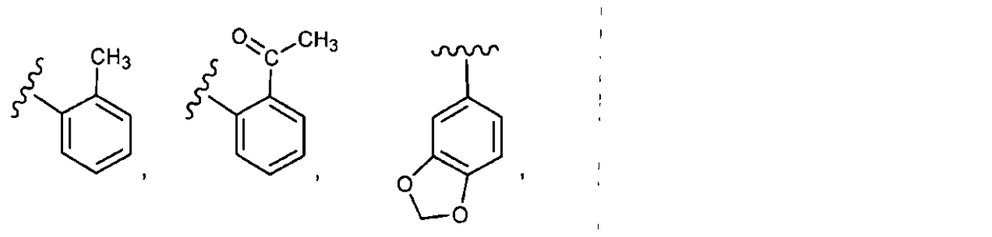


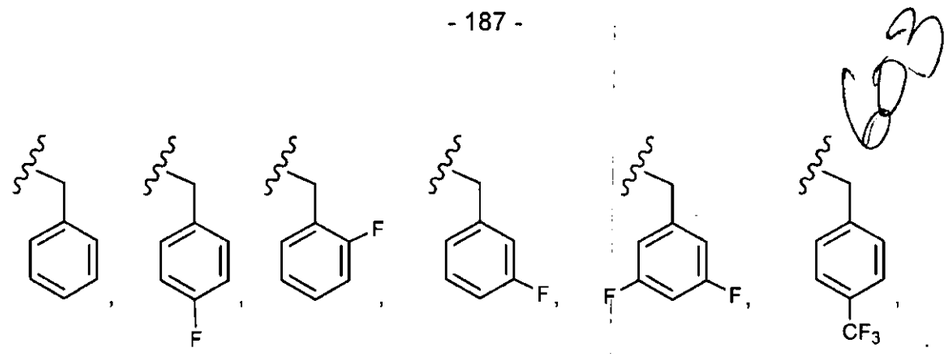


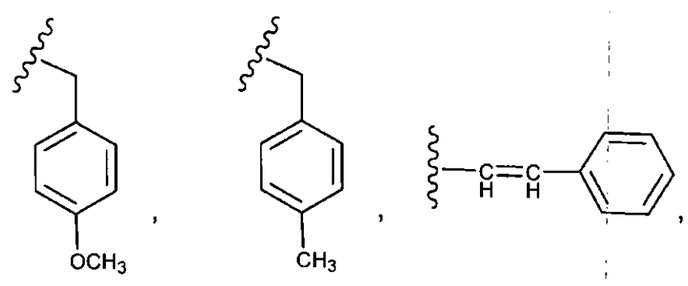


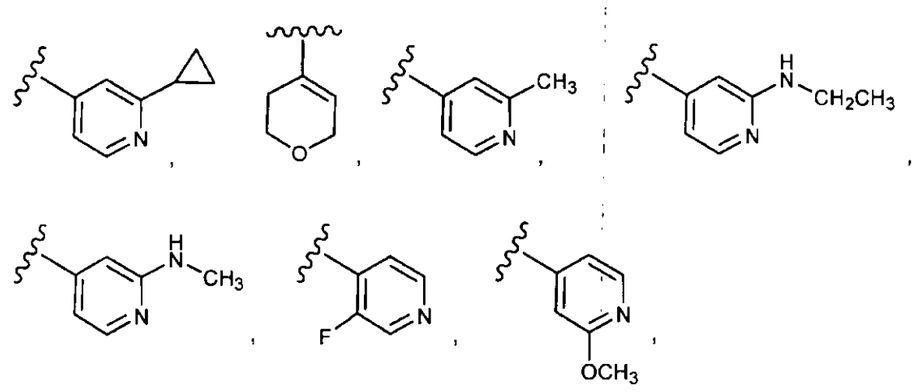


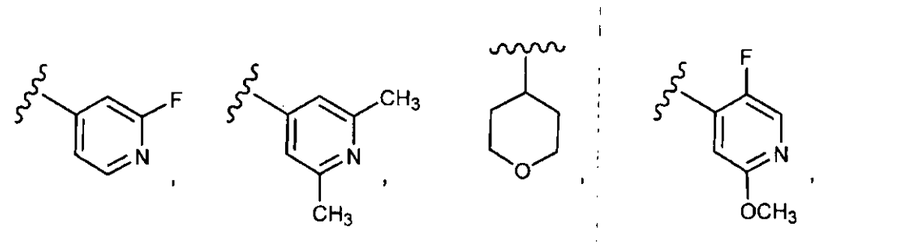




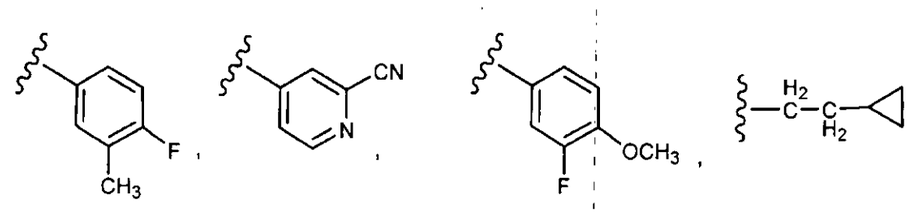






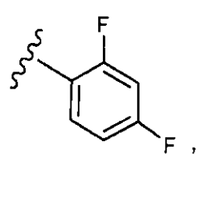
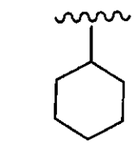
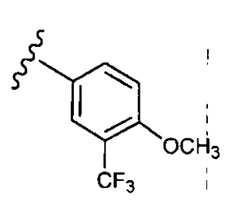
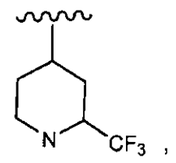
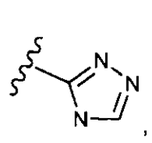
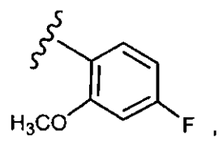
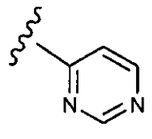
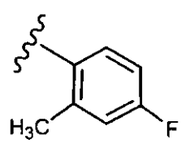
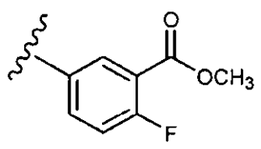
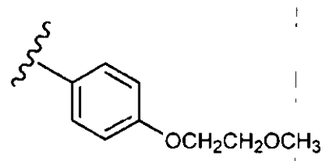
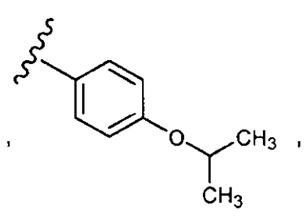
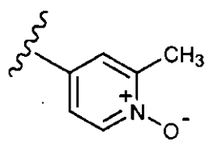
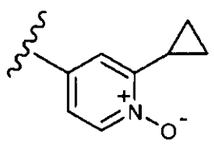
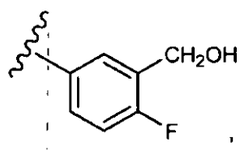
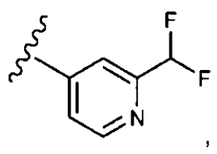
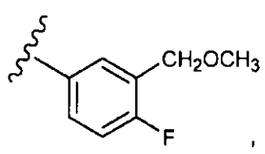
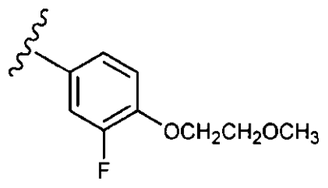
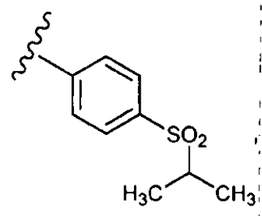
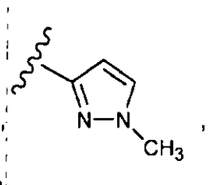


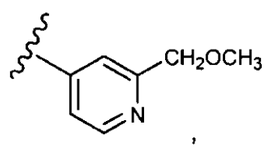
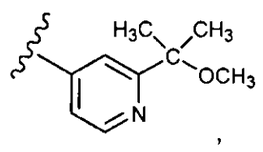
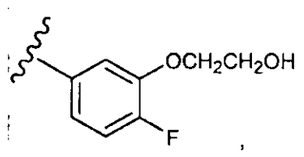
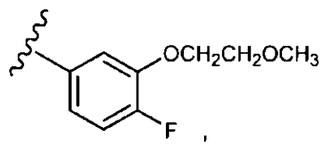
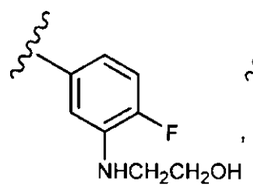
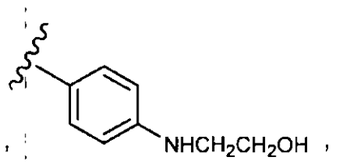
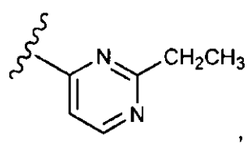
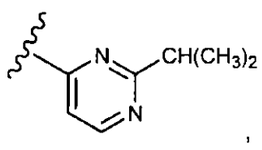
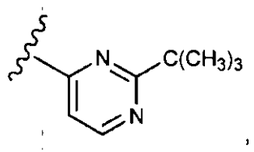
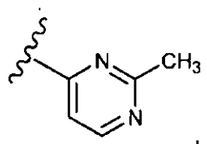
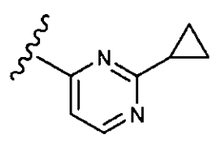
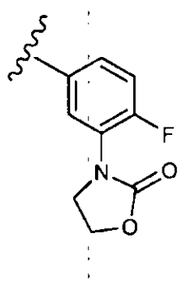
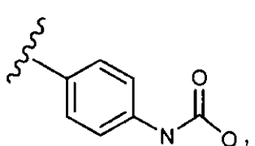
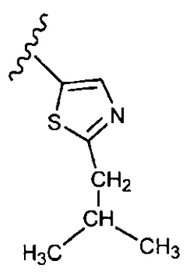
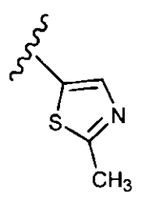
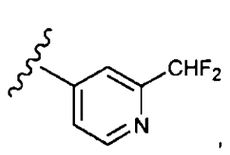
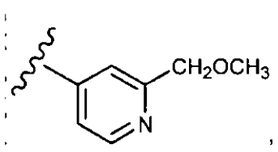


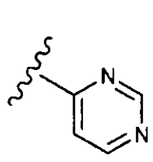
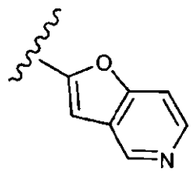






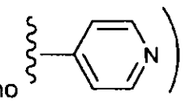





















y


La Realización No. 105 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es arilo (por ej., fenilo).

La Realización No. 106 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es arilo sustituido (por ej., sustituido fenilo).

La Realización No. 107 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es heteroarilo (por ej., piridilo, tales como ).

La Realización No. 108 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es heteroarilo sustituido (por ej., sustituido piridilo).

La Realización No. 109 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es piridilo sustituido con cicloalquilo (por ej., ciclopropilo).

La Realización No. 110 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es piridilo sustituido con ciclopropilo.

La Realización No. 111 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es:



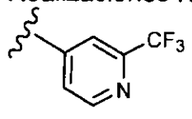
La Realización No. 112 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es fenilo sustituido con halo.

La Realización No. 113 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es fenilo sustituido con F.

La Realización No. 114 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es p-F-fenilo.

La Realización No. 115 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es piridilo sustituido con $-CF_3$.

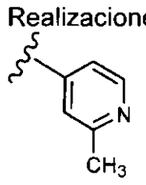
La Realización No. 116 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es:



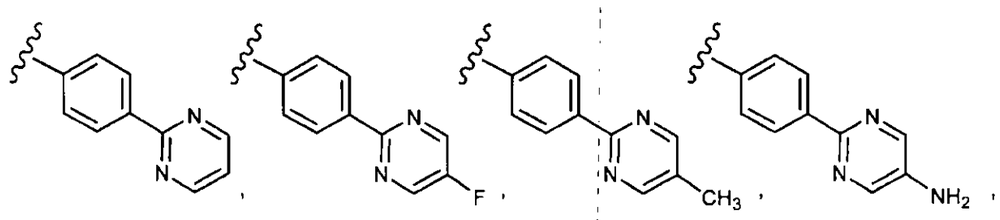
La Realización No. 117 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es piridilo sustituido con alquilo.

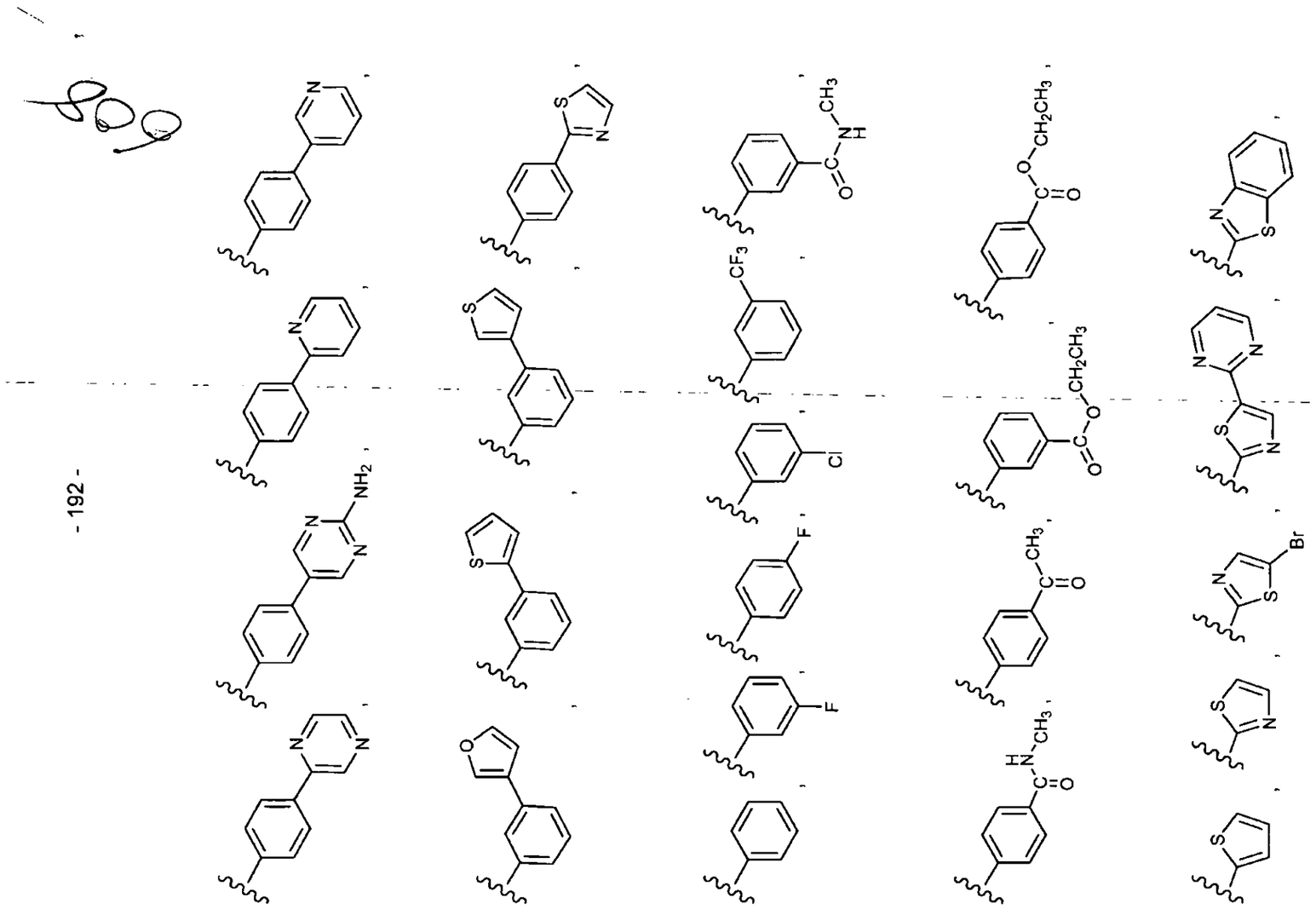
La Realización No. 118 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es piridilo sustituido con metilo.

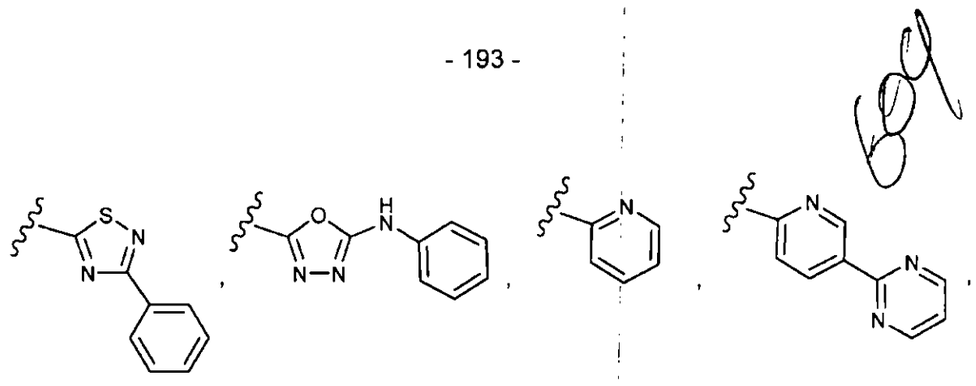
La Realización No. 119 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103, en el cual R^1 es:

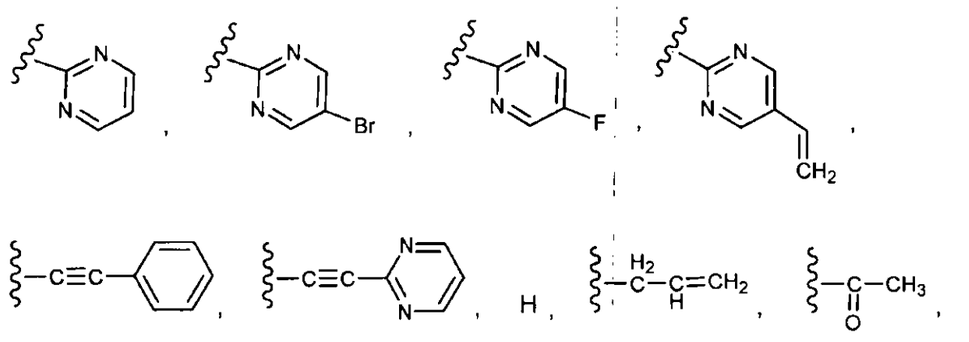


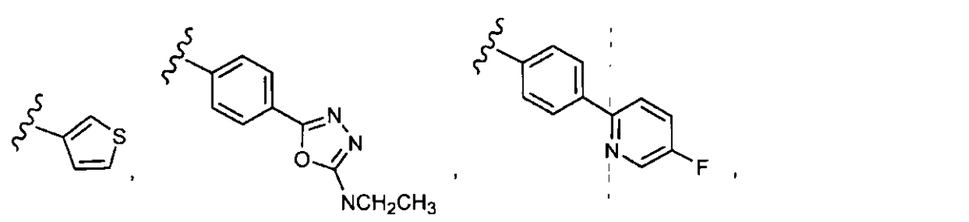
La Realización No. 120 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103 en el cual R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

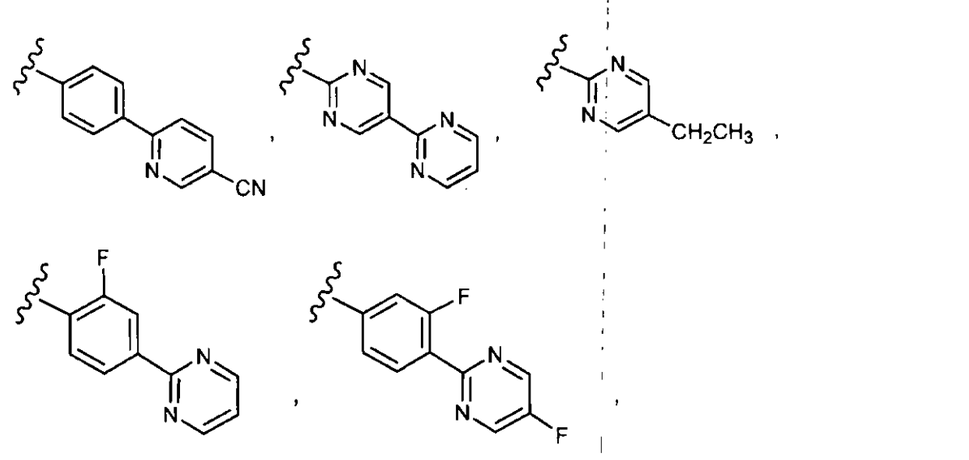


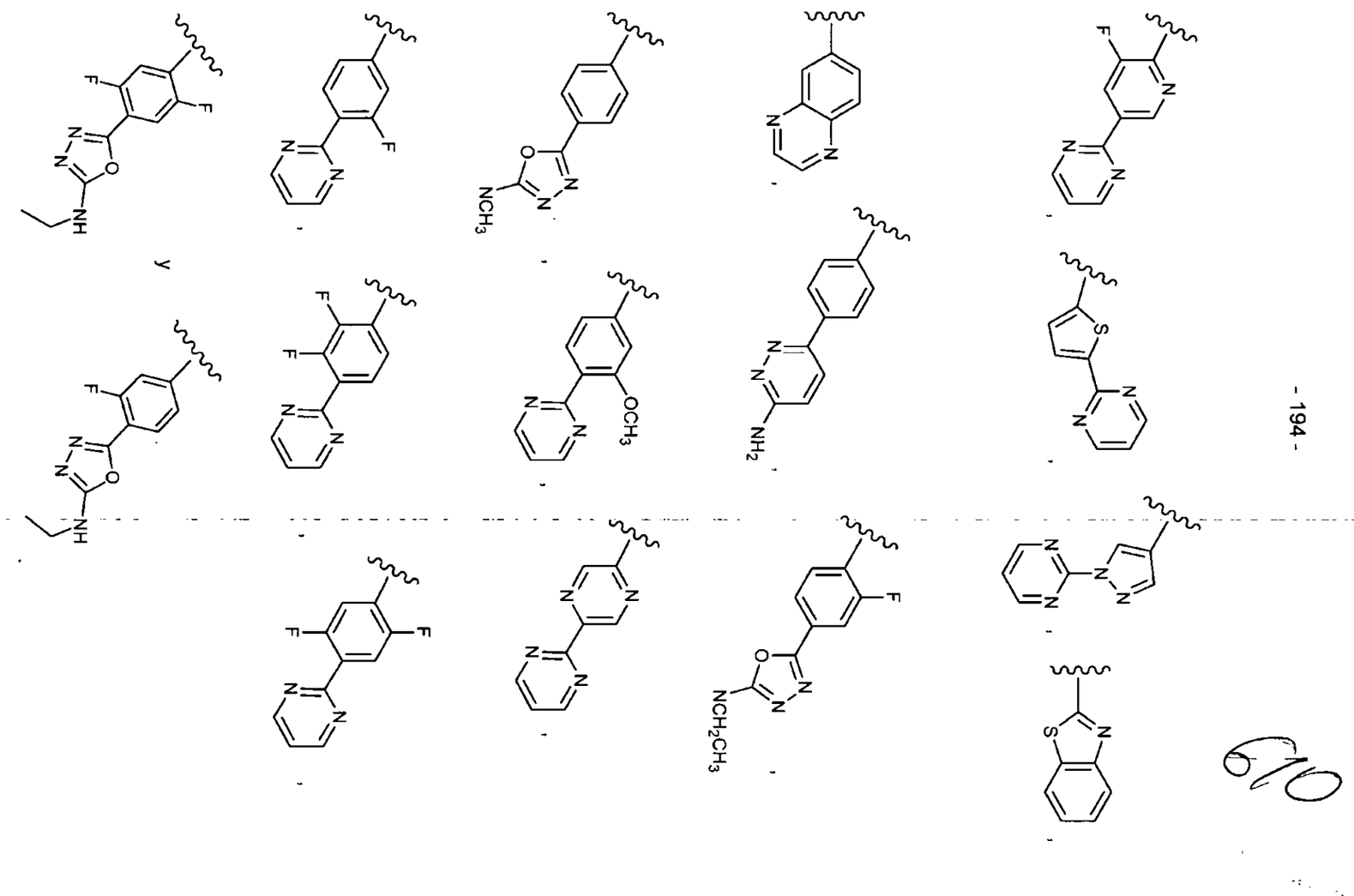




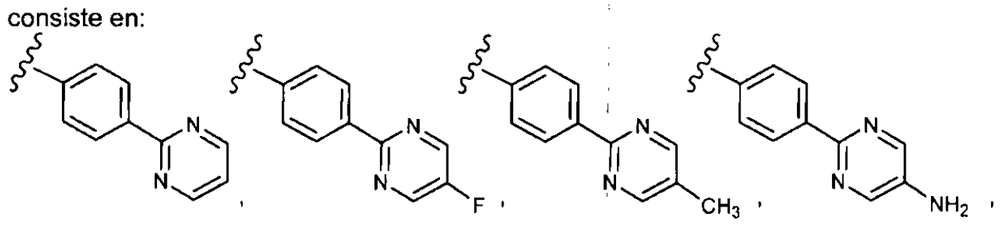


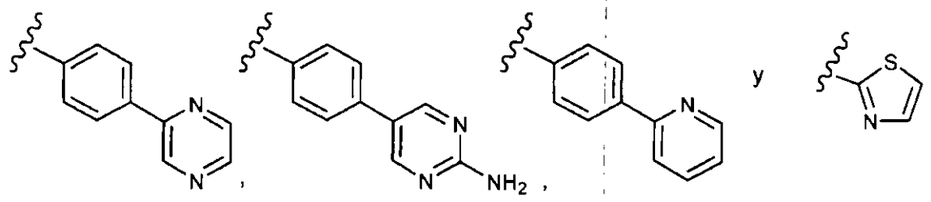




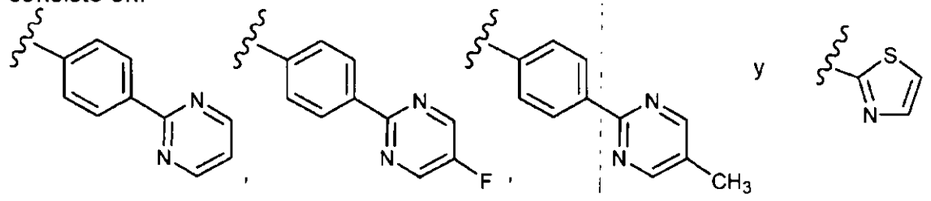


La Realización No. 121 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103 en el cual R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

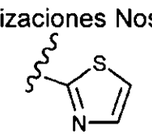




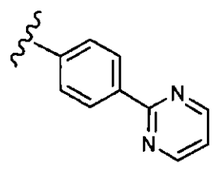
La Realización No. 122 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103 en el cual R^5 se selecciona del grupo que consiste en:



La Realización No. 123 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103 en el cual R^5 es



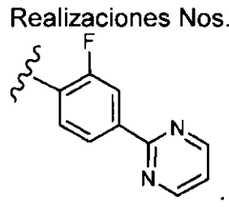
La Realización No. 124 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103 en el cual R^5 es



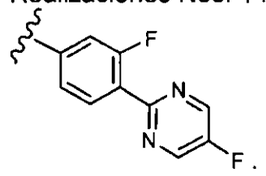
La Realización No. 125 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103 en el cual R^5 es



La Realización No. 126 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103 en el cual R^5 es



La Realización No. 127 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103 en el cual R^5 es



La Realización No. 128 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 103 en el cual R^1 se selecciona del grupo que consiste en the R^1 grupos of cualquiera de las Realizaciones Nos. 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112. 113, 114, 115, 116, 117, 118, o 119 y donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en the R^5 grupos en cualquiera de las Realizaciones No. 120, 121, 122. 123, 124, 125, 126, o 127.

La Realización No. 129 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 128 donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, $-CH_2OH$ y $-CH_2F$.

La Realización No. 130 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 128 donde R^2 es H.

La Realización No. 131 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 128 donde R^2 es $-OR^{23}$ donde R^{23} es alquilo.

La Realización No. 132 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 128 donde R^2 es $-OCH_3$.

La Realización No. 133 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 128 donde R^2 es –CN.

La Realización No. 134 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 128 donde R^2 es $-OCHF_2$.

La Realización No. 135 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 30, 32 hasta 35, 41, 42, 44 hasta 46, 48 hasta 50, 52 hasta 56, 58 hasta 60, 62 hasta 64, 66 hasta 70, 72 hasta 74, 76 hasta 78, 80 hasta 85, 87 hasta 92, 94 hasta 99 y 101 hasta 134 donde R^3 es $-CH_3$, siempre que, como lo apreciarán aquellas personas con experiencia en el arte, la Realización No. 135 no se aplica a ninguna realización anterior en la cual R^3 ya se ha limitado a H.

La Realización No. 136 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 30, 32 hasta 35, 41, 42, 44 hasta 46, 48 hasta 50, 52 hasta 56, 58 hasta 60, 62 hasta 64, 66 hasta 70, 72 hasta 74, 76 hasta 78, 80 hasta 85, 87 hasta 92, 94 hasta 99 y 101 hasta 134 donde R^4 es $-CH_3$, siempre que, como lo apreciarán aquellas personas con experiencia en el arte, la Realización No. 135 no se aplica a ninguna realización anterior en la cual R^4 ya se ha limitado a H.

La Realización No. 137 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 15, 18 hasta 19, 21 hasta 30, 32 hasta 35, 41 hasta 42, 44 hasta 46, 48 hasta 50, 52 hasta 56, 58 hasta 60, 62, 64, 66 hasta 70, 72

hasta 74, 76 hasta 78, 80 hasta 85, 87 hasta 92, 94 hasta 99 y 101 hasta 134 donde R^6 es $-CH_3$, siempre que, como lo apreciarán aquellas personas con experiencia en el arte, la Realización No. 135 no se aplica a ninguna realización anterior en la cual R^6 ya se ha limitado a H, o donde R^6 está ausente de la fórmula (por ej., cuando Q es 2.12. 2.13 o 2.16).

La Realización No. 138 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 30, 32 hasta 35, 41, 42, 44 hasta 46, 48 hasta 50, 52 hasta 56, 58 hasta 60, 62 hasta 64, 66 hasta 70, 72 hasta 74, 76 hasta 78, 80 hasta 85, 87 hasta 92, 94 hasta 99 y 101 hasta 134 donde R^7 es $-CH_3$, siempre que, como lo apreciarán aquellas personas con experiencia en el arte, la Realización No. 135 no se aplica a ninguna realización anterior en la cual R^7 ya se ha limitado a H.

La Realización No. 139 se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos finales de los Ejemplos 612 hasta 827.

De este modo una realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 612. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 613. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 614. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 615. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 616. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 617. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 618. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 619. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 620. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 621. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 622. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 623. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 624. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 625. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 626. Otra realización se refiere al compuesto final

del Ejemplo 627. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 628. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 629. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 630. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 631. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 632. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 633. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 634. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 635. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 636. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 637. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 638. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 639. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 640. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 641. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 642. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 643. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 644. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 645. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 646. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 647. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 648. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 649. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 650. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 651. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 652. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 653. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 654. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 655. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 656. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 657. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 658. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 659. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 660. Otra realización se refiere al

compuesto final del Ejemplo 661. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 662. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 663. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 664. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 665. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 666. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 667. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 668. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 669. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 670. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 671. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 672. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 673. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 674. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 675. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 676. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 677. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 678. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 679. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 680. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 681. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 682. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 683. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 684. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 685. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 686. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 687. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 688. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 689. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 690. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 691. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 692. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 693. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 694. Otra realización se

617

refiere al compuesto final del Ejemplo 695. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 696. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 697. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 698. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 699. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 700. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 701. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 702. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 703. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 704. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 705. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 706. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 707. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 708. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 709. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 710. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 711. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 712. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 713. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 714. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 715. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 716. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 717. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 718. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 719. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 720. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 721. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 722. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 723. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 724. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 725. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 726. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 727. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 728.

Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 729. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 730. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 731. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 732. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 733. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 734. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 735. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 736. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 737. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 738. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 739. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 740. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 741. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 742. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 743. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 744. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 745. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 746. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 747. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 748. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 749. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 750. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 751. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 752. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 753. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 754. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 755. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 756. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 757. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 758. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 759. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 760. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 761. Otra realización se refiere al compuesto final

619

del Ejemplo 762. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 763. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 764. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 765. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 766. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 767. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 768. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 769. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 770. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 671. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 772. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 773. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 774. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 775. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 776. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 777. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 778. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 779. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 780. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 781. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 782. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 783. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 784. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 785. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 786. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 787. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 788. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 789. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 790. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 791. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 792. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 793. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 794. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 795. Otra realización se refiere al

compuesto final del Ejemplo 796. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 797. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 798. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 799. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 800. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 801. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 802. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 803. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 804. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 805. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 806. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 807. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 808. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 809. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 810. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 811. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 812. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 813. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 814. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 815. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 816. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 817. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 818. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 819. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 820. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 821. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 822. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 823. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 824. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 825. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 826. Otra realización se refiere al compuesto final del Ejemplo 827.

La Realización No. 140 se refiere al compuesto final del Ejemplo 622.

La Realización No. 141 se refiere al compuesto final del Ejemplo 613.

La Realización No. 142 se refiere al compuesto final del Ejemplo 825.

La Realización No. 143 se refiere a un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 142 en forma pura y aislada.

La Realización No. 144 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos uno compuesto (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 145 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 1.0, con preferencia un compuesto de fórmula 1.0C, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 146 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos uno compuesto (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) de fórmula 1.1, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 147 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula 1.1 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 148 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos uno compuesto (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) de fórmula 1.2, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 149 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula 1.2 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 150 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos uno compuesto (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) de fórmula 1.3, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 151 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula 1.3 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 152 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos uno compuesto (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) of cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 142 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 153 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 142 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 154 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de por lo menos uno compuesto (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) of La Realización No. 143 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 155 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de La Realización No. 143 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La Realización No. 156 se refiere a una composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones Nos. 144 hasta 155 que comprende, además, una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) otro principio farmacéuticamente activo.

La Realización No. 157 se refiere a una composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones Nos. 144 hasta 155 que comprende, además, una cantidad efectiva de otro (es decir, uno distinto) principio farmacéuticamente activo.

La Realización No. 158 se refiere a una composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones Nos. 144 hasta 155 que comprende, además, una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) agente quimioterapéutico.

La Realización No. 159 se refiere a una composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones Nos. 144 hasta 155 que comprende, además, una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico.

La Realización No. 160 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos uno (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (con preferencia fórmula 1.0C).

La Realización No. 161 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 1.0 (con preferencia fórmula 1.0C).

La Realización No. 162 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos uno (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.1.

La Realización No. 163 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método

comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 1.1.

La Realización No. 164 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos uno (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.2.

La Realización No. 165 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 1.2.

La Realización No. 166 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos uno (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.3.

La Realización No. 167 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 1.3.

La Realización No. 168 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos uno (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143.

La Realización No. 169 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143.

La Realización No. 170 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en cualquiera de las Realizaciones No. 160 hasta 169 que comprende, además, la administración de una cantidad efectiva de por lo menos uno (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) agente quimioterapéutico.

La Realización No. 171 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en cualquiera de las Realizaciones No. 160 hasta 169 que comprende, además, la administración de una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico.

La Realización No. 172 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones Nos. 144 hasta 159.

La Realización No. 173 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones Nos. 144 hasta 155.

La Realización No. 174 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones Nos. 144 hasta 155, en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos uno (1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) agente quimioterapéutico

La Realización No. 175 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de cualquiera de las Realizaciones Nos. 144 hasta 155, en combinación con una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico.

La Realización No. 176 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer of cualquiera de las Realizaciones Nos. 170, 171, 174 y 175 en el cual el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, tamoxifeno, Herceptina, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, navelbina, IMC-1C11, SU5416 y SU6688.

La Realización No. 177 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer of cualquiera de las Realizaciones Nos. 170, 171, 174 y 175 en el cual el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, navelbina, gemcitabina, y Herceptina.

La Realización No. 178 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer of cualquiera de las Realizaciones Nos. 170, 171, 174 y 175 en el cual el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en: Ciclofosfamida, 5-Fluorouracilo, Temozolomida, Vincristina, Cisplatino, Carboplatino, y Gemcitabina.

La Realización No. 179 se refiere a un método de tratamiento para el cáncer of cualquiera de las Realizaciones Nos. 170, 171, 174 y 175 en el cual el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en: Gemcitabina, Cisplatino y Carboplatino.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente quimioterapéutico seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del factor de

crecimiento epidérmico (FCE) que son anticuerpos, (4) inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endolitial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), (8) derivados de nucleósidos anti-tumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de αVβ3 integrinas, (13) antagonistas de folato, (14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, (15) antraciclinas, (16) agentes biológicos; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como talidomida (o imida relacionada), (18) inhibidores de la quinasa Bcr/abl, (19) inhibidores de MEK1 y/o MEK 2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores de IGF-1 y IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas RAF y BRAF, (22) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes, y (24) inhibidores de la farnesil transferasa de la proteína (también conocidos como inhibidores de FPT o FTI (es decir, inhibidores de transferencia de farnesilo)).

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos (por ej., 2 o 3, o 2. y usualmente 2) diferentes agentes anti-neoplásicos seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (FCE) que son anticuerpos, (4) inhibidores

del FCE que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endolitial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), (8) derivados de nucleósidos anti-tumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de αVβ3 integrinas, (13) antagonistas de folato, (14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, (15) antraciclinas, (16) agentes biológicos; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como talidomida (o imida relacionada), (18) inhibidores de la quinasa Bcr/abl, (19) inhibidores de MEK1 y/o MEK 2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores de IGF-1 y IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas RAF y BRAF, (22) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas dependientes del ciclo celular tales como CDK1, CDK2. CDK4 y CDK6, (23) agentes alquilantes, y (24) inhibidores de la farnesil transferasa de la proteína (también conocidos como inhibidores de FPT o FTI (es decir, inhibidores de transferencia de farnesilo)).

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidad terapéuticamente efectivas por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y un agente anti-neoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) inhibidores del FCE que son anticuerpos, (2) inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, y (4) inhibidores de VEGF que son moléculas pequeñas. También puede utilizarse terapia de rayos en conjunción con este tratamiento combinado anterior, es decir,

el método mencionado con anterioridad usando una combinación de compuestos de la invención y agente anti-neoplásico también pueden comprender la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de radiación.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento de las leucemias (por ej., leucemia mieloide aguda (LMA), y leucemia mieloide crónica (CML)) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidad terapéuticamente efectivas por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y: (1) Gleevec e interferón para tratar el CML; (2) Gleevec y interferón pegilado para tratar el CML; (3) Gleevec para tratar el CML; (4) un derivado de nucleósido anti-tumoral (por ej., Ara-C) para tratar el AML; o (5) un derivado de nucleósido anti-tumoral (por ej., Ara-C) en combinación con una antraciclina para tratar el AML.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar cantidad terapéuticamente efectivas por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y: (1) un agente biológico (por ej., Rituxan); (2) un agente biológico (por ej., Rituxan) y un derivado de nucleósido anti-tumoral (por ej., Fludarabina); o (3) Genasense (antisentido para BCL-2).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del mieloma múltiple en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones

Nos. 1 hasta 143) y: (1) un inhibidor de proteosoma (por ej., PS-341 de Millenium); o (2) Talidomida (o imida relacionada).

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente anti-neoplásico seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del FCE que son anticuerpos, (4) inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos, (8) derivados de nucleósidos anti-tumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides vinca, y (12) anticuerpos que son inhibidores de $\alpha V\beta 3$ integrinas.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente anti-neoplásico seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del FCE que son anticuerpos, (4) inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de

estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos, (8) derivados de nucleósidos anti-tumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides vinca, y (12) anticuerpos que son inhibidores de αVβ3 integrinas.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente anti-neoplásico seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) derivados de nucleósidos anti-tumorales, (4) inhibidores de topoisomerasa, y (5) alcaloides vinca.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), (b) carboplatino, y (c) paclitaxel.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), (b) cisplatino, y (c) gemcitabina.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), (b) carboplatino, y (c) gemcitabina.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), (b) Carboplatino, y (c) Docetaxel.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) un agente anti-neoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) inhibidores del FCE que son anticuerpos, (2) inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, (4) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer de células escamosas de cuello y cabeza, en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) por lo menos un (por ej.,

1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente anti-neoplásico seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, y (2) compuestos coordinadores de platino.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer de células escamosas de cuello y cabeza, en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente anti-neoplásico seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, y (3) derivados de nucleósidos anti-tumorales (por ej., 5-Fluorouracilo).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del CML en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), (b) Gleevec, y (c) interferón (por ej., Intron-A).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del CML en un paciente que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), (b) Gleevec; y (c) interferón pegilado (por ej., Peg-Intron, y Pegasys).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del CML en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o

1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y (b) Gleevec.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del CMML en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento de la AML en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) un derivado de nucleósido anti-tumoral (por ej., Citarabina (es decir, Ara-C)).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento de AML en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), (b) un derivado de nucleósido anti-tumoral (por ej., Citarabina (es decir, Ara-C)), y (c) una antraciclina.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto

de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) Rituximab (Rituxan).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), (b) Rituximab (Rituxan), y (c) un derivado de nucleósido anti-tumoral (por ej., Fludarabina (es decir, F-ara-A).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del linfoma de no Hodgkin en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) Genasense (antisentido para BCL-2).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del mieloma múltiple en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) un inhibidor de proteosoma (por ej., PS-341 (Millenium)).

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del mieloma múltiple en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) Talidomida o imida relacionada.

Esta invención provee, además, un método para el tratamiento del mieloma múltiple en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), y (b) Talidomida.

Esta invención se refiere, además, a los métodos de tratamiento para el cáncer descritos aquí, en particular aquellos que se describieron con anterioridad, en los cuales además de la administración del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y agentes anti-neoplásicos, la terapia de rayos se administra también antes de, durante o después del ciclo de tratamiento.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer (por ej., cáncer de pulmón, cáncer de próstata y leucemias mieloides) en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente (1) una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), en combinación con (2) por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 2, o 1) agente anti-neoplásico, agente que afecta los microtúbulos y/o terapia de rayos.

Esta invención provee, además, un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) en combinación con una cantidad efectiva de por lo menos un (por ej., 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y usualmente 1) inhibidor de transducción de señal.

De este modo, en un ejemplo (por ej., el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, (2) Paclitaxel (por ej., Taxol® se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg/m^2 y en otro ejemplo aproximadamente 60 hasta aproximadamente 80 mg/m^2 y (3) Carboplatino se administra una vez por semana en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3.

En otro ejemplo (por ej., el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, (2) Paclitaxel (por ej., Taxol® se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg/m^2 y en otro ejemplo aproximadamente 60 hasta aproximadamente 80 mg/m^2 y (3) Cisplatino se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40 mg/m^2.

En otro ejemplo (por ej., el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y

en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, (2) Docetaxel (por ej., Taxotere®) se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 45 mg/m$^{2.}$ y (3) Carboplatino se administra una vez por semana en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3.

En otro ejemplo (por ej., el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, (2) Docetaxel (por ej., Taxotere®) se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 45 mg/m$^{2.}$ y (3) Cisplatino se administra una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40 mg/m^{2}.

En otro ejemplo (por ej., el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, (2) Paclitaxel (por ej., Taxol® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 hasta aproximadamente 250 mg/m$^{2.}$ y en otro ejemplo aproximadamente 175 hasta aproximadamente 225 mg/m$^{2.}$ e incluso en otro ejemplo 175 mg/m$^{2.}$ y (3)

Carboplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8, y en otro ejemplo 6.

En otro ejemplo de el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de 100 mg administrados dos veces por día, (2) Paclitaxel (por ej., Taxol® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de 175 mg/m^2 y (3) Carboplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un ABC de 6.

En otro ejemplo (por ej., el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, (2) Paclitaxel (por ej., Taxol® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 hasta aproximadamente 250 mg/m^2 y en otro ejemplo aproximadamente 175 hasta aproximadamente 225 mg/m^2 y (3) Cisplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 hasta aproximadamente 100 mg/m^2.

En otro ejemplo (por ej., el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg

administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, (2) Docetaxel (por ej., Taxotere® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg/m^2 y (3) Carboplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8.

En otro ejemplo (por ej., el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, (2) Docetaxel (por ej., Taxotere® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg/m^2 y (3) Cisplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 hasta aproximadamente 100 mg/m^2.

En otro ejemplo para tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas usando los compuestos de fórmula 1.0, Docetaxel y Carboplatin: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, (2) Docetaxel (por ej., Taxotere® se administra una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 75

mg/m^2, y (3) Carboplatino se administra una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 6.

En otro ejemplo de los tratamientos de cáncer de pulmón de células no pequeñas descritos anteriormente el Docetaxel (por ej., Taxotere®) y Cisplatino, El Docetaxel (por ej., Taxotere®) y Carboplatino, el Paclitaxel (por ej., Taxol®) y Carboplatino, o el Paclitaxel (por ej., Taxol®) y Cisplatino se administran el mismo día.

En otro ejemplo (por ej., CML): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 200 mg administrados dos veces por día, (2) Gleevec se administra en una cantidad de aproximadamente 400 hasta aproximadamente 800 mg/día por vía oral, y (3) interferón (Intron-A) se administra en una cantidad de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 millones de UI tres veces por semana.

En otro ejemplo (por ej., CML): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 200 mg administrados dos veces por día, (2) Gleevec se administra en una cantidad de aproximadamente 400 hasta aproximadamente 800 mg/día por vía oral, y (3) interferón pegilado (Peg-Intron o Pegasys) se administra en una cantidad de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 6 microgramos/kg/día.

En otro ejemplo (por ej., linfoma de no Hodgkin): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo

aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, y (2) Genasense (antisentido para BCL-2) se administra como infusión IV continua a una dosis de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 mg/kg/día (por ej., 3 mg/kg/día) durante 5 hasta 7 días cada 3 hasta 4 semanas.

En otro ejemplo (por ej., mieloma múltiple): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, y (2) el inhibidor de proteosoma (por ej., PS-341 – Millenium) se administra en una cantidad de aproximadamente 1,5mg/m^2 dos veces por semana durante dos semanas consecutivas con un período de descanso de una semana.

En otro ejemplo (por ej., mieloma múltiple): (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, e incluso en otro ejemplo aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día, y (2) la Talidomida (o imida relacionada) se administra por vía oral en una cantidad de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 800 mg/día, donde la administración es continua hasta la recaída o toxicidad.

En una realización de los métodos de tratamiento para el cáncer de esta invención, los agentes quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, gemcitabina, tamoxifeno,

Herceptina, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, navelbina, IMC-1C11, SU5416 y SU6688.

En otra realización de los métodos de tratamiento para el cáncer de esta invención, los agentes quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, navelbina, gemcitabina, y Herceptina.

De este modo, una realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), un taxano, y un compuesto de coordinación de platino.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), un taxano, y un compuesto de coordinación de platino, donde dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho taxano se administra una vez por semana por cada ciclo, y dicho compuesto coordinador de platino se administra una vez por semana por cada ciclo. En otra realización el tratamiento es durante una hasta cuatro semanas por cada ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), un taxano, y un compuesto de coordinación de platino, donde dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho taxano se administra una vez cada tres semanas por cada ciclo, y dicho compuesto

coordinador de platino se administra una vez cada tres semanas por cada ciclo. En otra realización el tratamiento es para un período de una hasta tres semanas por cada ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), paclitaxel, y carboplatino. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho paclitaxel se administra una vez por semana por cada ciclo, y dicho Carboplatino se administra una vez por semana por cada ciclo. En otra realización el tratamiento es para un período de una hasta cuatro semanas por cada ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), paclitaxel, y carboplatino. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho paclitaxel se administra una vez cada tres semanas por cada ciclo, y dicho Carboplatino se administra una vez cada tres semanas por cada ciclo. En otra realización el tratamiento es para un período de una hasta tres semanas por cada ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar diariamente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de Carboplatino una vez por semana por cada

ciclo, y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de paclitaxel una vez por semana por cada ciclo, en el cual el tratamiento se administra durante un período de una hasta cuatro semanas por cada ciclo. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra dos veces por día. En otra realización dicho Carboplatino y dicho paclitaxel se administran el mismo día, y en otra realización dicho Carboplatino y dicho paclitaxel se administran en forma consecutiva, y en otra realización dicho Carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar diariamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de Carboplatino una vez cada tres semanas por cada ciclo, y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de paclitaxel una vez cada tres semanas por cada ciclo, en el cual el tratamiento se administra durante un período de una hasta tres semanas. En otra realización compuesto de fórmula 1.0 se administra dos veces por día. En otra realización dicho Carboplatino y dicho paclitaxel se administran el mismo día, y en otra realización dicho Carboplatino y dicho paclitaxel se administran en forma consecutiva, y en otra realización dicho Carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 mg de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) dos veces por día, administrar Carboplatino una vez por semana por cada ciclo en una cantidad para

proporcionar un ABC de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8 (y en otra realización aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3), y administrar una vez por semana por cada ciclo aproximadamente 60 hasta aproximadamente 300 mg/m^2 (y en otra realización aproximadamente 50 hasta 100 mg/m^2, e incluso en otra realización aproximadamente 60 hasta aproximadamente 80 mg/m^2) de paclitaxel, en el cual el tratamiento se administra durante un período de una hasta cuatro semanas por cada ciclo. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de aproximadamente 75 hasta aproximadamente 125 mg dos veces por día, y en otra realización aproximadamente 100 mg dos veces por día. En otra realización dicho Carboplatino y dicho paclitaxel se administran el mismo día, y en otra realización dicho Carboplatino y dicho paclitaxel se administran en forma consecutiva, y en otra realización dicho Carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

En otra realización, esta invención se refiere a un método para tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 mg de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) dos veces por día, administrar Carboplatino una vez cada tres semanas por cada ciclo en una cantidad para proporcionar un ABC de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8 (en otra realización aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8, y en otra realización 6), y administrar una vez cada tres semanas por cada ciclo aproximadamente 150 hasta aproximadamente 250 mg/m^2 (y en otra realización aproximadamente 175 hasta aproximadamente 225 mg/m^2, y en otra realización 175 mg/m^2) de paclitaxel, en el cual el tratamiento se administra durante un período de una hasta tres semanas. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra en una cantidad de

aproximadamente 75 hasta aproximadamente 125 mg dos veces por día, y en otra realización aproximadamente 100 mg dos veces por día. En otra realización dicho Carboplatino y dicho paclitaxel se administran el mismo día, y en otra realización dicho Carboplatino y dicho paclitaxel se administran en forma consecutiva, y en otra realización dicho Carboplatino se administra después de dicho paclitaxel.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a métodos de tratamiento para el cáncer como se describió en las realizaciones anteriores (es decir, las realizaciones referidas al tratamiento del cáncer y al tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas con un taxano y compuesto coordinador de platino) excepto que en lugar de paclitaxel y Carboplatino los taxanos y compuestos coordinadores de platino usados juntos en los métodos son: (1) docetaxel (Taxotere®) y cisplatino; (2) paclitaxel y cisplatino; y (3) docetaxel y carboplatino. En otra realización de los métodos de esta invención Cisplatino se usa en cantidades de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 100 mg/m^2. En otra realización de los métodos de esta invención docetaxel se usa en cantidades de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 100 mg/m^2.

En otra realización esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), un taxano, y un inhibidor de EGF que es un anticuerpo. En otra realización el taxano usado es paclitaxel, y el inhibidor de EGF es un anticuerpo HER2 (en una realización Herceptin) o Cetuximab, y en otra realización se usa Herceptin. La extensión del tratamiento, y las cantidades y administración de dicho compuesto de fórmula 1.0 y el taxano son como se describió en las realizaciones anteriores. El inhibidor de EGF que es un anticuerpo se administra

una vez por semana por cada ciclo, y en otra realización se administra el mismo día que el taxano, y en otra realización se administra en forma consecutiva con el taxano. Por ejemplo, Herceptin se administra en una dosis de carga de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5 mg/m^2 (en otra realización aproximadamente 4 mg/m^2), y luego se administra en una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 mg/m^2 una vez por semana por cada ciclo durante el resto del ciclo de tratamiento (usualmente el ciclo es de 1 hasta 4 semanas). En una realización el cáncer tratado es cáncer de mama.

En otra realización esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de: (1) un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), (2) un taxano, y (3) un agente anti-neoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (a) un inhibidor de EGF que es una molécula pequeña, (b) un inhibidor de VEGF que es un anticuerpo, y (c) un inhibidor de VEGF quinasa que es una molécula pequeña. En otra realización, se usa el taxano paclitaxel o docetaxel. En otra realización el agente anti-neoplásico se selecciona del grupo que consiste en: tarceva, Iressa, bevacizumab, SU5416, SU6688 y BAY 43-9006. La extensión del tratamiento, y las cantidades y administración de dicho compuesto de fórmula 1.0 y el taxano son como se describió en las realizaciones anteriores. El inhibidor de VEGF quinasa que es un anticuerpo usualmente se administra una vez por semana por cada ciclo. Los inhibidores de EGF y VEGF que son moléculas pequeñas usualmente se administran diariamente por cada ciclo. En otra realización, el inhibidor de VEGF que es un anticuerpo se administra el mismo día que el taxano, y en otra realización se administra en forma concurrente con el taxano. En otra realización, cuando el inhibidor de EGF que es una molécula pequeña o el inhibidor de VEGF que es una molécula

pequeña se administra el mismo día que el taxano, la administración es en forma concurrente con el taxano. El inhibidor de quinasa EGF o VEGF se administra en general en una cantidad de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg/m^2.

En otra realización esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), un derivado de nucleósido anti-tumoral, y un compuesto de coordinación de platino.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), un derivado de nucleósido anti-tumoral, y un compuesto de coordinación de platino, donde dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho derivado de nucleósido anti-tumoral se administra una vez por semana por cada ciclo, y dicho compuesto coordinador de platino se administra una vez por semana por cada ciclo. Aunque el tratamiento puede ser durante un período de una hasta cuatro semanas por cada ciclo, en una realización el tratamiento es para un período de una hasta siete semanas por cada ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), un derivado de nucleósido anti-tumoral, y un compuesto de

coordinación de platino, donde dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicho derivado de nucleósido anti-tumoral se administra una vez por semana por cada ciclo, y dicho compuesto coordinador de platino se administra una vez cada tres semanas por cada ciclo. Aunque el tratamiento puede ser durante un período de una hasta cuatro semanas por cada ciclo, en una realización el tratamiento es para un período de una hasta siete semanas por cada ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), gemcitabina, y cisplatino. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por cada ciclo, y dicho Cisplatino se administra una vez por semana por cada ciclo. En una realización el tratamiento es para un período de una hasta siete semanas por cada ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), gemcitabina, y cisplatino. En otra realización, dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por cada ciclo, y dicho Cisplatino se administra una vez cada tres semanas por cada ciclo. En otra realización el tratamiento es para un período de una hasta siete semanas.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho

tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), gemcitabina, y carboplatino. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por cada ciclo, y dicho Carboplatino se administra una vez por semana por cada ciclo. En otra realización el tratamiento es para un período de una hasta siete semanas por cada ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), gemcitabina, y carboplatino. En otra realización dicho compuesto de fórmula 1.0 se administra todos los días, dicha gemcitabina se administra una vez por semana por cada ciclo, y dicho Carboplatino se administra una vez cada tres semanas por cada ciclo. En otra realización el tratamiento es para un período de una hasta siete semanas por cada ciclo.

En las realizaciones anteriores que utilizan gemcitabina, el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y el compuesto coordinador de platino se administran como se describió con anterioridad para las realizaciones que utilizan taxanos. Gemcitabina se administra en una cantidad de aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1250 mg/m^2. En una realización the gemcitabina se administra el mismo día que el compuesto coordinador de platino, y en otra realización en forma consecutiva con el compuesto coordinador de platino, y en otra realización la gemcitabina se administra luego del compuesto coordinador de platino.

Otra realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento para el cáncer en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende

administrar a dicho paciente un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y un agente anti-neoplásico seleccionado de: (1) inhibidores del FCE que son anticuerpos, (2) inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, y (4) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas como las que se describieron con anterioridad. El tratamiento es para un período de una hasta siete semanas por cada ciclo, y en general para un período de una hasta cuatro semanas por cada ciclo. El compuesto de fórmula 1.0 se administra del mismo modo como se describió con anterioridad para las otras realizaciones de esta invención. El agente anti-neoplásico de molécula pequeña usualmente se administra diariamente, y el agentes anti-neoplásicos anticuerpo usualmente se administra una vez por semana por cada ciclo. En una realización los agentes anti-neoplásicos se seleccionan del grupo que consiste en: Herceptina, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, IMC-1C11, SU5416, SU6688 y BAY 43-9006.

En las realizaciones de esta invención en las cuales se usa un compuesto inhibidor de platino como también por lo menos otro agente anti-neoplásico, y estas drogas se administran en forma consecutiva, el compuesto coordinador de platino se administra en general después de haber administrado el otro agente anti-neoplásico.

Otras realizaciones de esta invención incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de radiación al paciente además de la administración de un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y agentes anti-neoplásicos en las realizaciones descritas con anterioridad. La radiación se administra de acuerdo con técnicas y protocolos conocidos por aquellas personas con experiencia en el arte.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende por lo menos dos agentes quimioterapéuticos diferentes y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para administración endovenosa. Con preferencia el vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico es una solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) o una solución de dextrosa (por ej., dextrosa al 5%).

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y por lo menos dos diferentes agentes anti-neoplásicos y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para administración endovenosa. Con preferencia el vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico es una solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) o una solución de dextrosa (por ej., dextrosa al 5%).

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y por lo menos uno agente anti-neoplásico y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico para administración endovenosa. Con preferencia el vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico es una solución salina isotónica (NaCl al 0,9%) o una solución de dextrosa (por ej., dextrosa al 5%).

Otras realizaciones de esta invención se refieren a el uso de una combinación de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y drogas para el tratamiento del cáncer de mama, es decir, esta invención se refiere a una terapia combinada para el tratamiento del cáncer de mama. Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que los compuestos de fórmula 1.0 y las drogas se administran en general como composiciones farmacéuticas

individuales. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de una droga se encuentra dentro del alcance de esta invención.

De este modo, otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de (o prevenir) el cáncer de mama (es decir, cáncer de mama pre-menopáusico o post-menopáusico, por ej., cáncer de mama dependiente de hormonas) en un paciente que necesita de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente anti-hormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) anti-estrógenos, y (c) análogos de LHRH; y dicho tratamiento incluye en forma opcional la administración de por lo menos un agente quimioterapéutico.

El compuesto de fórmula 1.0 se administra con preferencia por vía oral, y en una realización se administra en forma de cápsula.

Ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen sin carácter limitativo: Anastrozol (por ej., Arimidex), Letrozol (por ej., Femara), Exemestano (Aromasin), Fadrozol y Formestano (por ej., Lentaron).

Ejemplos de anti-estrógenos incluyen sin carácter limitativo: Tamoxifeno (por ej., Nolvadex), Fulvestrant (por ej., Faslodex), Raloxifene (por ej., Evista), y Acolbifene.

Ejemplos de análogos de LHRH incluyen sin carácter limitativo: Goserelin (por ej., Zoladex) y Leuprolida (por ej., Acetato de Leuprolida, tales como Lupron o Lupron Depot).

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen sin carácter limitativo: Trastuzumab (por ej., Herceptin), Gefitinib (por ej., Iressa), Erlotinib (por ej.,

Erlotinib HCl, tales como Tarceva), Bevacizumab (por ej., Avastin), Cetuximab (por ej., Erbitux), y Bortezomib (por ej., Velcade).

Con preferencia, cuando se usa más de un agente anti-hormonal, cada agente se selecciona de una categoría de agente diferente. Por ejemplo, un agente es un inhibidor de aromatasa (por ej., Anastrozol, Letrozol, o Exemestano) y un agente es un anti-estrógenos (por ej., Tamoxifeno o Fulvestrant).

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y por lo menos un agente anti-hormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) anti-estrógenos, y (c) análogos de LHRH; y administrar una cantidad efectiva de por lo menos un agente quimioterapéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y por lo menos un agente anti-hormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) anti-estrógenos, y (c) análogos de LHRH.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula

1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y por lo menos un agente anti-hormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, y (b) anti-estrógenos.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), por lo menos un agente anti-hormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa y (b) anti-estrógenos; y por lo menos un agente quimioterapéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y por lo menos un inhibidor de aromatasa.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), por lo menos un inhibidor de aromatasa, y por lo menos un agente quimioterapéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de: (1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143); y (2) por lo menos un agente anti-hormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano, (b) anti-estrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno, y (c) análogos de LHRH que se seleccionan del grupo que consiste en: Goserelin y Leuprolida; y administrar una cantidad efectiva de por lo menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143); y (2) por lo menos un agente anti-hormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano, (b) anti-estrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno, y (c) análogos de LHRH que se seleccionan del grupo que consiste en: Goserelin y Leuprolida.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones

Nos. 1 hasta 143); y (2) por lo menos un agente anti-hormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano, y (b) anti-estrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143); y (2) por lo menos un agente anti-hormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano, (b) anti-estrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno; y administrar una cantidad efectiva de por lo menos uno agentes quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143); y (2) por lo menos un inhibidor de aromatasa seleccionados del grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de: (1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143); (2) por lo menos un inhibidor de aromatasa que se selecciona del grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano; y (3) administrar una cantidad efectiva de por lo menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143); (2) por lo menos un inhibidor de aromatasa; y (3) por lo menos un análogo de LHRH.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de:(1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143); (2) por lo menos un anti-estrógeno; y (3) por lo menos un análogo de LHRH.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143); (2) por lo menos un inhibidor de aromatasa que se selecciona

del grupo que consiste en Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Fadrozol y Formestano; y (3) por lo menos un análogo de LHRH que se selecciona del grupo que consiste en: Goserelin y Leuprolida.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143); (2) por lo menos un anti-estrógeno que se selecciona del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno; y (3) por lo menos un análogo de LHRH que se selecciona del grupo que consiste en: Goserelin y Leuprolida.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Anastrozol.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Letrazol.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Exemestano.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Fadrozol.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Formestano.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Raloxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Acolbifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Goserelin.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Leuprolida.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Anastrozol, y un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Letrozol, y un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Exemestano, y un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Fadrozol, y un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de

dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Formestano, y un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Anastrozol, y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Letrozol, y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Exemestano, y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula

1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Fadrozol, y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Formestano, y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Anastrozol, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Letrozol, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Exemestano, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Fadrozol, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Formestano, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Anastrozol, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Letrozol, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que

consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Exemestano, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Fadrozol, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Formestano, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Tamoxifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Raloxifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Acolbifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolein, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Anastrozol, un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en:

Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Letrozol, un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Exemestano, un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Fadrozol, un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en:

Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Formestano, un anti-estrógeno seleccionado del grupo que consiste en: Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, y Acolbifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Anastrozol, Tamoxifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Letrozol, Tamoxifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del

grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Exemestano, Tamoxifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Fadrozol, Tamoxifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Formestano, Tamoxifeno, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Anastrozol, Fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Letrozol, Fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Exemestano, Fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Fadrozol, Fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Formestano, Fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, y Bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de

dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin, y Raloxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin y Acolbifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolida, y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolida, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula

1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolida, y Raloxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolida y Acolbifeno.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin y Anastrozol.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin y Letrozol.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin y Exemestano.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin y Fadrozol.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Goserelin y Formestano.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolida y Anastrozol.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolida y Letrozol.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolida y Exemestano.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolida y Fadrozol.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Leuprolida y Formestano.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Anastrozol.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Letrozol.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Exemestano.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Anastrozol, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente

efectiva de por lo menos uno compuesto de formula I (por ej., uno), Letrozol, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Exemestano, y Fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Anastrozol, y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Letrozol, y Tamoxifeno.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o la prevención del cáncer de mama en un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un (por ej., uno) compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), Exemestano, y Tamoxifeno.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de las realizaciones mencionadas con anterioridad para el tratamiento del cáncer de mama en el cual el agente quimioterapéutico es Trastuzumab.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de las realizaciones mencionadas con anterioridad para el tratamiento o la prevención del cáncer de mama donde el método se refiere al tratamiento del cáncer de mama.

El compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), agentes anti-hormonales y agentes quimioterapéuticos pueden administrarse en forma concurrente o secuencial.

Los agentes anti-hormonales y agentes quimioterapéuticos opcionales se administran de acuerdo con sus protocolos, cantidades de dosificación y formas de dosificación que son conocidas para aquellas personas con experiencia en el arte (por ej., el Physician's Desk Reference o bibliografía publicada). Por ejemplo, para Tamoxifeno, Fulvestrant, Raloxifeno, Anastrozol, Letrozol, Exemestano, Leuprolida y Goserelin, ver el Physician's Desk Reference, 57th Edition, 2003, publicado por Thomas PDR at Montvale, N.J. 07645-1742, cuya descripción se incorpora aquí a modo de referencia a ésta.

En general, en las realizaciones referidas a los métodos para el tratamiento del cáncer de mama: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) pueden administrarse diariamente (por ej., una vez por día, y en una realización dos veces por día), (2) los inhibidores de aromatasa pueden administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el inhibidor de aromatasa usado (por ej., una vez por día), (3) los anti-estrógenos pueden administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el anti-estrógeno usado (por ej., desde una vez por día hasta una vez por mes), (4) el análogo de LHRH puede administrarse de acuerdo con el

protocolo conocido para el análogo de LHRH usado (por ej., una vez por mes hasta una vez cada tres meses), y (5) el agente quimioterapéutico pueden administrarse de acuerdo con el protocolo conocido para el agente quimioterapéutico usado (por ej., desde una vez por día hasta una vez por semana).

La terapia de rayos, si se administra en los tratamientos anteriores para el cáncer de mama, se administra en general de acuerdo con protocolos conocidos antes de la administración del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), agentes anti-hormonales y agentes quimioterapéuticos opcionales.

El tratamiento de acuerdo con los métodos para el tratamiento del cáncer de mama es continuo (es decir, se sigue un cronograma de administración continua). El tratamiento continúa hasta que hay una completa respuesta, o hasta que el médico con experiencia determine que el paciente ya no se beneficia con el tratamiento (por ejemplo, cuando hay progresión de la enfermedad).

El protocolo de tratamiento continuo para el cáncer de mama puede cambiarse por un cronograma de tratamiento discontinuo si, a criterio del médico con experiencia, el paciente se beneficiaría con un cronograma de tratamiento discontinuo con uno o más de los medicamentos administrados. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) puede administrarse usando un cronograma de tratamiento discontinuo mientras que el resto de los medicamentos usados en el tratamiento se administran como se describe aquí. Un ejemplo de un protocolo de tratamiento discontinuo para el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) es un ciclo reiterado de tres semanas con el compuesto de fórmula 1.0 seguido de una semana sin el compuesto de fórmula 1.0.

Luego de lograr una respuesta completa con el tratamiento para el cáncer de mama, la terapia de mantenimiento con el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) puede continuarse usando la dosificación descrita en los métodos de esta invención. La terapia de mantenimiento también puede incluir la administración de los agentes anti-hormonales usando la posología descrita en los métodos de esta invención. La terapia de mantenimiento puede ser sólo con los agentes anti-hormonales. Por ejemplo, luego de lograr una respuesta completa, un inhibidor de aromatasa (por ej., Anastrozol, Letrozol o Exemestano) puede continuarse durante hasta cinco años. O, por ejemplo, un anti-estrógeno, por ej., Tamoxifeno, puede usarse durante hasta cinco años después de lograr una respuesta completa. O, por ejemplo, un anti-estrógeno (por ej., Tamoxifen) puede usarse durante hasta cinco años después de lograr una respuesta completa seguido del uso de un inhibidor de aromatasa (por ej., Anastrozol, Letrozol o Exemestano) durante hasta cinco años.

En las realizaciones referidas al tratamiento del cáncer de mama descrito con anterioridad, el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra en forma continua en una dosis diaria total de aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 600 mg. Usualmente esta cantidad se administra en dosis divididas, y en una realización esta cantidad se administra dos veces por día. En una realización el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis. En otra realización el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 100 mg hasta

684

aproximadamente 200 mg por cada dosis. Ejemplos incluyen el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) que se administran dos veces por día a razón de 100 mg por cada dosis. Ejemplos también incluyen el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) que se administran dos veces por día a razón de 200 mg por cada dosis.

Anastrozol se administra p.o. y se administra una vez por día en cantidades de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 1.0 mg por cada dosis.

Letrozol se administra p.o. y se administra una vez por día en cantidades de aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 10 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por cada dosis.

Exemestano se administra p.o. y se administra una vez por día en cantidades de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 25 mg por cada dosis.

Fadrozol se administra p.o. y se administra dos veces por día en cantidades de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2.0 mg por cada dosis.

Formestano se administra i.m. y se administra una vez cada dos semanas en cantidades de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por cada dosis.

Tamoxifeno se administra p.o. y se administra una vez por día en cantidades de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mg por cada

685

dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 20 mg por cada dosis.

Fulvestrant se administra i.m. y se administra una vez por mes en cantidades de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por cada dosis.

Raloxifeno se administra p.o. y se administra una vez por día en cantidades de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 120 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 60 mg por cada dosis.

Acolbifeno se administra p.o. y se administra una vez por día en cantidades de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 20 mg por cada dosis.

Goserelin se administra s.c. y se administra una vez por mes, o una vez cada tres meses, en cantidades de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 3,6 mg por cada dosis cuando se administra una vez por mes, y en otra realización en una cantidad de aproximadamente 10,8 mg por cada dosis cuando se administra una vez cada tres meses.

Leuprolida se administra s.c. y se administra una vez por mes, o una vez cada tres meses, en cantidades de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 3,75 mg por cada dosis cuando se administra una vez por mes, y en otra realización en una cantidad de aproximadamente 11.25 mg por cada dosis cuando se administra una vez cada tres meses.

Trastuzumab se administra por i.v. y se administra una vez por semana en cantidades de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20 mpk por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2 mpk por cada

dosis. Trastuzumab se administra inicialmente, en general en una dosis de carga que es en general dos veces la dosis de la dosis semanal. De este modo, por ejemplo, una dosis de carga de 4 mpk se administra y luego la administración es de 2 mpk por cada dosis por semana.

Gefitinib se administra p.o. y se administra una vez por día en cantidades de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por cada dosis.

Erlotinib se administra p.o. y se administra una vez por día en cantidades de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 mg por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 150 mg por cada dosis.

Bevacizumab se administra i.v. y se administra una vez cada dos semanas en cantidades de aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 15 mg por kilogramo de peso corporal por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 10 mg por kilogramo por cada dosis.

Cetuximab se administra i.v. y se administra una vez por semana en cantidades de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 500 mg por dosis por metro cuadrado, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por metro cuadrado por cada dosis.

Bortezomib se administra i.v. y se administra dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días (ciclo de tratamiento de 21 días) durante un máximo de 8 ciclos de tratamiento en cantidades de aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 2,5 mg por metro cuadrado por cada dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 1,3 mg por metro cuadrado por cada dosis.

De este modo en una realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de

fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos veces por día, y (2) Anastrozol p.o. en una cantidad de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, y (2) Anastrozol en una cantidad de aproximadamente 1.0 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos veces por día, y (2) Letrozol p.o. en una cantidad de aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 10 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1

hasta 143) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, y (2) Letrozol p.o. en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos veces por día, y (2) Exemestano p.o. en una cantidad de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, y (2) Exemestano en una cantidad de aproximadamente 25 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos

veces por día, y (2) Fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) por vía oral en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, y (2) Fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 250 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos veces por día, y (2) Tamoxifeno p.o. en una cantidad de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, y (2) Tamoxifeno p.o. en

una cantidad de aproximadamente 20 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otras realizaciones de la invención el cáncer de mama se trata en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende la administración del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), uno de los inhibidores de aromatasa (por ej., Anastrozol, Letrozol, o Exemestano, y en una realización Anastrozol), y uno de los anti-estrógenos (por ej., Fulvestrant o Tamoxifeno), donde el compuesto de fórmula 1.0, inhibidor de aromatasa y anti-estrógeno se administran en las descripciones descritas con anterioridad.

De este modo, por ejemplo en otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente : (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Anastrozol p.o. en una cantidad de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día, y (3) Fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Anastrozol p.o. en

691

una cantidad de aproximadamente 1.0 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día, y (3) Fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 250 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Letrozol p.o en una cantidad de aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 10 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día, y (3) Fulvestrant en una cantidad de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Letrozol p.o. en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día, y (3) Fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 250 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho

692

tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Exemestano p.o. en una cantidad de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día, y (3) Fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Exemestano p.o. en una cantidad de aproximadamente 25 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día, y (3) Fulvestrant i.m. en una cantidad de aproximadamente 250 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Anastrozol p.o. en una cantidad de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez

6944

1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Letrozol p.o. en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día, y (3) Tamoxifeno p.o. en una cantidad de aproximadamente 20 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg por cada dosis donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Exemestano p.o. en una cantidad de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día, y (3) Tamoxifeno p.o. en una cantidad de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

En otra realización de esta invención el cáncer de mama se trata (o se previene) en un paciente que necesita de dicho tratamiento donde dicho tratamiento comprende administrar a dicho paciente: (1) el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) p.o. en una cantidad de aproximadamente 100 hasta 200 mg por cada dosis, donde cada dosis se administra dos veces por día, (2) Exemestano p.o. en una cantidad de aproximadamente 25 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día, y (3) Tamoxifeno p.o. en una cantidad de

695

aproximadamente 20 mg por cada dosis donde cada dosis se administra una vez por día.

Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que cuando se usan otras combinaciones de agentes anti-hormonales, el agente anti-hormonal individual se usa en las cantidades especificadas con anterioridad para ese agente anti-hormonal individual.

Otras realizaciones del tratamiento del cáncer de mama se refieren a los métodos para el tratamiento del cáncer de mama descritos con anterioridad donde el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 100 mg por cada dosis.

Otras realizaciones del tratamiento del cáncer de mama se refieren a los métodos para el tratamiento del cáncer de mama descritos con anterioridad donde el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) se administra dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 200 mg por cada dosis.

Otras realizaciones del tratamiento del cáncer de mama se refieren a los métodos para el tratamiento del cáncer de mama descritos con anterioridad en los cuales un agente quimioterapéutico se administra además del compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y agente anti-hormonal (o agentes anti-hormonales). En estas realizaciones los rangos de dosificación del compuesto de fórmula 1.0 y agentes anti-hormonales son como aquellos que se describieron con anterioridad en las terapias combinadas, o aquellos que se describieron con anterioridad para el compuesto individual de formula I y agentes anti-hormonales, y las dosificaciones de los agentes quimioterapéuticos son aquellos que se describieron con

696

anterioridad para el agente quimioterapéutico individual. Las dosificaciones para los agentes quimioterapéuticos se conocen muy bien en el arte.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143) y por lo menos uno agente anti-hormonal y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), por lo menos uno agente anti-hormonal, por lo menos un agente quimioterapéutico, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula 1.0 (por ejemplo, como se describe en cualquiera de las Realizaciones Nos. 1 hasta 143), por lo menos un agente quimioterapéutico, y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que los compuestos (drogas) usados en los métodos de esta invención se encuentran disponibles para el médico con experiencia en composiciones farmacéuticas (formas de dosificación) del fabricante y se usan en esas composiciones. Así, la mención del compuesto o clase de compuestos in en los métodos descritos con anterioridad puede reemplazarse con una mención de una composición farmacéutica que comprende ese compuesto o clase de compuestos en particular. Por ejemplo, la realización referida a un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de fórmula 1.0, un taxano, y

un compuesto de coordinación de platino, incluye dentro de su alcance un método de tratamiento para el cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula 1.0, una composición farmacéutica que comprende un taxano, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de coordinación de platino.

Aquellas personas con experiencia en el arte reconocerán que las dosificaciones reales y protocolos para administración empleados en los métodos de esta invención pueden variarse de acuerdo con el criterio del médico con experiencia. La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requerimientos del paciente y la severidad de la afección sometida a tratamiento. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular se encuentra dentro de la experiencia en el arte. Una determinación para variar las dosificaciones y los protocolos de administración puede realizarse después de que el médico con experiencia tenga en cuenta factores tales como la edad del paciente, la condición y el tamaño, como también la severidad del cáncer tratado y la respuesta del paciente al tratamiento.

La cantidad y la frecuencia de administración del compuesto de fórmula 1.0 y los agentes quimioterapéuticos se regularán de acuerdo con el criterio del médico (clínico) a cargo considerando factores tales como la edad, la condición y el tamaño del paciente como también la severidad del cáncer tratado.

El agente quimioterapéutico puede administrarse de acuerdo con protocolos terapéuticos conocidos en el arte. Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que la administración del agente quimioterapéutico puede variarse dependiendo del cáncer sometido a tratamiento y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico sobre esa enfermedad. Además, de acuerdo con el conocimiento del médico con experiencia, los protocolos terapéuticos (por ej., las

cantidades de dosificación y los horarios de administración) pueden variarse en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados sobre el paciente, y en vista de las respuestas observadas del cáncer a los agentes terapéuticos administrados.

La administración inicial puede realizarse de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en el arte, y luego, en base a los efectos observados, la dosificación, los modos de administración y los horarios de administración pueden ser modificados por el médico con experiencia.

La elección particular del agente quimioterapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su criterio de la condición del paciente y el protocolo del tratamiento apropiado.

La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración del agente quimioterapéutico durante un protocolo de tratamiento, se encuentra dentro del conocimiento del médico con experiencia luego de la evaluación del cáncer sometido a tratamiento y la afección del paciente.

De este modo, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico prácticamente puede modificar cada protocolo para la administración de un agente quimioterapéutico de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, a medida que avanza el tratamiento. Todas dichas modificaciones se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

La elección particular de los agentes anti-hormonales, agentes quimioterapéuticos opcionales y radiación opcional dependerá del diagnóstico de los médicos tratantes y su criterio de la afección del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado.

La determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración de los agentes anti-hormonales, agentes quimioterapéuticos

699

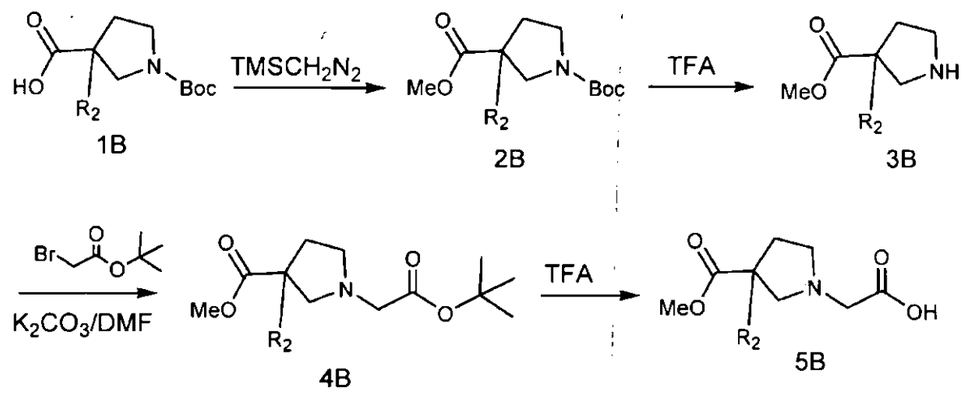
opcionales y radiación opcional durante un protocolo de tratamiento, se encuentra dentro del conocimiento del médico experimentado luego de la evaluación del cáncer de mama sometido a tratamiento y la condición del paciente.

De este modo, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de agentes anti-hormonales, agentes quimioterapéuticos opcionales y radiación opcional de acuerdo con the las necesidades individuales del paciente, a medida que avanza el tratamiento. Todas dichas modificaciones se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

El médico tratante, al juzgar si el tratamiento es efectivo en la dosis administrada, considerará el bienestar general del paciente como también signos más definidos tales como el alivio de los síntomas relacionados con el cáncer (por ej., dolor, tos (para el cáncer de pulmón), y dificultad respiratoria (para el cáncer de pulmón)), inhibición del crecimiento del tumor, encogimiento real del tumor, o inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor puede medirse por métodos estándar tales como estudios radiológicos, por ej., TAC o barrido por RMI, y pueden usarse mediciones sucesivas para juzgar si el crecimiento del tumor se ha retrasado o incluso revertido o no. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como dolor y mejora de la condición general también puede utilizarse para ayudar a juzgar sobre la efectividad del tratamiento.

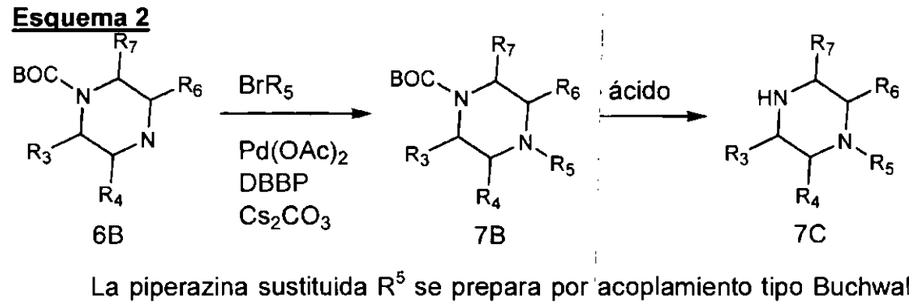
Los compuestos de esta invención pueden realizarse de acuerdo con los procesos descritos en WO2007/070398 publicada el 21 de junio de 2007, y los compuestos de la invención pueden realizarse de acuerdo con los procesos descritos a continuación.

Esquema 1



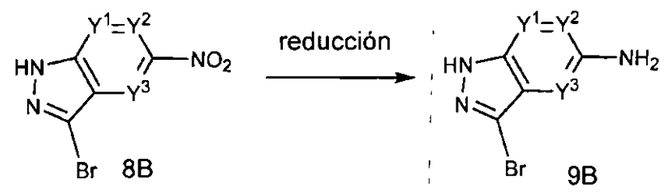
La pirrolidina sustituida en forma apropiada se prepara de la siguiente manera. El metil éster de la pirrolidina 1B se prepara por reacción con TMSdiazometano. Luego de eliminar el grupo protector BOC, el compuesto 3B se hace reaccionar con bromo-ter-butilacetato para obtener 4B. El ter-butil éster luego se elimina para obtener el intermediario 5B.

Esquema 2



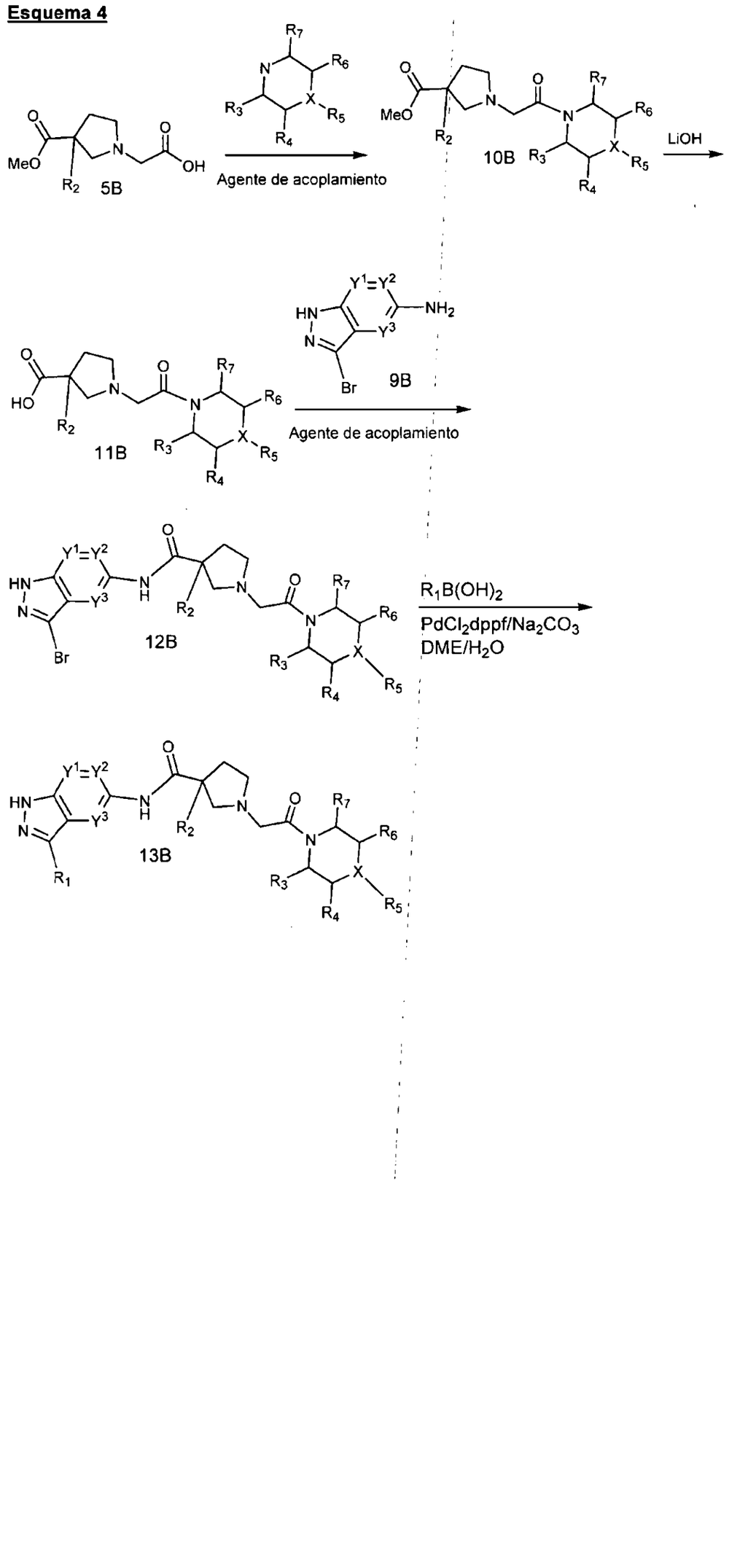
La piperazina sustituida R^5 se prepara por acoplamiento tipo Buchwald de la piperazina 6B con un aril bromuro en presencia de paladio para obtener la piperazina 7B. El grupo BOC se retira usando condiciones ácidas (por ej., TFA) para dar la piperazina 7C.

Esquema 3



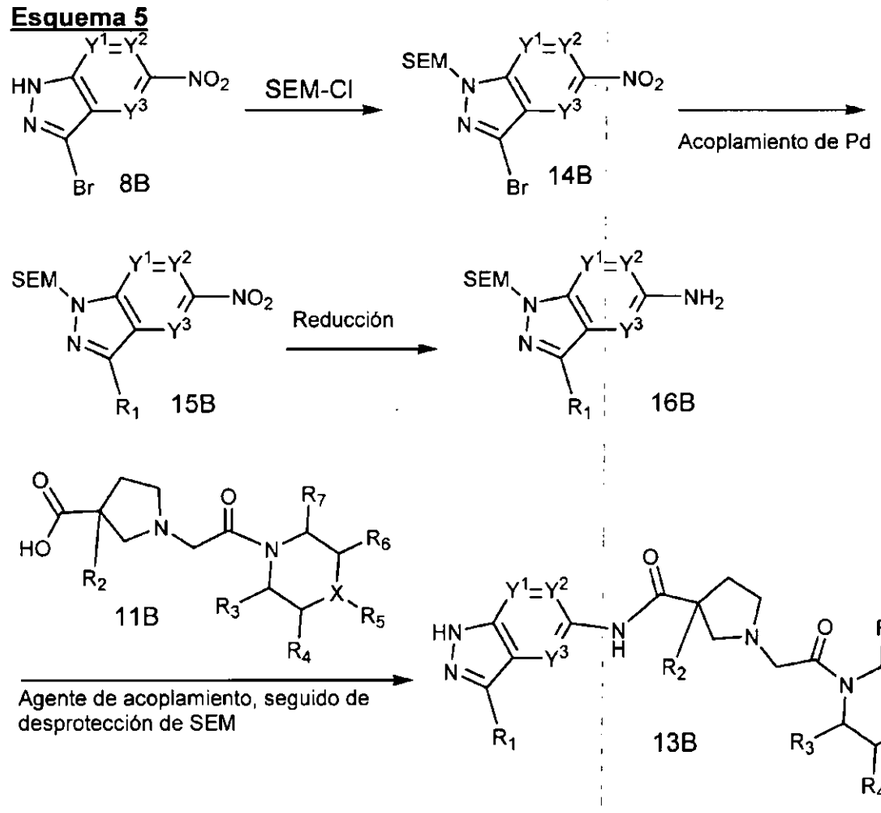
El bromuro de indazol 9B se prepara por reducción del compuesto nitro indazol 8B usando condiciones de reducción como paladio sobre carbono en presencia de atmósfera de hidrógeno.

Esquema 4



La molécula final se arma por acoplamiento de la pirrolidina 5B con la piperazina (X es N, ver compuesto 7C del Esquema 2), o con la piperidina (X es C, preparado en los Esquemas 11 o 12, o preparado de acuerdo con los Ejemplos descritos aquí, o preparado de acuerdo con métodos conocidos para aquellas personas con experiencia en el arte), usando condiciones de acoplamiento estándar tales como HATU en DMF para obtener 10B. Luego de la hidrólisis del metil éster para obtener 11B, el intermediario indazol 9B se acopla entonces usando condiciones de acoplamiento estándar tales como HATU en DMF para obtener 12B. El indazol se deriva luego en la posición 3 por acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico para obtener el producto final 13B.

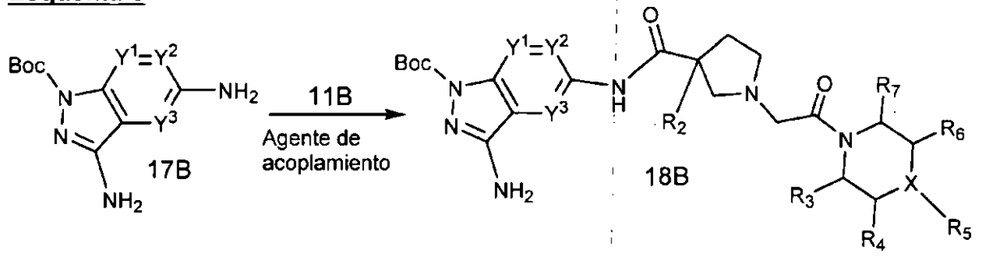
Esquema 5

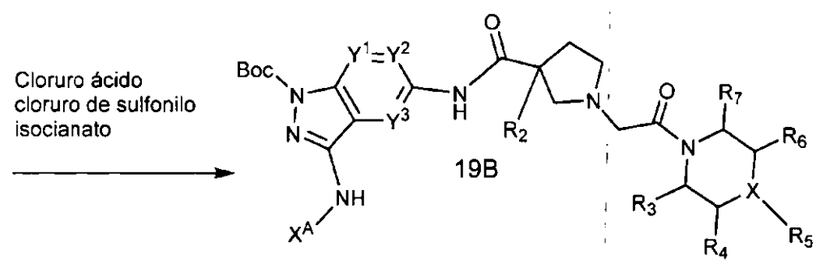


En forma alternativa, el producto final 13B puede prepararse protegiendo el

indazol 8B como el derivado de SEM (o tritilo) seguido de acoplamiento de Suzuki para dar el intermediario indazol sustituido en forma apropiada 15B. Luego de la reducción usando condiciones de reducción tales como paladio sobre carbono en presencia de atmósfera de hidrógeno para obtener 16B, la amina 16B puede acoplarse a 11B usando condiciones de acoplamiento estándar tales como HATU en DMF para obtener 13B.

Esquema 6

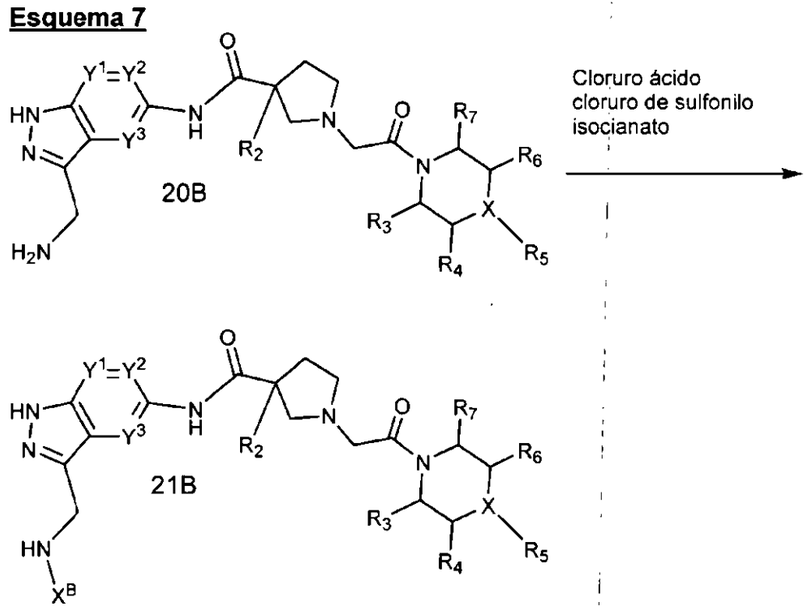




Un derivado indazol 3-amino sustituido puede prepararse de acuerdo con el Esquema general 6 a través del acoplamiento del 3,5-diamino indazol Boc protegido 17B con 11B en condiciones de acoplamiento estándar tales como HATU en DMF para obtener 18B. El grupo 3-amino luego puede hacerse reaccionar con cloruros ácidos, cloruros de sulfonilo e isocianatos para preparar las correspondientes amidas, sulfonamidas y ureas 19B respectivamente.

Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que el resto –NHX^A representa los grupos R^1 amino sustituidos, tales como, -$N(R^{10})_2$, –NR^{32}-$C(O)$-R^{14}, -$N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$, y -$N(R^{10})S(O)_tR^{10}$.

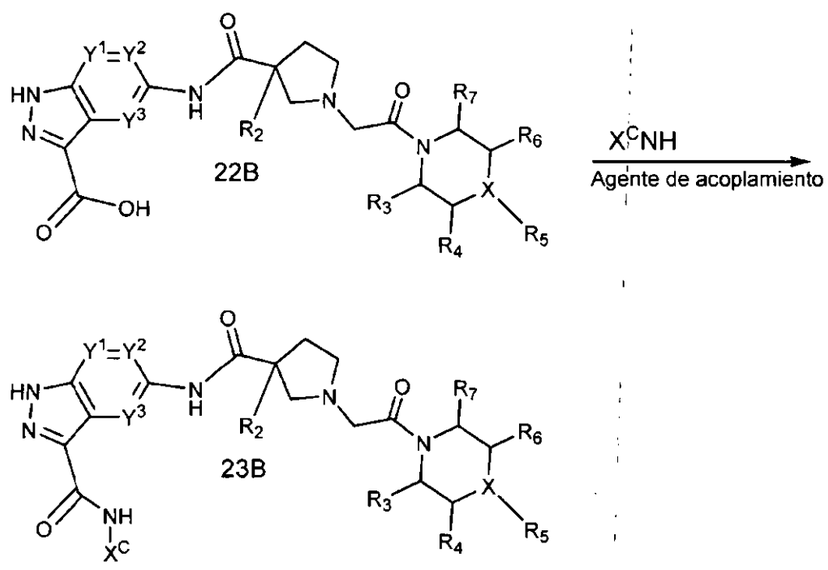
Esquema 7



El derivado amino metil indazol 20B puede prepararse de acuerdo con Ejemplo 76 paso 1 hasta 4 por la sustitución de los anillos sustituidos en forma apropiada. El grupo 3-aminometilo luego puede hacerse reaccionar con cloruros ácidos, cloruros de sulfonilo e isocianatos para preparar las correspondientes amidas, sulfonamidas y ureas 21B respectivamente.

Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que el resto –CH_2NHX^B representa los grupos amino metilo sustituidos R^1, tales como, -$(C(R^{30})_2)_n$-NR^{32}-$C(O)$-R^{10} (donde n es 1 y cada R^{30} es H), -$(C(R^{30})_2)_n$-NR^{32}-$S(O)_t$-R^{10} (donde n es 1 y cada R^{30} es H), -$(C(R^{30})_2)_n$-NR^{32}-$C(O)$-$N(R^{32})$-R^{10} (donde n es 1 y cada R^{30} es H), -$(C(R^{30})_2)_nR^{13}$ (donde n es 1, cada R^{30} es H y R^{13} es –$N(R^{10})_2$),

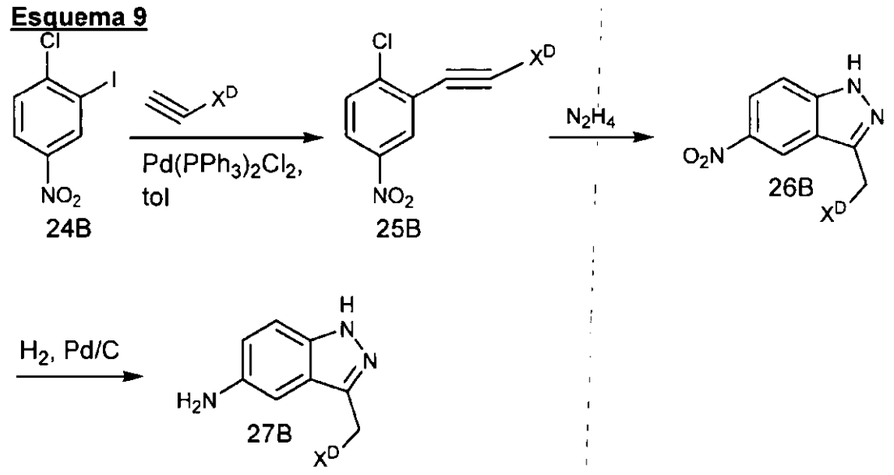
Esquema 8

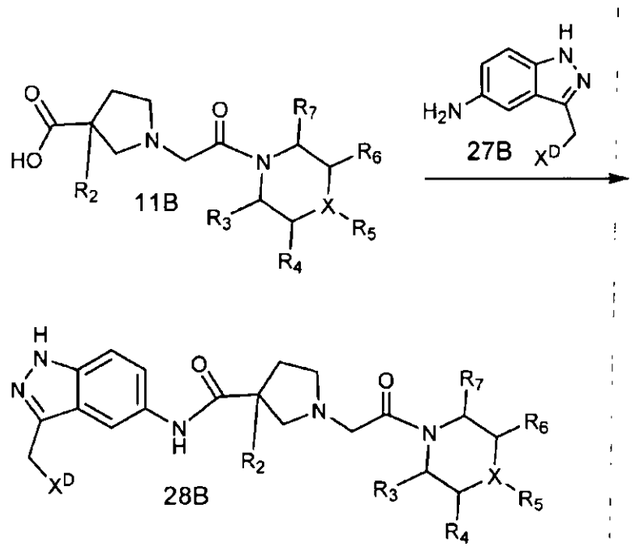


El compuesto amida 23B puede prepararse siguiendo el Ejemplo 87 sustituyendo el compuesto apropiado11B (Esquema general 4). El ácido resultante 22B luego se acopla a la amina apropiada en condiciones de acoplamiento estándar tales como en presencia de EDC/HOBt para obtener 23B.

Aquellas personas con experiencia en el arte apreciarán que el resto – $C(O)NHX^C$ representa los grupos R^1, tales como, $-C(O)N(R^{10})_2$ y $-C(O)-NR^{32}-C(R^{18})_3$

Esquema 9

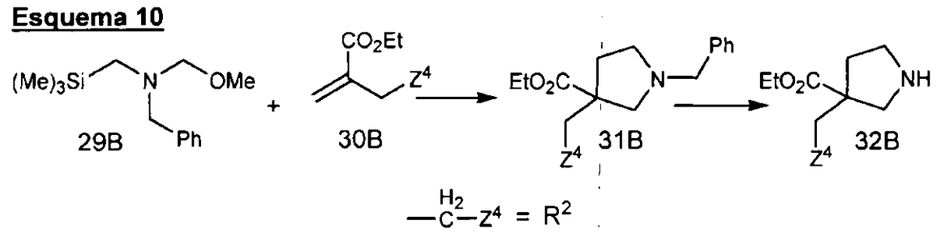




Los indazoles del tipo 27B pueden prepararse haciendo reaccionar 24B con el acetileno sustituido en forma apropiada en presencia de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ en tolueno para obtener 25B. Luego de calentar con hidrazina para obtener 26B, 27B se obtiene después de la hidrogenación. El acoplamiento de 27B con 11B en condiciones de acoplamiento estándar tales como HATU o EDC/HOBt da 28B.

El resto $-CH_2X^D$ representa R^1 grupos que son un sustituyente R^{10}, tales como, alquilo, heteroarilalquilo, y arilalquilo.

Esquema 10

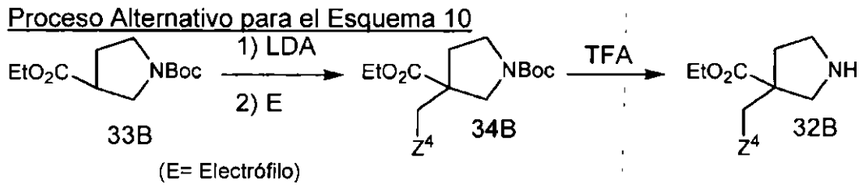


$$-\overset{H_2}{C}-Z^4 = R^2$$

La pirrolidina sustituida en forma apropiada 32B puede obtenerse haciendo reaccionar 29B con el compuesto sustituido en forma apropiada 30B en presencia

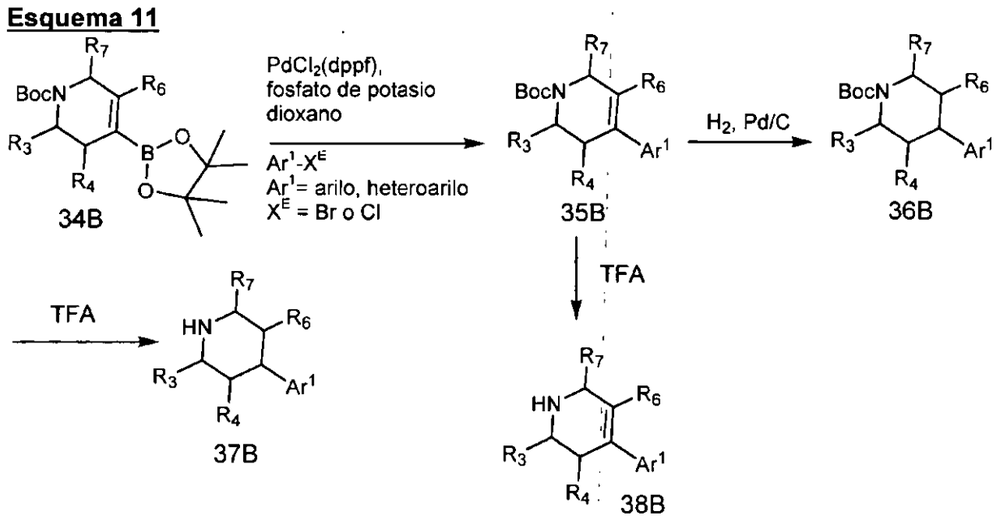
de ácido trifluoroacético para obtener 31B. El Compuesto 31B luego puede desprotegerse usando condiciones de hidrogenación (Pd/C, H_2 para obtener 32B).

Proceso Alternativo para el Esquema 10



En forma alternativa, 32B se puede obtener por reacción de 33B con LDA seguido de la incorporación de un electrófilo apropiado tal como alil bromuro, como en el ejemplo 127, para obtener 34B. El tratamiento de 34B con ácido trifluoroacético produce 32B.

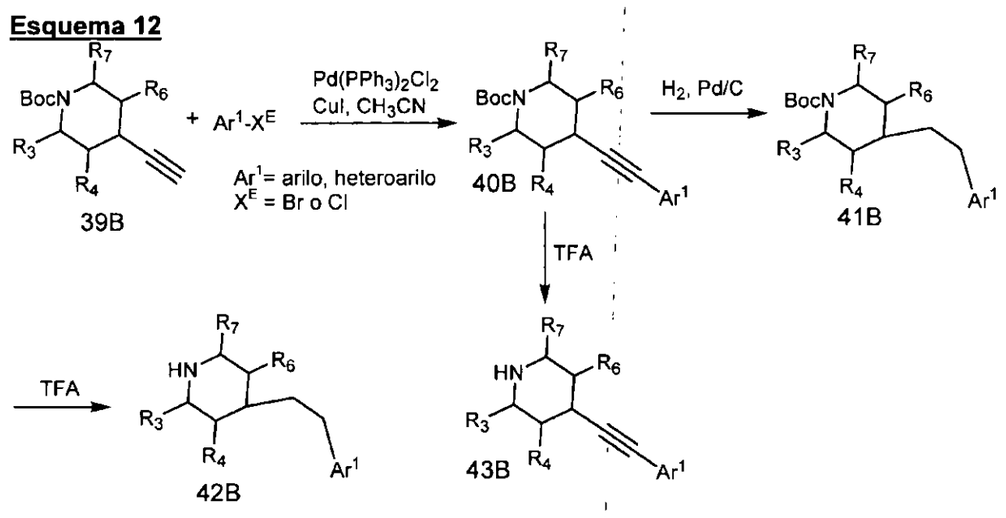
Esquema 11



Las piperidinas aril o heteroaril sustituidas pueden prepararse por acoplamiento de Suzuki de un haluro de arilo o heteroarilo con el pinicolboronato 34B para obtener 35B. El enlace doble del anillo puede hidrogenarse luego obtener 36B seguido de la eliminación del grupo protector BOC en condiciones de

ácido trifluoroacético. En forma alternativa el enlace doble puede retenerse y retirarse el grupo BOC para dar 38B.

Esquema 12



De manera similar las piperazinas aril o heteroaril sustituidas con un espaciador de carbono 2 puede prepararse como se muestra en el Esquema 12 a través del acoplamiento un arilo o heteroaril haluro con un derivado acetileno 39B que puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte para obtener 40B. 40B puede reducirse en 41B seguido de la eliminación del grupo protector BOC en condiciones de ácido trifluoroacético. En forma alternativa el grupo protector BOC de 40B puede eliminarse en condiciones de ácido trifluoroacético para dar 43B.

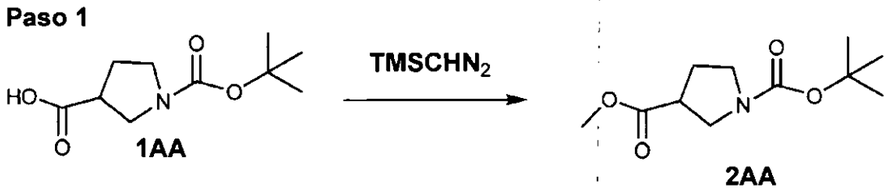
Los Compuestos de esta invención se ejemplifican en los siguientes ejemplos, que no deben construirse como límite del alcance de la invención. Las vías mecánicas alternativas y estructuras análogas dentro del alcance de la invención pueden resultar obvias para aquellas personas con experiencia en el arte.

Las condiciones de LCMS son: (1) columna: C-18 fase inversa, 5um, 4,6 x 50 mm, (2) MS:PE Sciex API-150EX, y (3) HPLC: Shimadzu LC-10 ADvp, 1ml/min, gradiente lineal 10% acetonitrilo en agua a 95% acetonitrilo en agua, ambos contienen 0,05% TFA

Los Ejemplos 1 hasta 611 se describen en la WO2007/070398 (publicada el 21 de junio de 2007) en la página 188 aproximadamente renglón 15 hasta la página 453 aproximadamente renglón 10, cuyas páginas se copian aquí en su totalidad y deben considerarse parte de la presente invención, aunque dichas páginas publicadas no se reproducen con el objetivo de ser breves.

EJEMPLO 612

Paso 1



1AA **2AA**

1—ter—butil éster del ácido pirrolidin—1,3—dicarboxílico **1AA** (4,3 gm, 20 mmol) se disolvió en 28 ml de tolueno y 3,5 ml de metanol. Se agregó solución 2N de trimetilsilildiazometano en hexanos (13 ml, 26 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó para obtener 4,3 g de aceite.

Paso 2

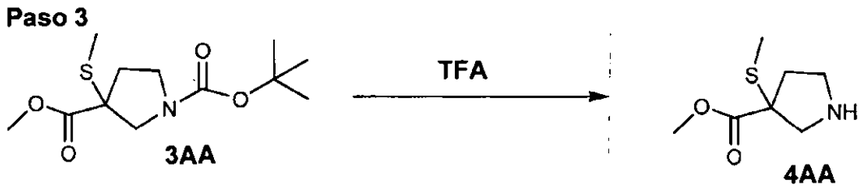


2AA **3AA**

Al aceite **2** (0,5 gm, 2.1 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (15 ml) 1,2 ml de solución 2N de diisopropilamida de litio en hexanos se agregó gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hr a -78°C. Sulfuro de dimetilo (0,48 ml, 5,4 mmol) se agregó lentamente y se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente en forma gradual. La mezcla de reacción se agitó durante 18 hrs. Se agregó una

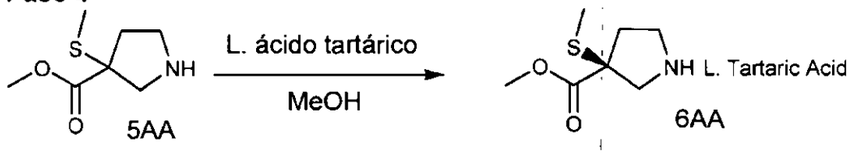
solución saturada de Cloruro de amonio (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces (3x25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 0,386 g del producto del título **3AA** luego de la cromatografía en columna.

Paso 3



3-metil éster 3-Metilsulfanil-1-ter-butil éster del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico **3AA** (2,15 g, 8,8 mmol) se disolvió en 20 ml de ácido trifluoroacético al 50%/diclorometano y se agitó durante 2 hrs. La mezcla de reacción se evaporó hasta obtener un aceite y se cambió con ácido clorhídrico por disolución en 20 ml de diclorometano y agregando 10 ml de HCl 1N en éter para obtener 3,35 g **4AA** como un sólido gomoso.

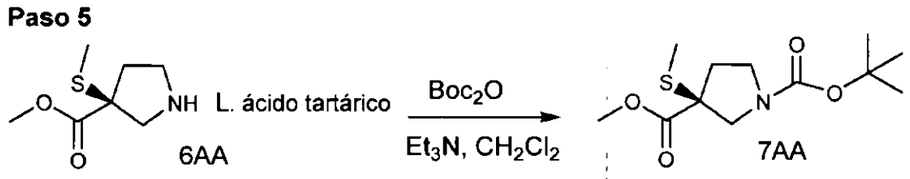
Paso 4



El Compuesto A (42.9g, 244,8 mmol) y 1 eq. de ácido L-tartárico se colocaron en un balón de 1 l y se disolvió con 250 ml de MeOH. El matraz se adhirió luego a un rotavapor a 75°C. La mezcla se dejó centrifugar suavemente a esta temperatura durante aproximadamente 20 min., para asegurar la completa disolución. Luego de la formación de una solución, aproximadamente 10 mg de cristales puros se agregaron (para ayudar a la formación de cristales) se dejó decantar suavemente para la formación de cristales. Luego de 3 días, se recuperaron 19,4 g de cristales que luego se lavó con MeOH frío para dar 18,2g de cristales.

La pureza quiral de los cristales se determinó derivando con cloroformiato de 4-nitrobencilo sometiéndolos a HPLC en las condiciones de la columna quiral AD, sistema solvente de 20% isopropanol/hexano y un caudal de flujo de 1 ml/min. Se encontró que la pureza era ~ 99,9% con un tiempo de retención de 16,58 min.

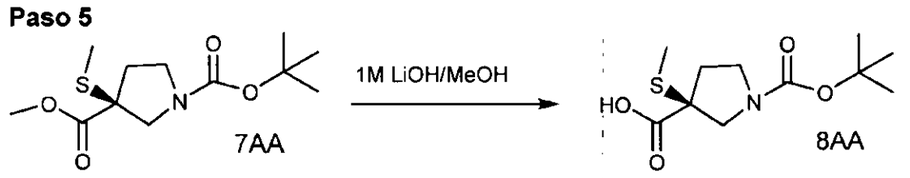
Paso 5



6AA 7AA

El Compuesto 6AA (3,0g, 9,2 mmol) se disolvió en 100 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Se agregó 2,5 eq. de Et_3N seguido de 1,2 eq. de Boc_2O. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 día luego de que se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ sat. seguido de NaCl sat.. La fase orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro y se evaporó hasta la sequedad. El producto en bruto se purificó en columna (20% EtAOc/Hex) y se evaporó para dar 2,43g de producto puro en el rendimiento de ~ 96%.

Paso 5



7AA

$C_{12}H_{21}NO_4S$
Masa exacta: 275,12
Peso Mol.: 375,36

8AA

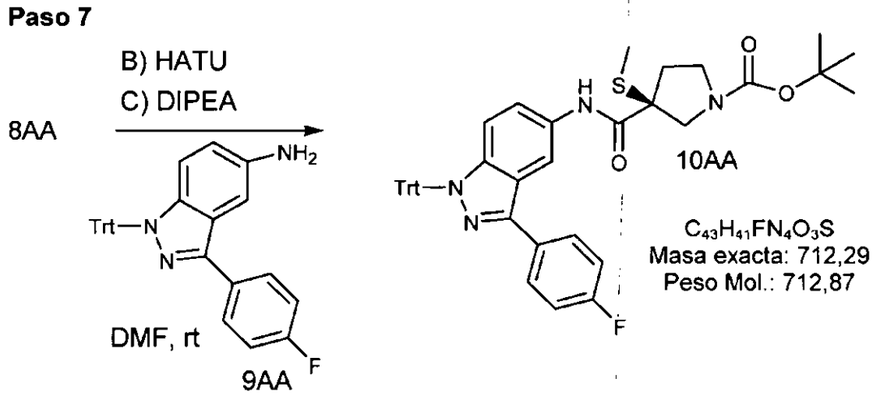
$C_{11}H_{19}NO_4S$
Masa exacta: 261,10
Peso Mol.: 261,34

El Compuesto 7AA (0,75g, 2.73 mmol) se disolvió en 20 ml de MeOH. Se agregó 6 ml de LiOH 1M al matraz de reacción y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hasta la mañana siguiente. Luego de la finalización de la reacción (determinada por TLC), se agregó 6 ml de HCl 1N para neutralizar el LiOH presente en la mezcla de reacción. La mezcla luego se

712

evaporó hasta la sequedad y se hizo azeotrópico con dioxano para dar 1,6 g de 8AA como un sólido blanco.

Paso 7

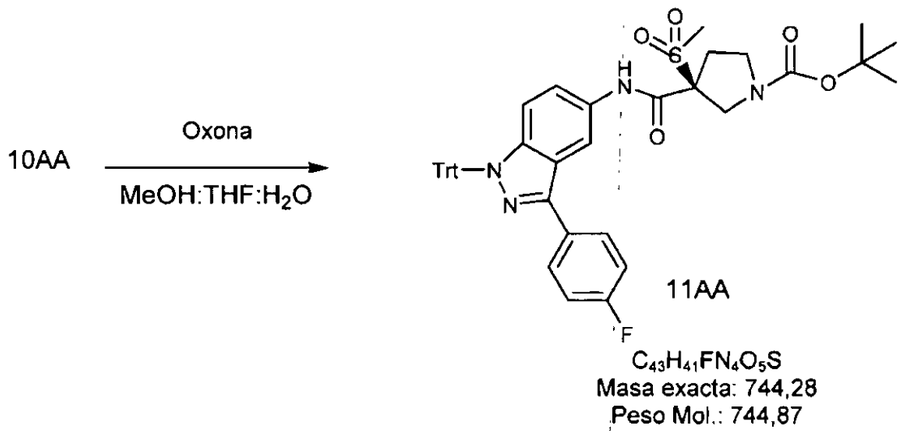


$C_{43}H_{41}FN_4O_3S$
Masa exacta: 712,29
Peso Mol.: 712,87

En un balón equipado con entrada de tabique se colocó 0,26 g de 8AA (0,994 mMol) y 0,467g de 9AA (0,994 mMol). Estos 2 componentes se disolvieron en DMF. Se agregó DIPEA a la mezcla de reacción seguido de HATU. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo un chorro de nitrógeno durante 2 días. El producto en bruto luego se desactivó con 50 ml de $NaHCO_3$ sat. y se extrajo (3x50 ml) con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. Luego se filtró y se evaporó hasta la sequedad para dar un producto en bruto que se purificó en columna (30% E/H) para dar 0,605 de producto.

Paso 8

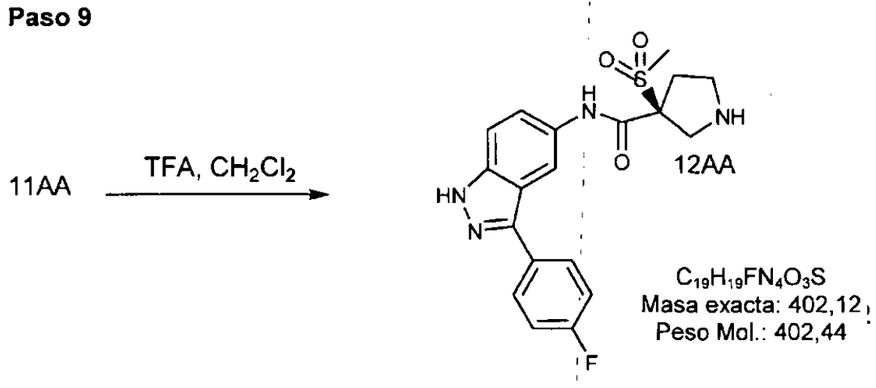
713



$C_{43}H_{41}FN_4O_5S$
Masa exacta: 744,28
Peso Mol.: 744,87

El Compuesto 10AA (0,9g, 1.26 mMol) se disolvió en 6 ml cada uno de MeOH:THF:H_2O. Se agregó oxona y la mezcla resultante se dejó agitar hasta la mañana siguiente. Luego de la finalización, la mezcla se filtró a través de una fritura de vidrio y se lavó con MeOH. El filtrado luego se concentró para dar un producto en bruto que luego se sometió al siguiente paso.

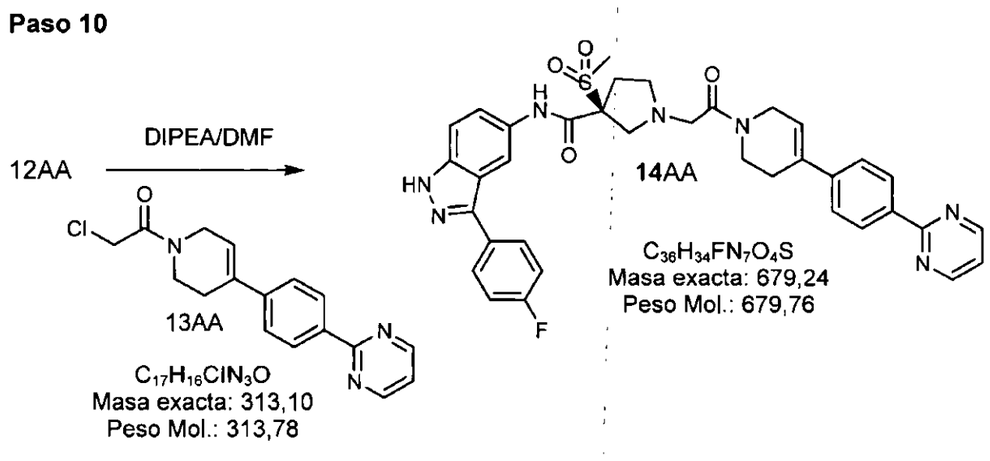
Paso 9



$C_{19}H_{19}FN_4O_3S$
Masa exacta: 402,12
Peso Mol.: 402,44

Este material de partida 11AA (0,64g, 0,858 mmol) se disolvió en 20 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se agregó 2,5 ml de TFA lentamente y se dejó agitar a temperatura ambiente bajo un chorro de nitrógeno durante 1 hasta la mañana siguiente. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se purificó en columna (7% $NH_3$2N, MeOH/CH_2Cl_2) para dar 0,31g de producto en el rendimiento de 91%.

Paso 10



$C_{17}H_{16}ClN_3O$
Masa exacta: 313,10
Peso Mol.: 313,78

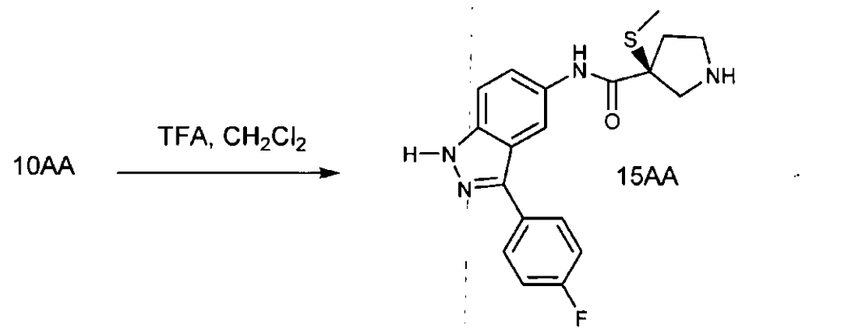
$C_{36}H_{34}FN_7O_4S$
Masa exacta: 679,24
Peso Mol.: 679,76

El Compuesto 12AA (0,105g, 0,261 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF. Se agregó 3 eq. de DIPEA seguido de 1.1 eq. de 13AA. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente bajo un chorro de nitrógeno. Luego de la finalización, se agregó 25 ml de salmuera a la mezcla de reacción que luego se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se evaporó para obtener el producto del título en bruto. El producto en bruto se purificó por PTLC (6% 2N NH_3, MeOH/CH_2Cl_2) para dar 132 mg de producto puro.

EJEMPLO 613

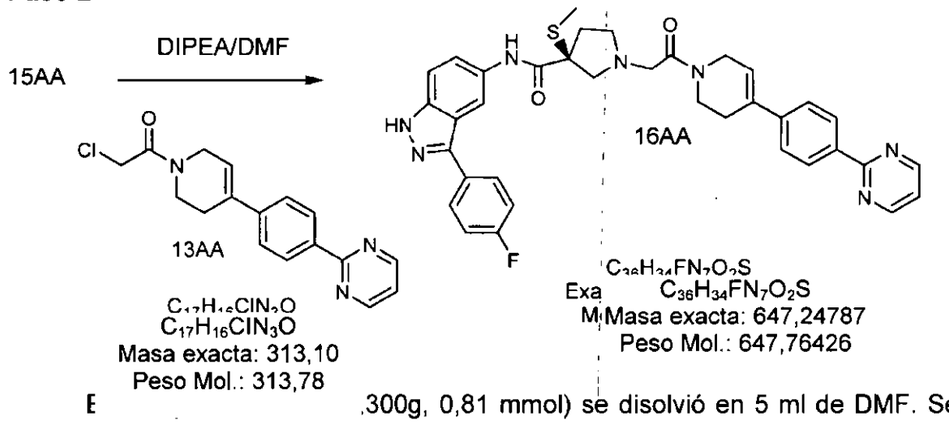
Paso 1

215



Este material de partida 10AA (ver Ejemplo 612. Paso 8) (0,712g, 1,0 mmol) se disolvió en 20 ml de CH_2Cl_2 anhidro. Se agregó 2 ml de TFA lentamente y se dejó agitar a temperatura ambiente bajo un chorro de nitrógeno durante 1 hasta la mañana siguiente. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se trató con 30 ml de 2% NH_3 2N, MeOH para dar 0,612 g de producto.

Paso 2



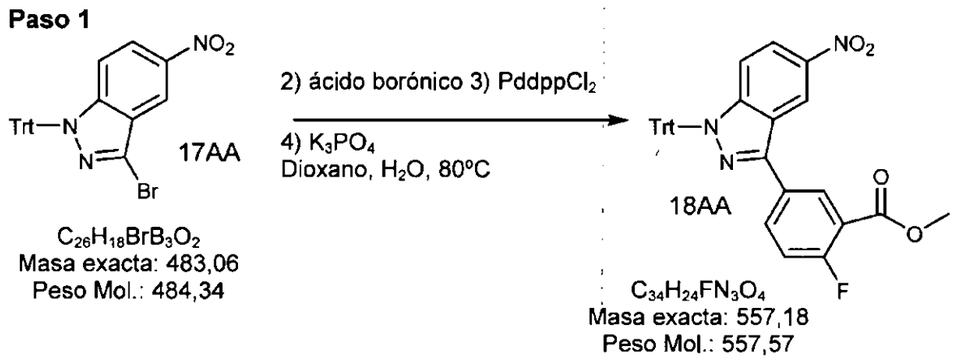
E ,300g, 0,81 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF. Se agregó 3 eq. de DIPEA seguido de 1,1 eq. de 13AA. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente bajo un chorro de nitrógeno. Luego de la finalización, se agregó 25 ml de salmuera a la mezcla de reacción que luego se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO4 anhidro, se filtró y se evaporó para obtener el producto del título en

216

bruto. El producto en bruto se purificó por PTLC (6% NH_3 2N, $MeOH/CH_2Cl_2$) para dar 431 mg de producto puro.

Preparación 46

Paso 1

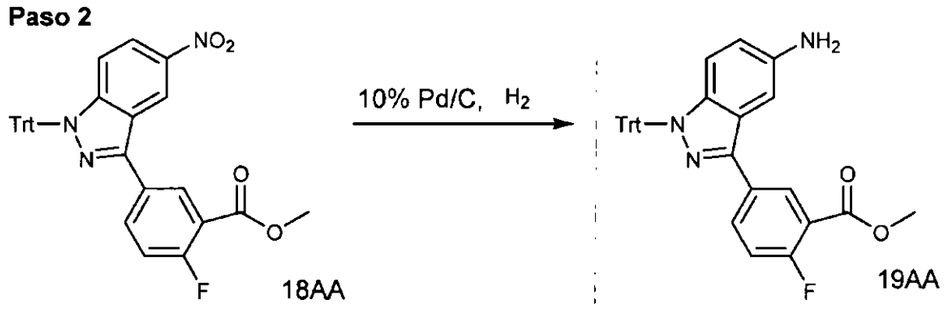


$C_{26}H_{18}BrB_3O_2$
Masa exacta: 483,06
Peso Mol.: 484,34

$C_{34}H_{24}FN_3O_4$
Masa exacta: 557,18
Peso Mol.: 557,57

En un tubo sellado seco con llama se colocó 3,0 g de compuesto 17AA (6,19 mMol). 1,5 eq. de 2. 0,1 eq. de 3 y también se agregaron 2,5 eq. de 4. Se agregaron 65 ml de dioxano y 30 ml de H_2O a la mezcla. La mezcla se desgasificó bajo nitrógeno y luego se calentó hasta 80°C durante 1 día. Luego de la finalización, se diluyó la mezcla con EtOAc y se filtró a través de celite. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre $Mg\ SO_4$ anhidro y se evaporó hasta la sequedad. El producto en bruto se purificó en columna (5%E/H) para dar 1,1 g de producto.

Paso 2

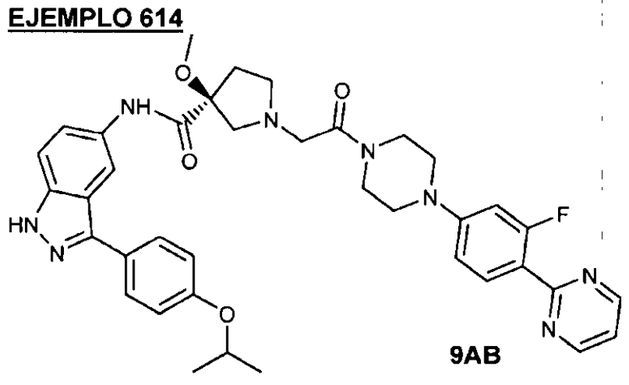


$C_{34}H_{24}FN_3O_4$
Masa exacta: 557,18
Peso Mol.: 557,57

$C_{34}H_{26}FN_3O_2$
Masa exacta: 527,20
Peso Mol.: 527,59

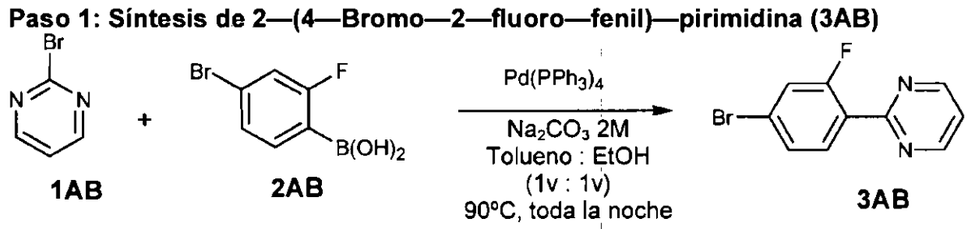
El Compuesto 18AA (1.2g, 2.15 mmol) se disolvió en 20 ml cada uno de MeOH:Tolueno. Se agregó 20% de catalizador de Pd/C al 10% y la mezcla se sometió a H_2 en la forma de balón. Luego de desgasificar durante un número de veces, la mezcla se dejó agitar durante 1 día. Luego de la finalización, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de celite. Luego se lavó con 50% E/H. El filtrado se evaporó hasta la sequedad para dar 1,18 g del producto del título.

EJEMPLO 614



9AB

Paso 1: Síntesis de 2—(4—Bromo—2—fluoro—fenil)—pirimidina (3AB)



1AB **2AB** **3AB**

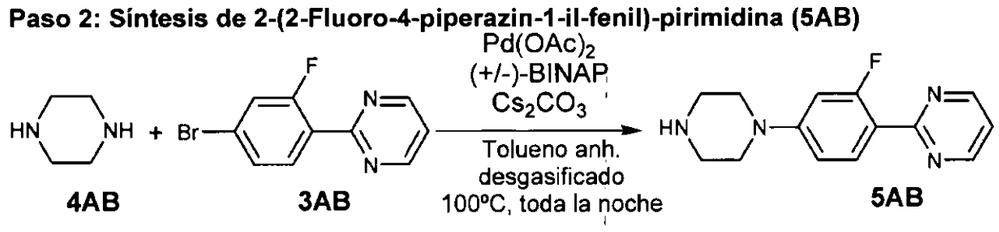
Se agregaron ácido 4-bromo-2-fluorofenil borónico **(2AB)** (3,0g, 13,71 mmol, 1 equiv), 2-bromopirimidina **(1AB)** (6,54 g, 41.13 mmol, 3 equiv), y carbonato de sodio 2M (34 ml) en un recipiente de presión (350 ml) y se agregó una mezcla (1v : 1v) de tolueno y etanol (45 ml : 45 ml). La mezcla luego se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante aproximadamente 10 minutos. Se agregó tetrakistrifenilfosfin paladio (0) (793 mg, 0,686 mmol, 0,05 equiv) a la mezcla. El

recipiente de reacción se tapó herméticamente, se colocó en un baño de aceite a 90°C y se agitó hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el contenido se filtró en un matraz y la mezcla de solventes se evaporó en el rotovap. El residuo se absorbió luego en una mezcla uno a uno de tolueno y acetato de etilo y se lavó con mezcla (3v : 1v) de salmuera y agua DI dos veces. La fase orgánica se separó y se combinó y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto luego se filtró en un matraz y el solvente se eliminó en rotovap. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Hexanos; Solvente B: Acetato de etilo. Caudal de Flujo: 65 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 50% Solvente B en 60 minutos.

Rendimiento = 2.79 g (80,4%)

Paso 2: Síntesis de 2-(2-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidina (5AB)



4AB **3AB** **5AB**

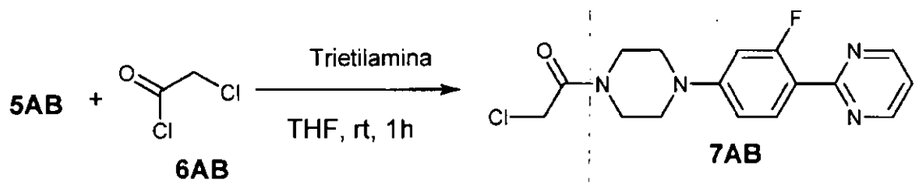
2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-pirimidina **(3AB)** (2.0 g, 7,9 mmol, 1 equiv), piperazina **(4AB)** (2.72 g, 31,6 mmol, 4 equiv), carbonato de cesio (20,6 g, 63,2 mmol, 8 equiv), (+/-) BINAP racémico (492 mg, 0,79 mmol, 0,1 equiv), y acetato de paladio (II) (89 mg, 0,395 mmol, 0,05 equiv) se pesaron todos en un recipiente de presión secado con llama y el recipiente se selló con un tabique de goma y el contenido del recipiente de reacción se mantuvo con vacío durante 2 horas. Se agregó tolueno anhidro desgasificado (100 ml) al recipiente de reacción usando una cánula. El tabique de goma se reemplazó con una tapa de Teflón y el

recipiente se selló herméticamente y se colocó en un baño de aceite a 100°C para agitar el contenido hasta la mañana siguiente.

El recipiente de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el contenido se transfirió en un matraz. Se agregó algo de agua para solubilizar el exceso de base inorgánica junto con algo de acetato de etilo. La fase orgánica luego se lavó con agua y salmuera dos veces, y se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto luego se filtró en un matraz y el solvente se eliminó en rotovap. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% NH_3 7N en Metanol. Caudal de Flujo: 65 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 30% Solvente B en 52 minutos y se dejó a 30% Solvente B durante 10 minutos.

Rendimiento = 889 mg (44%).

Paso 3: Síntesis de 2—Cloro—1—[4—(3—fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etanona (7AB)

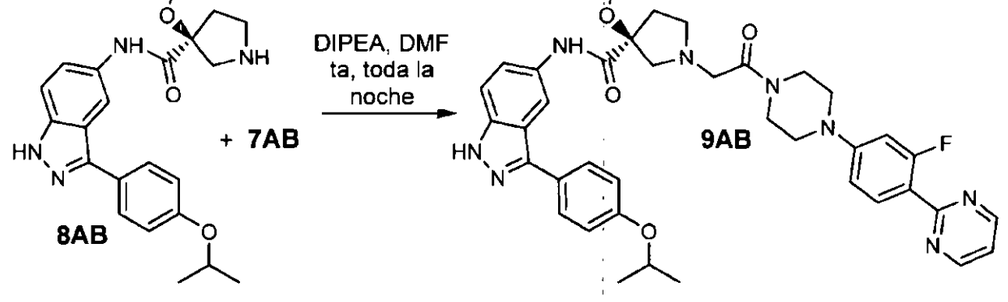


2—(2—Fluoro—4—piperazin—1—il—fenil)—pirimidina **(5AB)** (889 mg, 3,442 mmol, 1 equiv) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y trietilamina (697 mg, 959 µl, 6,884 mmol, 2 equiv) se agregó, seguido de la lenta incorporación de una solución de cloruro de cloroacetilo **(6AB)** (466,5 mg, 330 µl, 4,13 mmol, 1,2 equiv) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó luego durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente.

Luego de finalizar de la reacción, el solvente se eliminó en rotovap y el residuo se absorbió en diclorometano y se lavó con una mezcla (1v : 1v) de salmuera y agua en un embudo de decantación. La fase orgánica se separó, se concentró y se secó en un bombeador. El residuo en bruto se absorbió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% 7N NH_3 en Metanol. Caudal de Flujo: 65 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 30% Solvente B en 52 minutos y se dejó a 30% Solvente B durante 10 minutos.

Rendimiento = 1.05 g (91.1%)

Paso 4: Síntesis de [3—(4—isopropoxi—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida del ácido 1—{2—[4—(3—Fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—2—oxo—etil}—3—metoxi—pirrolidin—3—carboxílico (9AB)

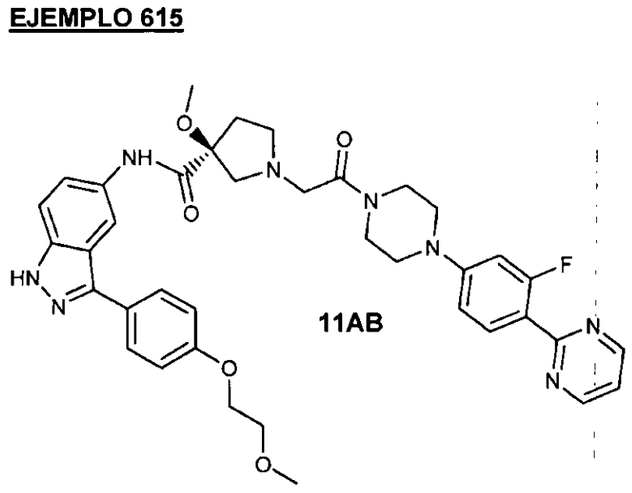


[3—(4—isopropoxi—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida del ácido 3—Metoxi—pirrolidina—3—carboxílico **(8AB)** (40 mg, 0,086 mmol, 1 equiv) y 2—Cloro—1—[4—(3—fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etanona **(7AB)** (35 mg, 0,103 mmol, 1,2 equiv) se pesaron en un matraz, y a esto se agregó N,N-dimetilformamida (3 ml) y diisopropiletilamina (22 mg, 30 µl, 0,172 mmol, 2 equiv). El contenido de la reacción se agitó a temperatura ambiente, hasta la mañana siguiente.

La reacción en bruto se diluyó con suficiente cantidad de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una mezcla (1v : 1v) de salmuera y agua dos veces. La fase orgánica se separó y se concentró en rotovap hasta la sequedad, y se secó en forma adicional en un bombeador de alto vacío. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% 7N NH_3 en Metanol. Caudal de Flujo: 30 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 20% Solvente B en 30 minutos. Las fracciones limpias se combinaron en un matraz y se concentraron en rotovap. El residuo luego se disolvió en Metanol y se acidificó con HCl 4N en 1,4-dioxano (80 ul) para transformarlo en forma de sal de HCl antes de someterlo al ensayo biológico.

Rendimiento = 46,4 mg, LCMS $[M+H^+]$ = 693,4.

EJEMPLO 615



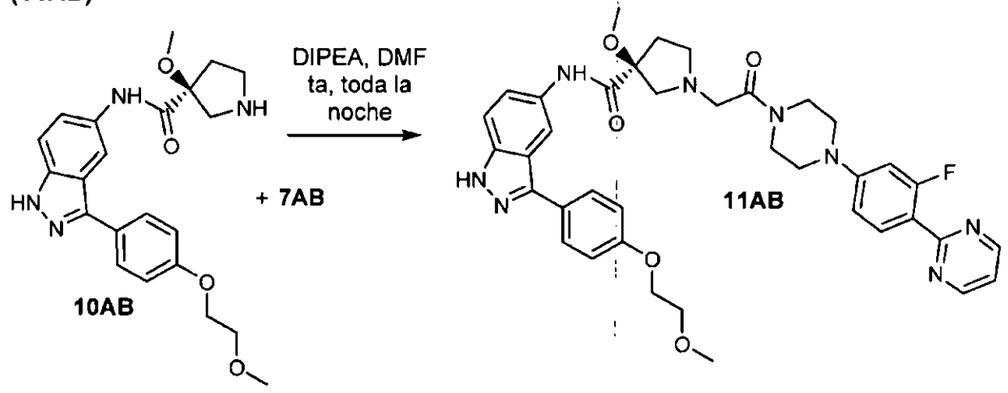
11AB

Pasos 1 hasta 3

Los Pasos 1 hasta 3 son similares a los Pasos 1 hasta 3 del Ejemplo 614.

Paso 4: Síntesis de {3—[4—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1H—indazol—5—il}—amida del ácido 1—{2—[4—(3—Fluoro—4—pirimidin—2—il—f nil)—

piperazin—1—il]—2—oxo—etil}—3—metoxi—pirrolidina—3—carboxílic (11AB)



{3—[4—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1H—indazol—5—il}—amida del ácido 3—Metoxi—pirrolidin—3—carboxílico **(10AB)** (50 mg, 0,103 mmol, 1 equiv) y 2—Cloro—1—[4—(3—fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etanona **(7AB)** (42 mg, 0,124 mmol, 1,2 equiv) se pesaron en un matraz y a esto se agregó N,N-dimetilformamida (3 ml) y diisopropiletilamina (26,6 mg, 36 µl, 0,206 mmol, 2 equiv). El contenido de la reacción se agitó a temperatura ambiente, hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción en bruto se diluyó con suficiente cantidad de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una mezcla (1v : 1v) de salmuera y agua dos veces. La fase orgánica se separó y se concentró en rotovap hasta la sequedad, y se secó en forma adicional en un bombeador de alto vacío. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% 7N NH_3 en Metanol. Caudal de Flujo: 30 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 20% Solvente B en 30 minutos. Las fracciones limpias se combinaron en un matraz y se concentró en rotovap. El residuo luego se disolvió en Metanol y se acidificó con

HCl 4N en 1,4-dioxano (100 ul) para transformarlo en forma de sal de HCl antes de someterlo al ensayo biológico.

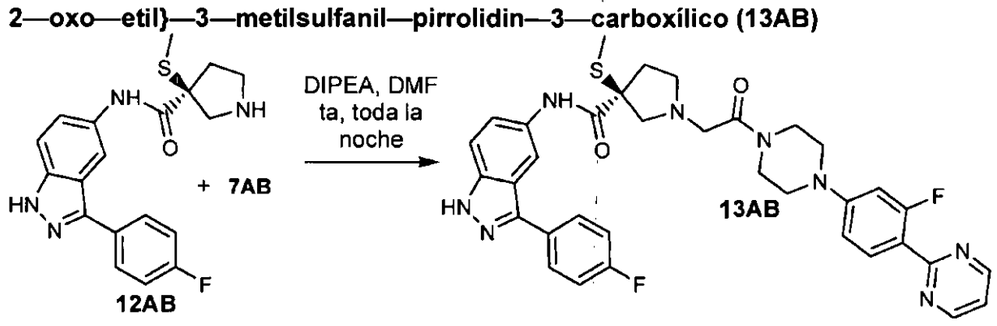
Rendimiento = 46,4 mg, LCMS [M+H$^+$] = 709,4.

EJEMPLO 616

Pasos 1 hasta 3

Pasos 1 hasta 3 son similares a los Pasos 1 hasta 3 del Ejemplo 614. .

Paso 4: Síntesis de [3—(4—fluoro—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida d l ácido 1—{2—[4—(3—Fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—2—oxo—etil}—3—metilsulfanil—pirrolidin—3—carboxílico (13AB)



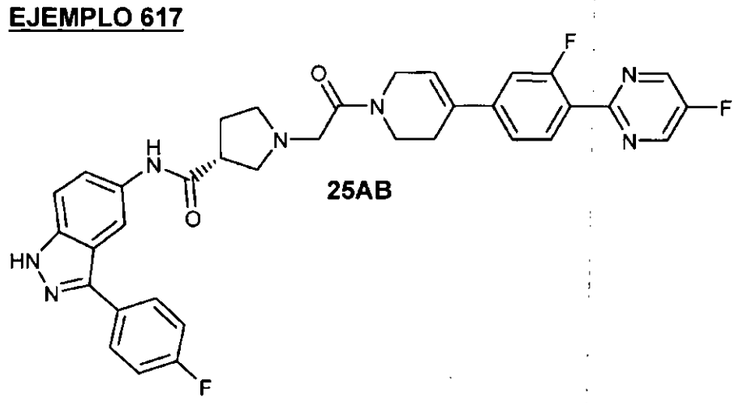
[3—(4—fluoro—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida del ácido 3—Metilsulfanil—pirrolidin—3—carboxílico **(12AB)** (40 mg, 0,09 mmol, 1 equiv) y 2—Cloro—1—[4—(3—fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etanona **(7AB)** (37 mg, 0,11 mmol, 1,2 equiv) se pesaron en un matraz, y a esto se agregó N,N-dimetilformamida (3 ml) y diisopropiletilamina (23 mg, 32 µl, 0,18 mmol, 2 equiv). El contenido de la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción en bruto se diluyó con suficiente cantidad de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una mezcla (1v : 1v) de salmuera y agua dos veces. La fase orgánica se separó y se concentró en rotovap hasta la sequedad, y se secó en forma adicional en un bombeador de alto vacío. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se

purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% 7N NH_3 en Metanol. Caudal de Flujo: 30 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 20% Solvente B en 30 minutos. Las fracciones limpias se combinaron en un matraz y se concentró en rotovap. El residuo luego se disolvió en Metanol y se acidificó con HCl 4N en 1,4-dioxano (100 ul) para transformarlo en forma de sal de HCl antes de someterlo al ensayo biológico.

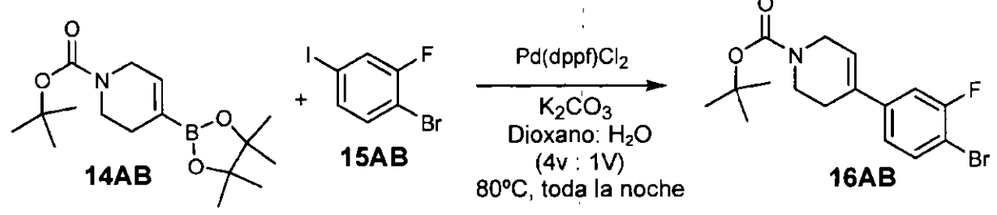
Rendimiento = 58 mg, LCMS [M+H$^+$] = 669,4.

EJEMPLO 617



25AB

Paso 1: Síntesis de ter—butil éster del ácido 4—(4—Bromo—3—flu ro—fenil)—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico (16AB)



14AB **15AB** **16AB**

Ter—butil éster del ácido 4—(4,4,5,5—Tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico **(14AB)** (4,0 g, 12,9 mmol, 1

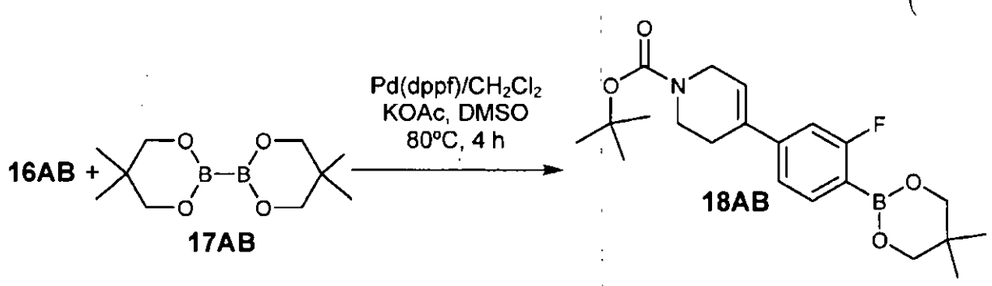
equiv), 1—Bromo—2—fluoro—4—yodo—benceno **(15AB)** (5,84 g, 19,4 mmol, 1,5 equiv), carbonato de potasio (5,4 g, 38,8 mmol, 3 equiv), y a (4v : 1 v) mezcla de 1,4-dioxano y agua (120 ml : 30 ml) se agregaron todos en un recipiente de presión (350 ml) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante aproximadamente 10 minutos. A esta mezcla se agregó aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno] paladio (II)/diclorometano (1,05 g, 1,29 mmol, 0,1 equiv), y el recipiente de reacción se tapó herméticamente, se colocó en un baño de aceite a 80°C, y se agitó hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el contenido se transfirió en un matraz y se concentró en rotovap. El residuo se absorbió luego en acetato de etilo y, en un embudo de decantación; la mezcla en bruto se lavó con agua, carbonato de sodio al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se pasó a través de un taco de Celite. El filtrado luego se trató con carbón activado a 65°C en un Erlenmeyer en un baño de agua durante aproximadamente 10 minutos para decolorar la solución. El carbón activado se separó por un taco de Celite. El solvente se eliminó en rotovap y el residuo se secó en bombeador hasta la mañana siguiente. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Hexanos; Solvente B: Acetato de etilo. Caudal de Flujo: 65 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 50% Solvente B en 60 minutos.

Rendimiento = 3,12 g (68%)

Paso 2: Síntesis de ter—butil éster del ácido 4—[4—(5,5—Dimetil—[1.3,2]dioxaborinan—2—il)—3—fluoro—fenil]—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico (18AB):

276

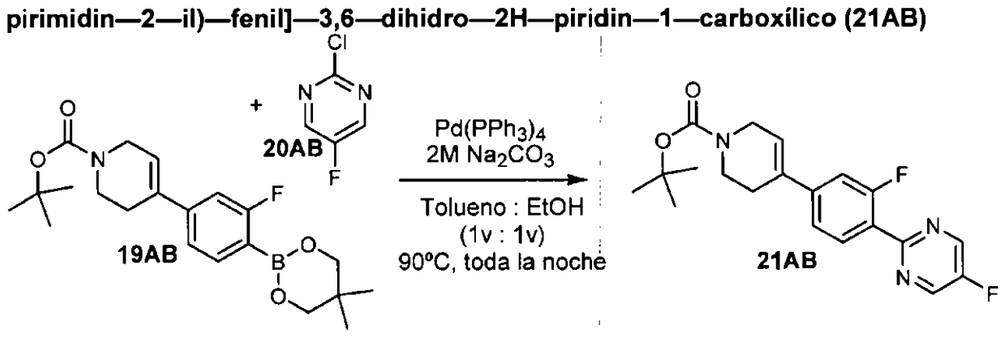


Ter—butil éster del ácido 4—(4—Bromo—3—fluoro—fenil)—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico **(16AB)** (2,3 g, 6,59 mmol, 1 equiv), bis(neopentilglicolato)diboro **(17AB)**(1,79 g, 7,91 mmol, 1,2 equiv), y acetato de potasio (1,94 g, 19,77 mmol, 3 equiv) se pesaron todos en un recipiente de presión seco y se disolvieron en dimetilsulfóxido (50 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante 10 minutos. Aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin) ferroceno]paladio (II)/diclorometano (540 mg, 0,66 mmol, 0,1 equiv) se agregó y el recipiente de reacción se selló herméticamente con una tapa y se colocó en un baño de aceite a 80°C durante 4 horas.

Luego de finalizar de 4 horas, el recipiente de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el contenido se transfirió en un matraz. Se agregó algo de agua para solubilizar el exceso de base inorgánica junto con algo de acetato de etilo. La fase orgánica luego se lavó con agua y salmuera dos veces, y se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se concentró en rotovap y se absorbió con diclorometano. En un Erlenmeyer el compuesto en bruto se trató con carbón activado a 65°C en un baño de agua durante aproximadamente 10 minutos para decolorar la solución. El carbón activado se separó por un taco de Celite. El solvente se eliminó en rotovap y el residuo se secó en bombeador hasta la mañana siguiente. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente

A: Hexanos; Solvente B: Acetato de etilo. Caudal de Flujo: 65 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 50% Solvente B en 60 minutos. Las fracciones relativamente limpias se combinaron y el Solvente se concentró. La mancha de producto sobre TLC fue notoria; esto probablemente se debe a que durante la purificación de este compuesto sobre una columna de gel de sílice algo del éster del ácido borónico se hidrolizó en ácido borónico. Por lo tanto, aunque la separación no fue deseable, el compuesto se usó como está en la siguiente reacción luego del paso de purificación.

Paso 3: Síntesis ter—butil éster del ácido 4—[3—Fluoro—4—(5—fluoro—pirimidin—2—il)—fenil]—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico (21AB)

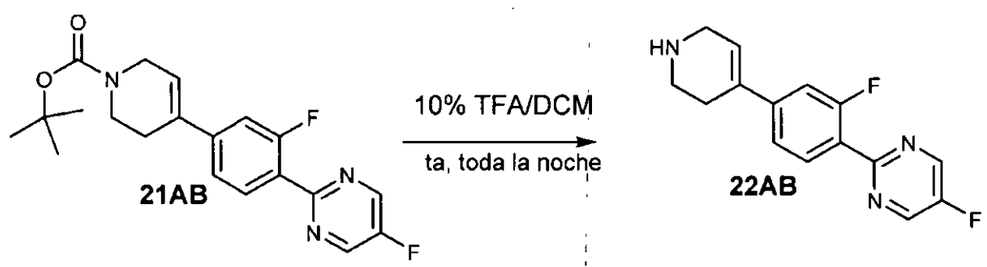


Ter—butil éster del ácido 4—[4—(5,5—Dimetil—[1.3,2]dioxaborinan—2—il)—3—fluoro—fenil]—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico **(19AB)**(1,55g, 3,98 mmol, 1 equiv), 2—Cloro—5—fluoro—pirimidina **(20AB)**(634 mg, 591 µl, 4,78 mmol, 1,2 equiv), y carbonato de sodio 2M (9,95 ml) se agregaron en un recipiente de presión (350 ml) y una mezcla (1v : 1v) de tolueno y se agregó etanol (25 ml : 25 ml). La mezcla luego se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante aproximadamente 10 minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) (462 mg, 0,4 mmol, 0,1 equiv) a la mezcla. El recipiente de reacción se tapó herméticamente, se colocó en un baño de aceite a 90°C, y se agitó hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla en bruto se transfirió en un embudo de decantación y se lavó con a (1v : 1v) salmuera y agua mezcla. La fase orgánica se separó y se combinó y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto luego se filtró en un matraz y el solvente se eliminó en rotovap. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: Metanol. Caudal de Flujo: 45 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 10% Solvente B en 60 minutos.

Rendimiento = 677 mg (46%)

Paso 4: Síntesis de 5—Fluoro—2—[2—fluoro—4—(1.2.3,6—tetrahidro—piridin—4—il)—fenil]—pirimidina (22AB)

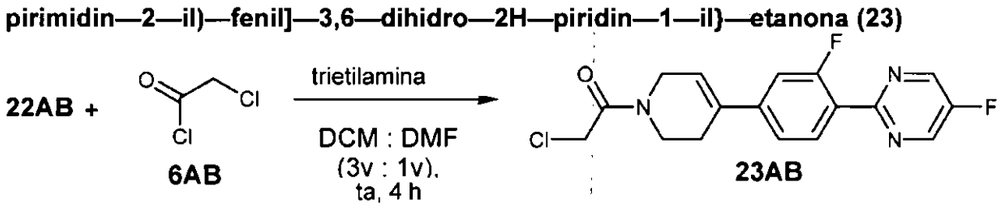


Ter—butil éster del ácido 4—[3—Fluoro—4—(5—fluoro—pirimidin—2—il)—fenil]—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico **(21AB)** (717 mg, 1,92 mmol, 1 equiv) se trató con solución de ácido trifluoroacético al 10% en diclorometano a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente.

El Solvente se concentró y el residuo se absorbió en acetato de etilo y se lavó solución de bicarbonato de sodio acuoso al 10% dos veces. Se combinaron las fases de agua y se saturaron con cloruro de sodio y el producto restante en la fase de agua se extrajo de este modo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron hasta la sequedad en un rotovap. El residuo se

absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% 7N NH_3 en Metanol. Caudal de Flujo: 65 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 30% Solvente B en 60 minutos y se dejó a 30% Solvente B durante 10 minutos. LCMS [M+H$^+$] = 274,2.

PASO 5: Síntesis de 2—Cloro—1—{4—[3—fluoro—4—(5—fluoro—pirimidin—2—il)—fenil]—3,6—dihidro—2H—piridin—1—il}—etanona (23)



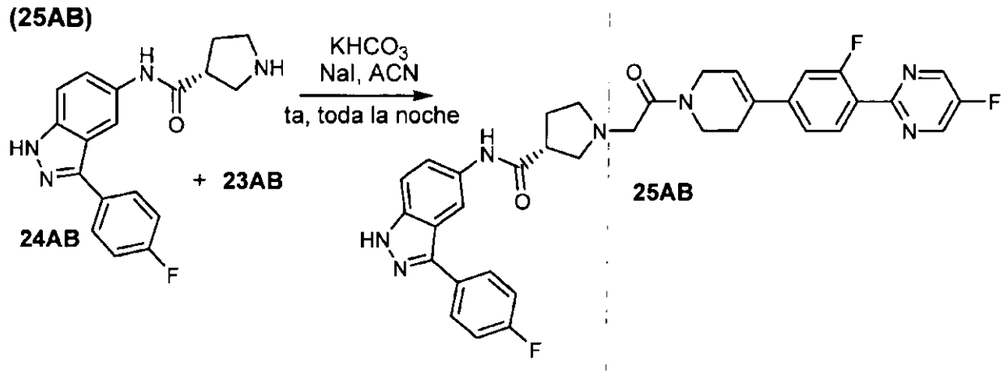
Se disolvió 5—Fluoro—2—[2—fluoro—4—(1.2.3,6—tetrahidro—piridin—4—il)—fenil]—pirimidina **(22AB)** (1,94 g, 7,1 mmol, 1 equiv) en una mezcla (3v : 1v) de diclorometano (30 ml) y N,N-dimetil formamida (10 ml) y trietilamina (862 mg, 1.19 ml, 8,52 mmol, 1,2 equiv) se agregó, seguido de la lenta incorporación de cloruro de cloroacetilo (962 mg, 678 µl, 8,52 mmol, 1,2 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó luego durante aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente.

Luego de finalizar de la reacción, la mezcla de solventes se eliminó en rotovap y el residuo se absorbió en diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y una mezcla (1v : 1v) de salmuera y agua en un embudo de decantación. La fase orgánica se separó, se concentró y se secó en un bombeador. El residuo en bruto se absorbió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% NH_3 7N en

Metanol. Caudal de Flujo: 65 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 30% Solvente B en 52 minutos y se dejó a 30% Solvente B durante 10 minutos.

Rendimiento = 851 mg (34%)

Paso 6: Síntesis de [3—(4—fluoro—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida del ácido 1—(2—{4—[3—Fluoro—4—(5—fluoro—pirimidin—2—il)—fenil]—3,6—dihidro—2H—piridin—1—il}—2—oxo—etil)—pirrolidin—3—carboxílic (25AB)



[3—(4—fluoro—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida del ácido pirrolidin—3—carboxílico **(24AB)** (30 mg, 0,093 mmol, 1 equiv), 2—Cloro—1—{4—[3—fluoro—4—(5—fluoro—pirimidin—2—il)—fenil]—3,6—dihidro—2H—piridin—1—il}—etanona **(23AB)** (36 mg, 0,102 mmol, 1,1 equiv), bicarbonato de potasio (47 mg, 0,465 mmol, 5 equiv), y yoduro de sodio (3 mg, 0,019 mmol, 0,2 equiv) se pesaron todos en un matraz y a esto se agregó acetonitrilo (3 ml). El contenido de la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente.

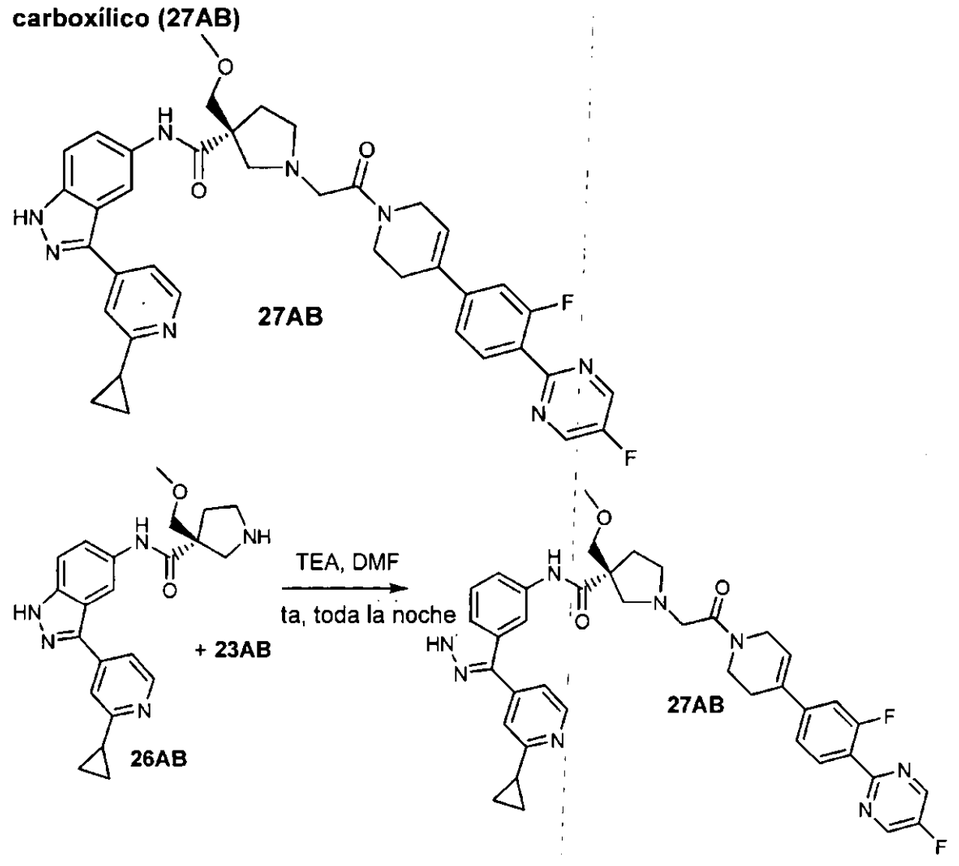
La reacción en bruto mezcla se concentró en rotovap y el residuo se absorbió en acetato de etilo. En un embudo de decantación, la fase orgánica se lavó con una mezcla (1v : 1v) de salmuera y agua dos veces. La fase orgánica se separó y se concentró en rotovap hasta la sequedad, y se secó en forma adicional en un bombeador de alto vacío. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente

A: Diclorometano; Solvente B: 40% NH_3 7N en Metanol. Caudal de Flujo: 30 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 20% Solvente B en 30 minutos. Las fracciones limpias se combinaron en un matraz y se concentró en rotovap. El residuo luego se disolvió en Metanol y se acidificó con HCl 4N en 1,4-dioxano (100 ul) para transformarlo en forma de sal de HCl antes de someterlo al ensayo biológico.

Rendimiento = 16,9 mg, LCMS $[M+H^+]$ = 638,4.

Ejemplo 618

Síntesis de [3—(2—ciclopropil—piridin—4—il)—1H—indazol—5—il]—amida del 1—(2—{4—[3—Fluoro—4—(5—fluoro—pirimidin—2—il)—fenil]—3,6—dihidro—2H—piridin—1—il}—2—oxo—etil)—3—metoximetil—pirrolidin—3—carboxílico (27AB)



232

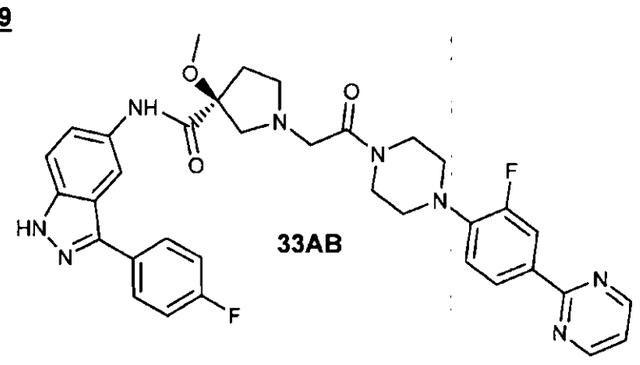
[3—(2—ciclopropil—piridin—4—il)—1H—indazol—5—il]—amida del ácido 3—Metoximetil—pirrolidin—3—carboxílico **(26AB)** (85 mg, 0,217 mmol, 1 equiv) y 2—Cloro—1—{4—[3—fluoro—4—(5—fluoro—pirimidin—2—il)—fenil]—3,6—dihidro—2H—piridin—1—il}—etanona **(23AB)** (84 mg, 0,239 mmol, 1,1 equiv) se pesaron en un matraz y se disolvieron en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml). Se agregó trietil amina (33 mg, 46 µl, 0,326 mmol, 1,5 equiv) a la mezcla de reacción y el contenido de la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción en bruto se diluyó con suficiente cantidad de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una mezcla (1v : 1v) de (salmuera : agua) dos veces. La fase orgánica se separó y se concentró en rotovap hasta la sequedad, y se secó en forma adicional en un bombeador de alto vacío. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% NH_3 7N en Metanol. Caudal de Flujo: 30 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 20% Solvente B en 30 minutos. Las fracciones limpias se combinaron en un matraz y se concentró en rotovap. El residuo luego se disolvió en Metanol y se acidificó con HCl 4N en 1,4-dioxano (100 ul) para transformarlo en forma de sal de HCl antes de someterlo al ensayo biológico.

Rendimiento = 75 mg (49%), LCMS $[M+H^+]$ = 705,4.

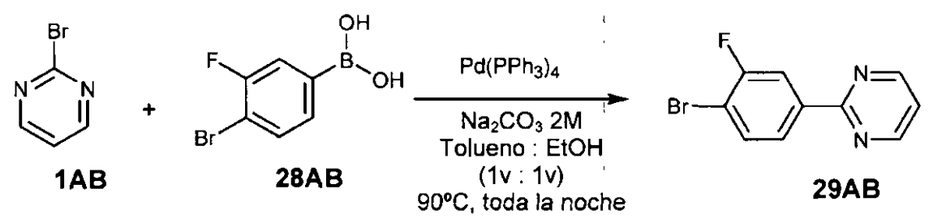
233

Ejemplo 619



33AB

Paso 1: Síntesis de 2—(4—Bromo—3—fluoro—fenil)—pirimidina (29AB)



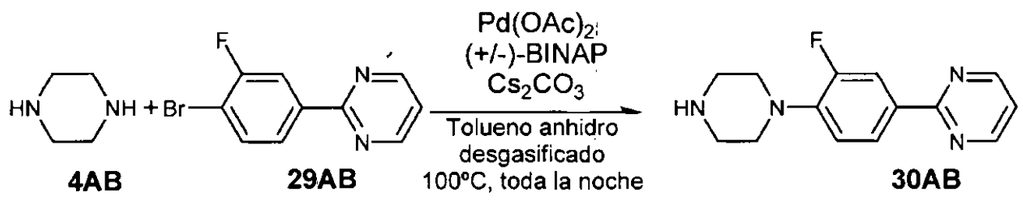
Ácido 4-bromo-3-fluorofenil borónico **(28AB)** (1.0g, 4,57 mmol, 1 equiv), 2-bromopirimidina **(1AB)** (2.18 g, 13,7 mmol, 3 equiv), y carbonato de sodio 2M (12 ml) se agregaron en un recipiente de presión (150 ml) y se agregó una mezcla (1v : 1v) de tolueno y etanol (25 ml : 25 ml). La mezcla luego se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante aproximadamente 10 minutos. Se agregó a la mezcla tetrakistrifenilfosfin paladio (0) (266 mg, 0,23 mmol, 0,05 equiv). El recipiente de reacción se tapó herméticamente, se colocó en un baño de aceite a 90°C, y se agitó hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el contenido se filtró en un matraz y la mezcla de solventes se evaporó en el rotovap. El residuo se absorbió luego en una mezcla uno a uno de tolueno y acetato de etilo y se lavó con (3v : 1v) mezcla de salmuera : agua DI dos veces. La fase orgánica se separó y se combinó y se secó sobre sulfato de magnesio. El

producto en bruto luego se filtró en un matraz y el solvente se eliminó en rotovap. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Hexanos; Solvente B: Acetato de etilo. Caudal de Flujo: 65 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 50% Solvente B en 60 minutos.

Rendimiento = 1,08 g (94%)

Paso 2: Síntesis de 2—(3—Fluoro—4—piperazin—1—il—fenil)—pirimidina (30AB)



4AB **29AB** **30AB**

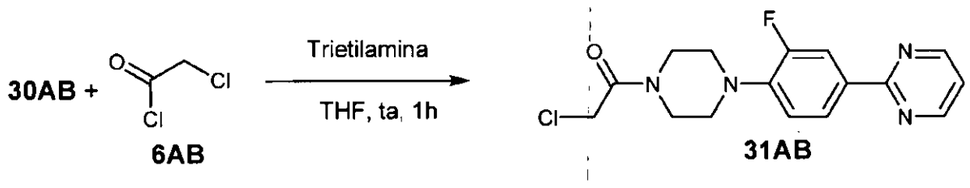
2-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-pirimidina **(29AB)** (874 mg, 3,45 mmol, 1 equiv), piperazina (1,19 g, 13,8 mmol, 4 equiv), carbonato de cesio (9,0 g, 27,6 mmol, 8 equiv), (+/-) BINAP racémico (215 mg, 0,345 mmol, 0,1 equiv), y acetato de paladio (II) (38,8 mg, 0,173 mmol, 0,05 equiv) se pesaron todos en un recipiente de presión secado con llama y el recipiente se selló con un tabique de goma y la mezcla de todos los sólidos se mantuvo con vacío durante 2 horas. Se agregó tolueno anhidro desgasificado (30 ml) al recipiente de reacción usando una cánula. El tabique de goma se reemplazó con una tapa de Teflón y el recipiente se selló herméticamente y se colocó en un baño de aceite a 100°C para agitar el contenido hasta la mañana siguiente.

235

El recipiente de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el contenido se transfirió en un matraz. Se agregó algo de agua para solubilizar el exceso de base inorgánica junto con algo de acetato de etilo. La fase orgánica luego se lavó con agua y salmuera dos veces, y se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto luego se filtró en un matraz y el solvente se eliminó en rotovap. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% NH_3 7N en Metanol. Caudal de Flujo: 40 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 30% Solvente B en 52 minutos y se dejó a 30% Solvente B durante 10 minutos.

Rendimiento = 675 mg (76%)

Paso 3: Síntesis de 2—Cloro—1—[4—(2—fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etanona (31AB)

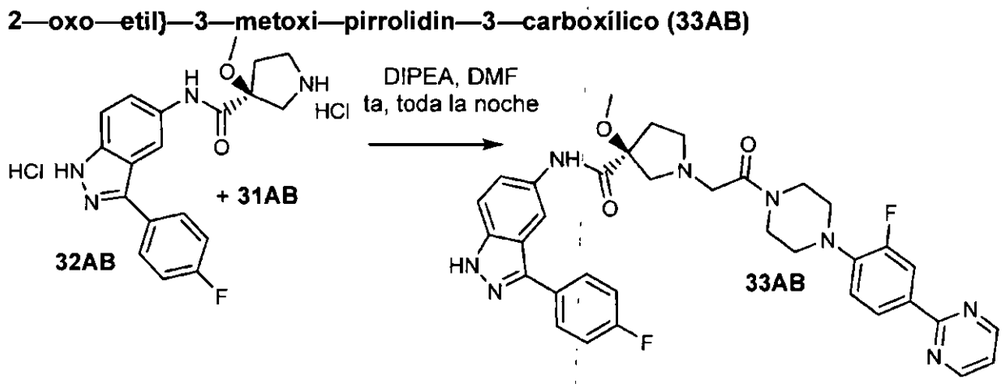


Se disolvió 2-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-pirimidina **(29AB)** (675 mg, 2.61 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), y se agregó trietilamina (1.32 mg, 1,82 ml, 13,05 mmol, 5 equiv), seguido de la lenta incorporación de una solución de cloruro de cloroacetilo (591 mg, 417 µl, 5,23 mmol, 2 equiv) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó luego durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente.

Luego de finalizar de la reacción, el solvente se eliminó en rotovap y el residuo se absorbió en diclorometano y se lavó con una mezcla (1v : 1v) de salmuera y agua en un embudo de decantación. La fase orgánica se separó, se concentró y se secó en un bombeador. El residuo en bruto se absorbió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% 7N NH_3 en Metanol. Caudal de Flujo: 40 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 30% Solvente B en 52 minutos y se dejó a 30% Solvente B durante 10 minutos.

Rendimiento = 821 mg (94%)

Paso 4: Síntesis de [3—(4—fluoro—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida d l ácido 1—{2—[4—(2—Fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—2—oxo—etil}—3—metoxi—pirrolidin—3—carboxílico (33AB)



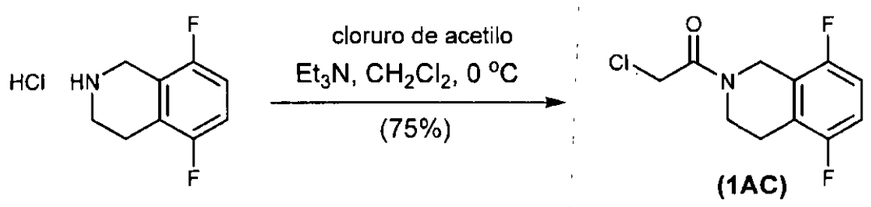
[3—(4—fluoro—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida del ácido 3—Metoxi—pirrolidin—3—carboxílico 2, sal de HCl **(32AB)** (30 mg, 0,07 mmol, 1 equiv) y 2—Cloro—1—[4—(2—fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etanona **(31AB)** (28 mg, 0,08 mmol, 1,2 equiv) se pesaron en un matraz y a esto se agregó N,N-dimetilformamida (3 ml) y diisopropiletilamina (54,3 mg, 73 µl, 0,42 mmol, 6 equiv). El contenido de la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción en bruto se diluyó con suficiente cantidad de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una mezcla (1v : 1v) de salmuera y agua dos veces. La fase orgánica se separó y se concentró en rotovap hasta la sequedad, y se secó en forma adicional en un bombeador de alto vacío. El residuo se absorbió en tan poca cantidad de diclorometano como sea posible y se purificó por cromatografía en columna usando sistema de purificación Analogix con las siguientes condiciones: Solvente A: Diclorometano; Solvente B: 40% 7N NH_3 en Metanol. Caudal de Flujo: 30 ml/min. Gradiente: 0% Solvente B a 15% Solvente B en 30 minutos. Las fracciones limpias se combinaron en un matraz y se concentró en rotovap. El residuo luego se disolvió en Metanol y se acidificó con HCl 4N en 1,4-dioxano (100 ul) para transformarlo en forma de sal de HCl antes de someterlo al ensayo biológico.

Rendimiento = 41 mg (90%), LCMS $[M+H^+]$ = 653,4.

Preparación 47

Preparación de 2—Cloro—1—(5,8—dicloro—3,4—dihidro—1*H*—isoquinolin—2—il)—etanona



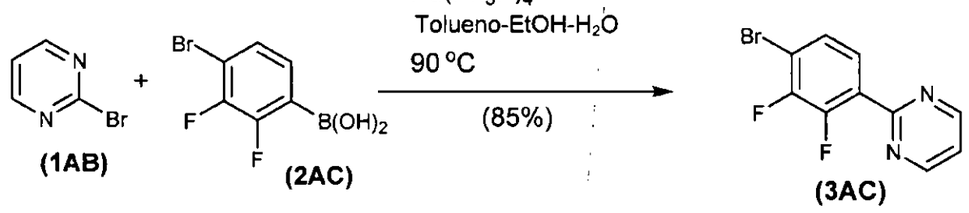
(1AC)

A una suspensión agitada de 5, clorhidrato de 8—di—fluoro—1,2,3,4—tetrahidroisoquinolina (0. 69g, 3,36 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se agregaron diisopropiletilamina (1,40 ml, 8,05 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (0,32 ml, 4,03 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. Luego de desactivarse con solución saturada de carbonato de sodio, se agregaron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa

separada se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y los solventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [Hexanos – Acetato de etilo, 4:1 (v/v)] dio el cloruro **1AC** (619 mg, 75%) como un aceite incoloro.

Preparación 48

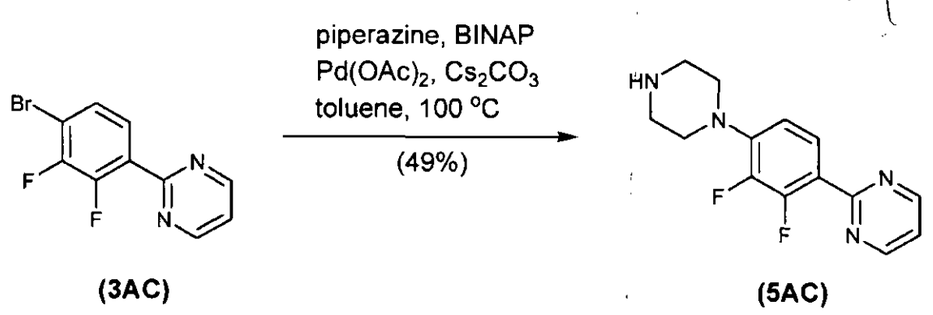
PASO 1: Preparación de 2—(4—Bromo—2.3—difluoro—fenil)—pirimidina



Una mezcla de 2-bromopirimidina (2,0 g, 12.7 mmol) , ácido 4-bromo-2.3-difluorobencenoborónico (1.0g, 4,22 mmol), carbonato de potasio (2.93 g, 21.1 mmol) en una mezcla de tolueno (30 ml) /etanol (30 ml) /agua (15 ml) se purgaron con nitrógeno durante 15 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (488 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C en un tubo sellado hasta la mañana siguiente. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtró y los solventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [Hexanos – Acetato de etilo, 2:1 (v/v)] dio el bromuro **3AC** (0,97 g, 85%) como un sólido blanco.

Paso 2: Preparación de 2—(2,3—Difluoro—4—piperazin—1—il—fenil)—pirimidina

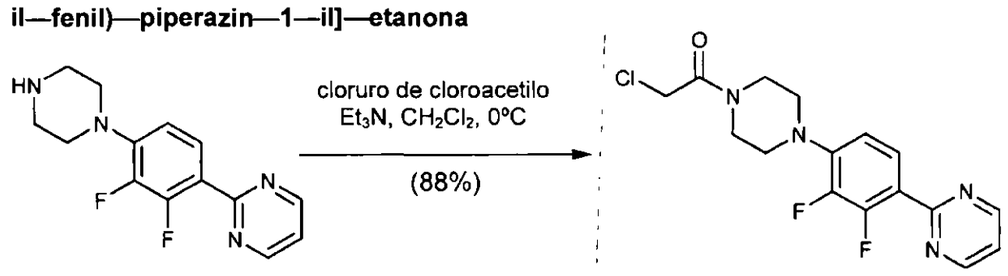
piperazina, BINAP
$Pd(OAc)_2$, Cs_2CO_3
Tolueno, 100°C



(3AC) **(5AC)**

A mezcla del bromuro **3AC** (300 mg, 1.11 mmol), piperazina (286 mg, 3,32 mmol), BINAP (69 mg, 0,11 mmol), carbonato de cesio (721 mg, 2.21 mmol) en tolueno (10 ml) se purgaron con nitrógeno durante 15 min. Se agregó acetato de paladio (II) (13 mg, 0,055 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C en un tubo sellado hasta la mañana siguiente. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtró y los solventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [Metanol – Acetato de etilo, 1:1 (v/v)] dio la piperazina **5AC** (150 mg, 49%) como un sólido blanco.

Paso 3: Preparación de 2—Cloro—1—[4—(2.3—Difluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etanona



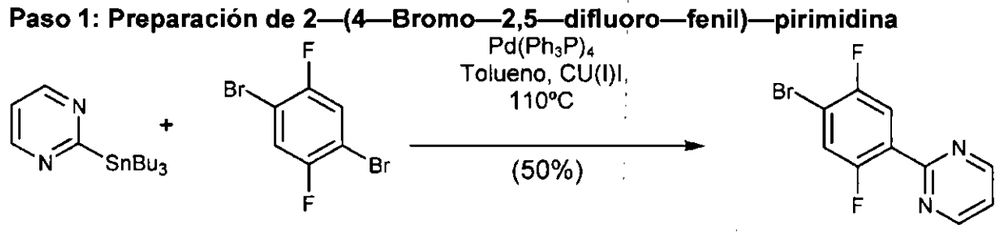
(5AC) **(7AC)**

A una solución agitada de piperazina **5AC** (150 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se agregaron trietilamina (0,076 ml, 0,54 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (0,043 ml, 0,54 mmol). La mezcla

se agitó a 0ºC durante 2 hr. Luego de desactivarse con solución saturada de carbonato de sodio, se agregaron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa separada se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y los solventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [Hexanos – Acetato de etilo, 1:1 (v/v)] dio el cloruro **7AC** (169 mg, 88%) como un sólido blanco.

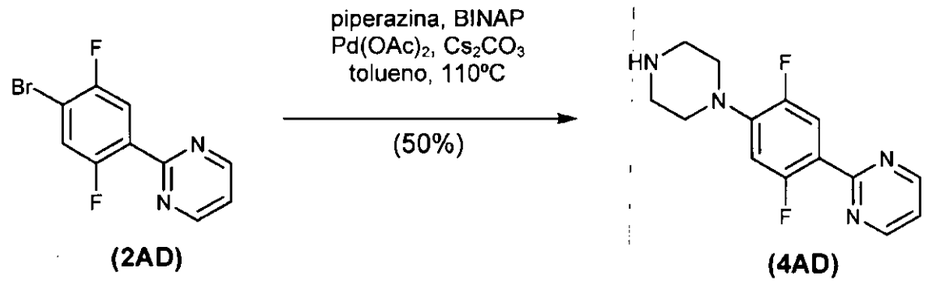
Preparación 49

Paso 1: Preparación de 2—(4—Bromo—2,5—difluoro—fenil)—pirimidina



A mezcla de 1, 4-dibromobenceno (4,4 g, 16,3 mmol), 2-(tributilestanil)pirimidina (3,0 g, 8,13 mmol), yoduro de cobre (I) (154 mg, 0,81 mmol) en tolueno (50 ml) se purgaron con nitrógeno durante 15 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (939 mg, 0,81 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C en un tubo sellado durante 1 día. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtraron y los solventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [Hexanos – Acetato de etilo, 2:1 (v/v)] dio el bromuro **2AD** (1.09 g, 50%) como un sólido blanco.

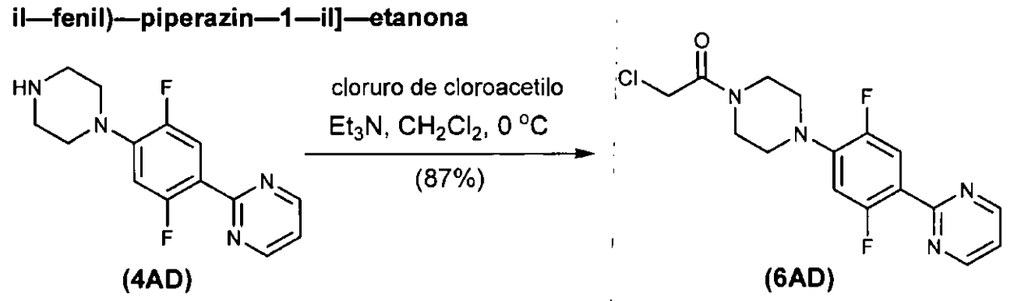
Paso 2: Preparación de 2—(2,5—Difluoro—4—piperazin—1—il—fenil)—pirimidina



(2AD) **(4AD)**

Una mezcla de bromuro **2AD** (850 mg, 3,14 mmol), piperazina (810 mg, 9,41 mmol), BINAP (196 mg, 0,31 mmol), carbonato de cesio (2.0 g, 6,27 mmol) en tolueno (30 ml) se purgaron con nitrógeno durante 15 min. Se agregó acetato de paladio (II) (35 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C en un tubo sellado hasta la mañana siguiente. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron. La fase orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtraron y los solventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [Metanol – Acetato de etilo, 1:1 (v/v)] dio la piperazina **4AD** (393 mg, 43%) como un sólido blanco.

Paso 3: Preparación de 2—Cloro—1—[4—(2,5—Difluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etanona



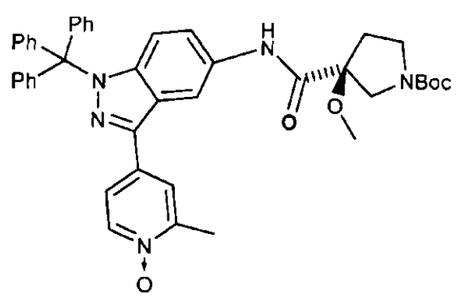
(4AD) **(6AD)**

A una solución agitada de piperazina **4AD** (255 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno, se agregaron trietilamina (0,13 ml, 0,92 mmol) seguido de cloruro de cloroacetilo (0,074 ml, 0,92 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hr. Luego de desactivarse con solución saturada de carbonato de sodio, se agregaron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa separada se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas

combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y los solventes se eliminaron al vacío. La purificación en columna [Hexanos – Acetato de etilo, 1:1 (v/v)] dio el cloruro **6AD** (283 mg, 87%) como un sólido blanco.

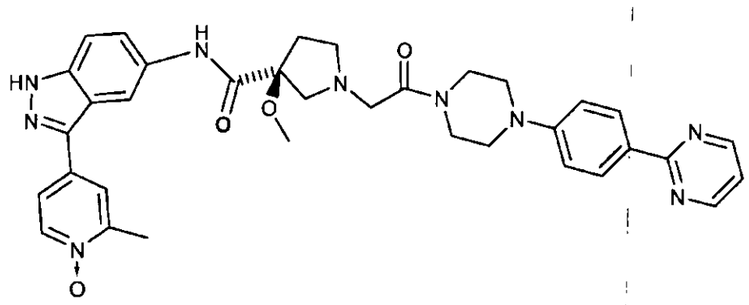
Ejemplo 620

PASO 1: Preparación de ter—butil éster del ácido 3—Metoxi—3—[3—(2—metil—1—oxi—piridin—4—il)—1—tritil—1H—indazol—5—ilcarbamoil]—pirrolidin—1—carboxílico



Ter—butil éster del ácido 3—metoxi—3—[3—(2—metil—piridin—4—il)—1—tritil—1H—indazol—5—ilcarbamoil]—pirrolidin—1—carboxílico (2.9 g, 4,2 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (80 ml) a temperatura ambiente seguido la incorporación de mCPBA (2.0 g, max. 77%). Luego de agitar durante 24 hrs, la solución de reacción se concentró hasta un pequeño volumen *al vacío* y se purificó usando columna de gel de sílice eluyendo con 2%, 5% y 10% metanol en CH_2Cl_2 para producir un sólido marrón (1,94 g).

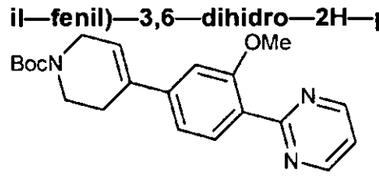
PASO 2: Preparación de [3—(2—metil—1—oxi—piridin—4—il)—1H—indazol—5—il]—amida del ácido 3—Metoxi—1—{2—oxo—2—[4—(4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etil}—pirrolidin—3—carboxílico



Se disolvieron ter—butil éster del ácido 3—Metoxi—3—[3—(2—metil—1—oxi—piridin—4—il)—1—tritil—1H—indazol—5—ilcarbamoil]—pirrolidin—1—carboxílico (170 mg) y trietilsilano (0,1 ml) en CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente seguido la incorporación de TFA (1 ml). Luego de 2 hrs, la mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad *al vacío*. A esto, se agregaron DMF (5 ml), trietil amina (0,1 ml) y 2—cloro—1—[4—(4—pirimidin—2—il—fenil)—piperazin—1—il]—etanona (170 mg). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 16 hrs. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad. El producto en bruto resultante se purificó a través de HPLC de fase inversa (ACN/H2O/0,1% HCOOH) para producir un sólido amarillo (70,0 mg). LCMS (M+1) 648,4 (rt 2.12)

Preparación 50

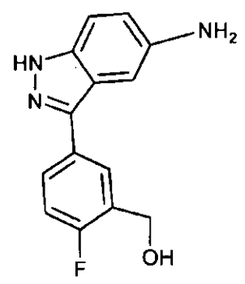
Preparación de ter—butil éster del ácido 4—(3—Metoxi—4—pirimidin—2—il—fenil)—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico



Se preparó ter-butil éster del ácido 4-(3-Metoxi-4-pirimidin-2-il-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico usando esencialmente el mismo esquema para la Preparación 38 comenzando con 1—bromo—4—yodo—2—metoxi—benceno.

Preparación 51

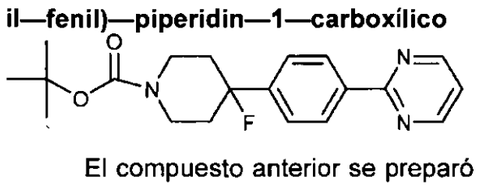
Preparación de [5—(5—Amino—1H—indazol—3—il)—2—fluoro—f nil]—metanol



Se preparó [5—(5—Amino—1H—indazol—3—il)—2—fluoro—fenil]—metanol usando esencialmente el mismo esquema para preparar 10H (ver Preparación 17 Paso 3). El ácido borónico para el primer paso fue ácido 4-fluoro-3-hidroxilmetilfenilborónico.

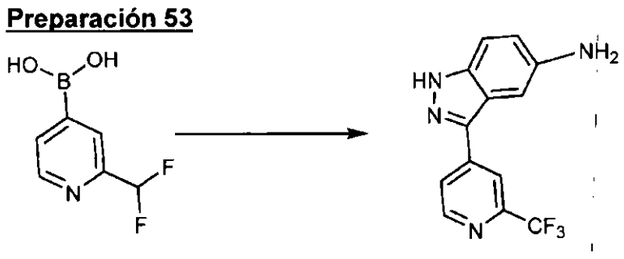
Preparación 52

Preparación de ter—butil éster del ácido 4—Fluoro—4—(4—pirimidin—2—il—fenil)—piperidin—1—carboxílico



El compuesto anterior se preparó usando un procedimiento similar al de la Preparación 54 Paso 4 por el uso de ter-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico en lugar de **3AE**.

Preparación 53

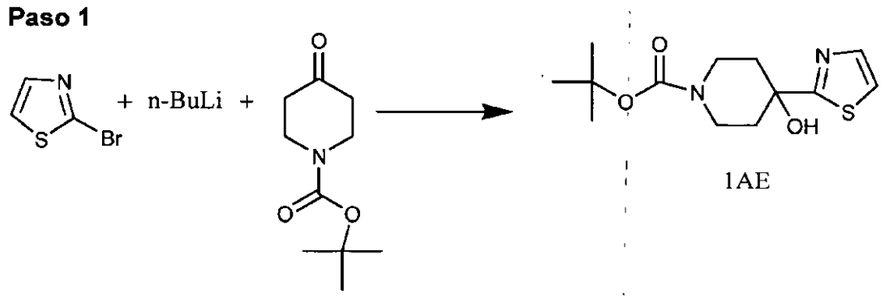


3—(2—Trifluorometil—piridin—4—il)—1H—indazol—5—ilamina se preparó por un procedimiento similar al de la Preparación 25 por la sustitución de

CF_3CO_2Et con CF_2CO_2Et en la Preparación 25 (Chem. Het. Cpds, 1997, p995) y utilizando el procedimiento similar al del Ejemplo 98 Pasos 2 y 3.

Preparación 54

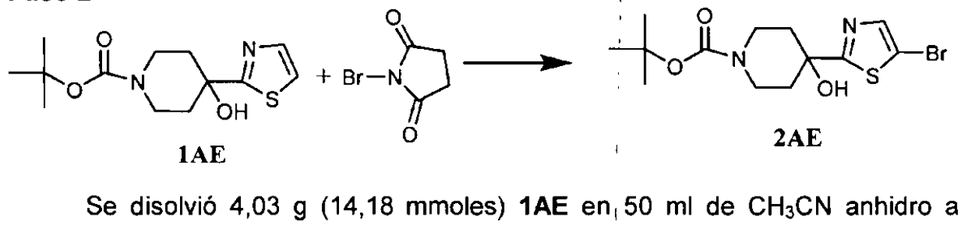
Paso 1



1AE

El Compuesto 1AE se preparó siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 132.

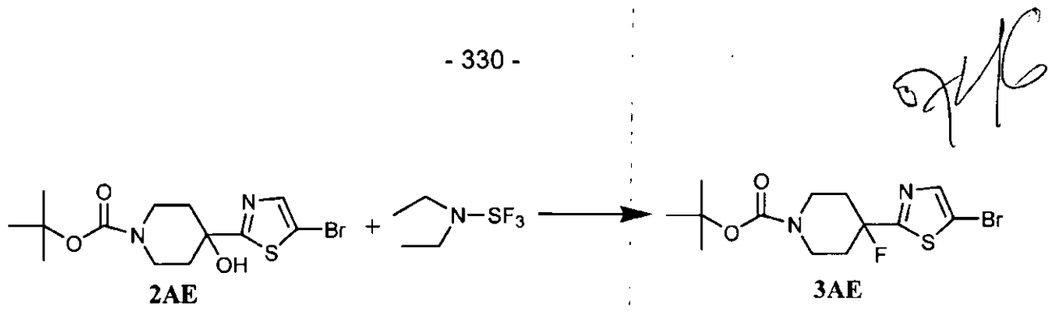
Paso 2



1AE **2AE**

Se disolvió 4,03 g (14,18 mmoles) **1AE** en 50 ml de CH_3CN anhidro a temperatura ambiente bajo N2 anhidro gaseoso. A esto se agregó 2,524 g (14,18 mmoles) de N-Bromosuccinimida a temperatura ambiente y mezcla se calentó a 40-50°C bajo N2 anhidro gaseoso durante 3 hrs.. La mezcla se evaporó hasta la sequedad. El residuo se repartió entre 100 ml de EtOAc y 100 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta la sequedad. La goma marrón resultante se purificó sobre gel de sílice (Hexano-30% EtOAc/ Hexano) dio 1,3 g (25%) de sólido amarillo.

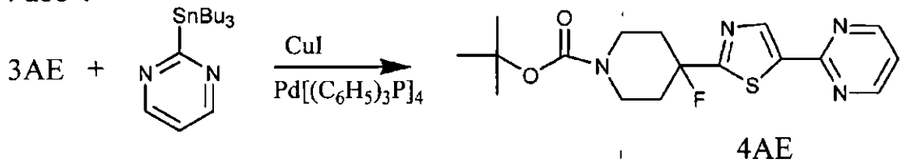
Paso 3



2AE 3AE

Se disolvió 2,38 g (6,55 mmoles) de 3 en 30 ml Diclorometano anhidro a temperatura ambiente bajo N2 anhidro gaseoso. La mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y 2,112g (13,1 mmoles) de DAST se agregó gota a gota a 0°C bajo N_2 anhidro. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hr. La mezcla de reacción se alcalinizó cuidadosamente (evolución de CO_2 gaseoso) con solución saturada de $NaHCO_3$ a 0°C. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se agitó bien. La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa se extrajo con 2X50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron hasta la sequedad, dio 2,368 (99%) de sólido blancuzco de bajo punto de fusión.

Paso 4

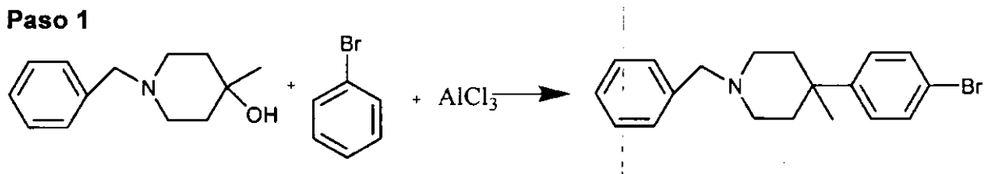


4AE

Se disolvió 1,7g (4,65 mmoles) de **4AE** en 15 ml DMF anhidra a temperatura ambiente bajo N2 anhidro gaseoso. A esta mezcla se agregaron CuI 0,93g (4,88 mmoles), Tetrakis(trifenilfosfin) paladio 0,537g (0,465 mmoles) y 2-Tributilestanilpirimidina 1,762g (5,2 mmoles) y la mezcla se agitó a 60°C bajo N2 anhidro gaseoso durante 24 hrs. La mezcla se concentró hasta un pequeño volumen, se diluyó con 50 ml EtOAc y se filtró a través de un taco de celite. El filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. La evaporación del Solvente dio una goma marrón oscuro que se purificó sobre gel de sílice (Hexano-25% EtOAc/ Hexano) dio 0,300g (17%) de sólido marrón.

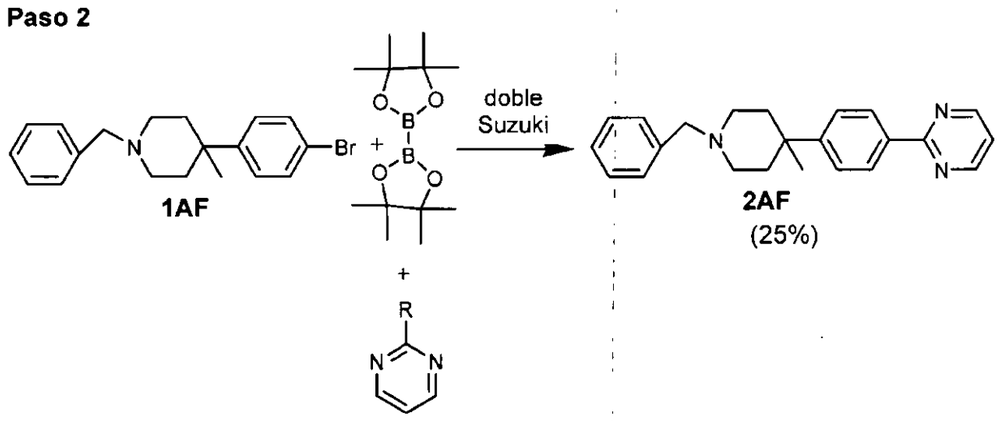
Preparación 55

Paso 1



Se disolvió 1-bencil-4-hidroxi-4-metil piperidina (4,927g, 24mmoles) en Bromobenceno(12ml, 114mmoles) a temperatura ambiente bajo N2 anhidro gaseoso. Se agregó $AlCl_3$ (4,81g, 36 mmoles) como sólido a la mezcla anterior a temperatura ambiente bajo N2 anhidro gaseoso. Hubo una leve reacción exotérmica. La solución marrón oscuro resultante se calentó a 100°C durante el fin de semana. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta que el pH fue 7. La mezcla se extrajo con 3X100 ml EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta la sequedad. La goma marrón oscuro resultante se purificó sobre sílice y se eluyó con (Hexano-25%EtOAc/Hexano), dio 4,43g (53%) como aceite espeso claro violeta.

Paso 2



1AF

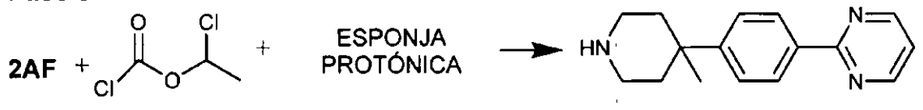
2AF
(25%)

A una solución de 4,43 g (12,87 mmoles) de **1AF** en 100 ml de DMSO anhidro se agregaron 4,903 g (19,31 mmoles) de Bis(pinacolato)diboro, 3,784 g (38,61 mmoles) de Acetato de potasio y 1.051 g (1.287 mmoles) de $Pd(dppf)Cl_2$ a temperatura ambiente bajo N2 anhidro gaseoso. Los contenidos se desgasificaron

246

un par de veces con N_2 gas y se agitó a 100°C durante 2 hrs. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agregó 50 ml de agua seguido de 2,455 g (15,44 mmoles) de 2-Bromopirimidina, 8,894 g (64,35 mmoles) de Carbonato de potasio y 1,49 g (1.29 mmoles) de Tetrakis(trifenilfosfin)paladio. Los contenidos se desgasificaron un par de veces con N2 gas y se agitó a 100ºC durante 2 hrs. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se agregaron 100 ml de agua y 100 ml de EtOAc a la mezcla de reacción y se filtró a través de un taco de celite y se lavó con EtOAc. Los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAC. Las fases orgánicas se combinaron y se lavó con agua y se secaron sobre MgSO4. El Solvente se evaporó hasta la sequedad y la goma marrón oscuro se purificó sobre gel de sílice (Hexano-25% EtOAC/Hexano), dio 1,00 de sólido blancuzco.

Paso 3

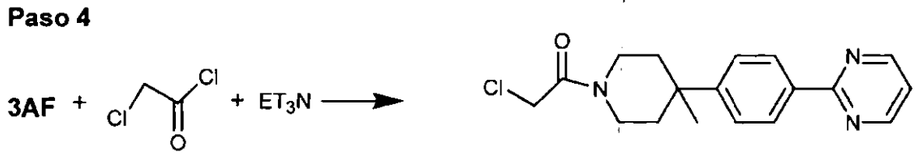


3AF

Se agregó 1,00 g (2,9 mmoles) de **2AF** 20 ml de diclorometano anhidro a temperatura ambiente bajo N2 anhidro gaseoso. A esta solución se agregó 0,178 g (0,83 mmoles) de Esponja Protónica a temperatura ambiente seguido de la incorporación gota a gota de 0,713g (4,99 mmoles) de cloroformiato de 2-cloroetilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N2 anhidro gaseoso durante 4 hrs. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y se secó con alto vacío durante 15 minutos. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de MeOH anhidro bajo N2 anhidro gaseoso y se agitó a reflujo bajo N2 anhidro gaseoso durante 4 hrs. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se

evaporó hasta la sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (CH_2Cl_2-25%MeOH/CH_2Cl_2) y dio 0,606g (82%) de sólido blanco.

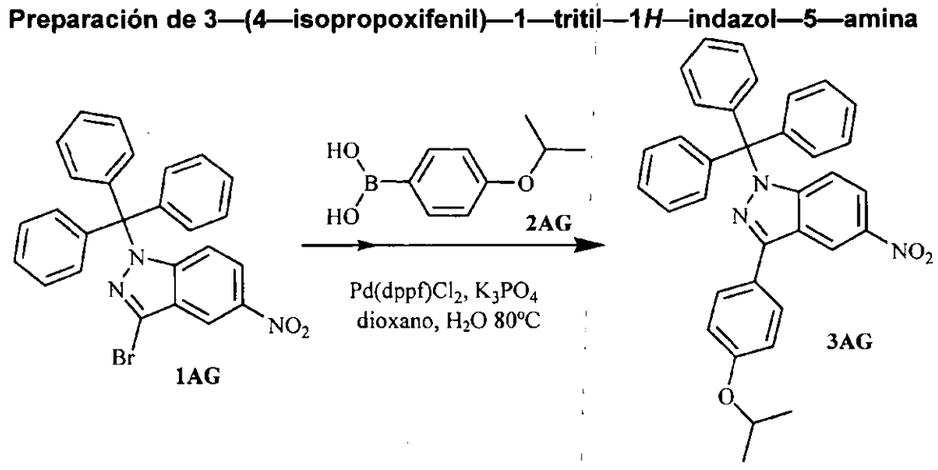
Paso 4



A una solución agitada de 0,60 g (2,37 mmoles) de **3AF** en 15 ml de diclorometano anhidro 1,20 g (11,85 mmoles) de Trietilamina se agregó a temperatura ambiente bajo N2 anhidro gaseoso. La mezcla se enfrió hasta 0°C en baño de agua y se agregó 0,321 g (2.84 mmoles) de cloruro de cloroacetilo gota a gota a 0°C bajo N2 anhidro gaseoso. La mezcla se agitó a 0°C durante media hora 25 ml de CH_2Cl_2 y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ se agregaron a 0°C. Los contenidos se transfirieron a un embudo de decantación y se agitó bien. La fase orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta la sequedad, dio un sólido marrón. Este sólido se usó sin purificación para la posterior reacción.

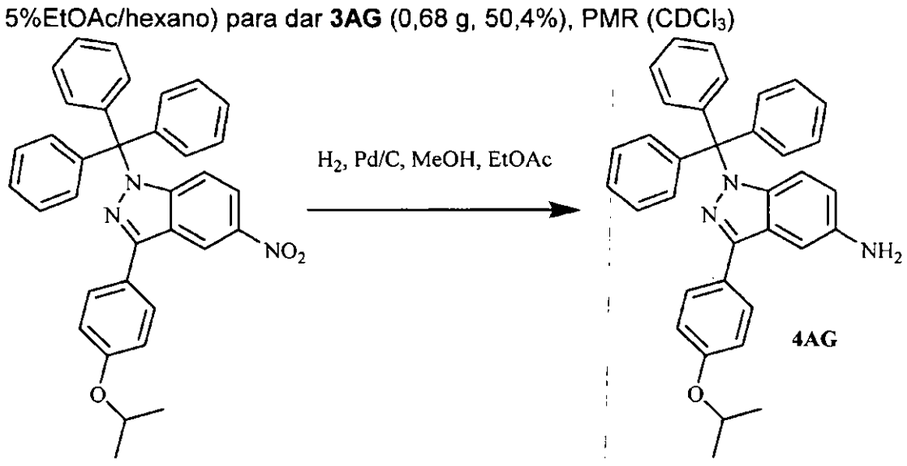
Preparación 56

Preparación de 3—(4—isopropoxifenil)—1—tritil—1*H*—indazol—5—amina



250

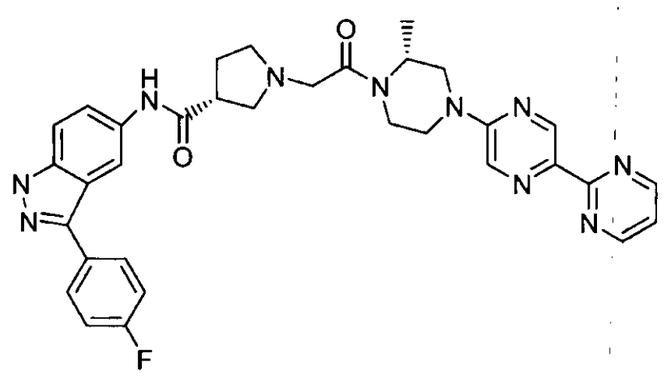
En un tubo sellado que contiene **1AG** (1,21 g, 2,50 mmol), **2AG** (0,67 g, 3,75 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,21g, 0,25 mmol) y K_3PO_4 (1,31 g, 6,25 mmol) se agregó dioxano (25 ml) y agua (12 ml) y se desgasificó bajo atmósfera de nitrógeno tres veces. Esta mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc, luego se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y rotovap hasta la sequedad. El producto en bruto se cromatografió (Biotage, 40 L, 5%EtOAc/hexano) para dar **3AG** (0,68 g, 50,4%), PMR ($CDCl_3$)



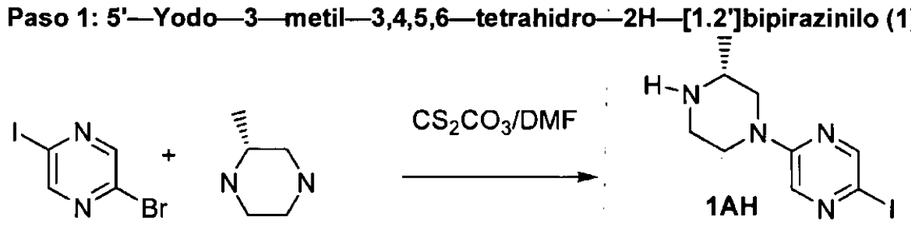
En un compuesto de RB **3AG** (0,6 g, 1.11 mmol) agitado en una mezcla de MeOH y EtOAc (10 ml cada uno) se agregó 0,2 g de Pd/C (10%, 50% agua). La mezcla de reacción se desgasificó bajo atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó hasta la mañana siguiente. La MS de la mezcla de reacción mostró (M+H) a 510. La mezcla de reacción se filtró (Celite) y rotovap hasta la sequedad para dar un producto en bruto **4AG**, usado como estaba para la siguiente reacción.

Ejemplo 621

[3—(4—fluoro—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida del ácido 1—[2—(3—Metil—5'—pirimidin—2—il—2.3,5,6—tetrahidro—[1.2']bipirazinil—4—il)—2—oxo—etil]—pirrolidin—3—carboxílico

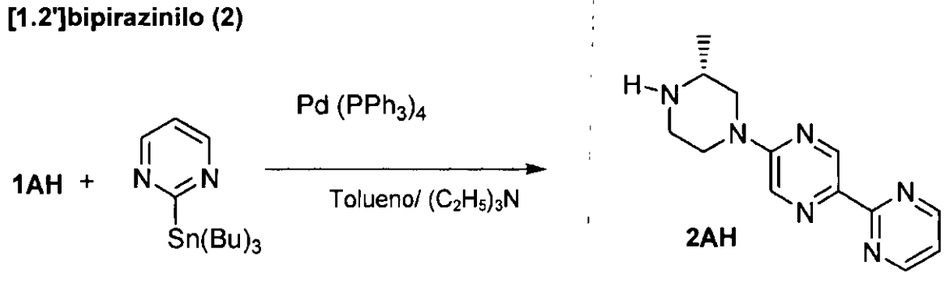


Paso 1: 5'—Yodo—3—metil—3,4,5,6—tetrahidro—2H—[1.2']bipirazinilo (1)



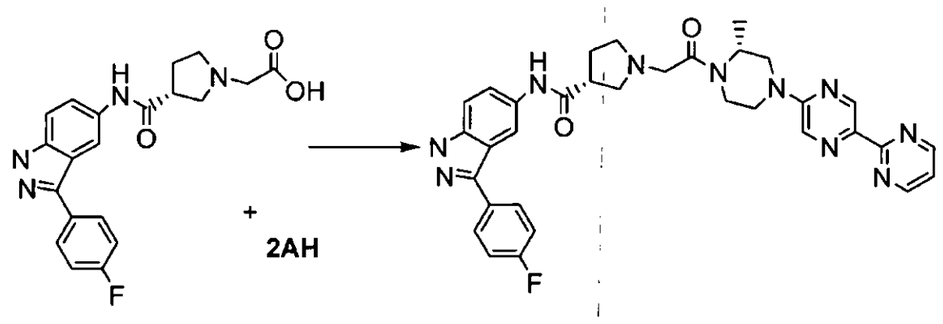
A mezcla de 2-bromo-5-yodopirazina (200 mg, 0,704 mmol), carbonato de cesio (400 mg, 1,23 mmol) y 2R metil piperazina (85 mg, 0,85 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 100°C hasta la mañana siguiente. La reacción se enfrió y el solvente se evaporó. Se agregó agua (100 ml) y el sólido insoluble se filtró, luego se disolvió en $MeCl_2$ (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el solvente se evaporó generando producto (205mg, 95%) Espec. de Masa (MH, 305)

Paso 2: 3—Metil—5'—pirimidin—2—il—3,4,5,6—tetrahidro—2H—[1.2']bipirazinilo (2)



Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,025 mmol) a una mezcla de **5'—Y do—3—metil—3,4,5,6—tetrahidro—2H—[1.2']bipirazinilo (1AH)** (50 mg, 0,164 mmol), 2-tributil estanil pirimidina (0,2 ml), trietilamina (0,2 ml, 1,43 mmol) en tolueno (3 ml) a temperatura ambiente luego se agitó 100^{0}C durante 5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó sobre TLC prep eluyendo con 10% MeOH:$MeCl_2$:NH_4OH generando el producto (10 mg,24%) Espec. de Masa MH 256

Paso 3: [3—(4—fluoro—fenil)—1H—indazol—5—il]—amida ácido del 1—[2—(3—Metil—5'—pirimidin—2—il—2.3,5,6—tetrahidro—[1.2']bipirazinil—4—il)—2—oxo—etil]—pirrolidin—3—carboxílico

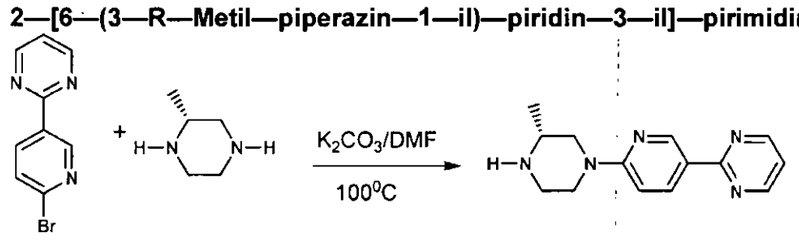


A mezcla del ácido (20 mg, 0,044mmol); **3—Metil—5'—pirimidin—2—il—3,4,5,6—tetrahidro—2H—[1.2']bipirazinilo (2AH)** (10 mg, 0,039 mmol) EDCI (10 mg, 0,052 mmol); HOBT (7 mg, 0,052 mmol) y NMM (0,1 ml) se agitó en DMF (3 ml) a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se separó. Los productos orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml) se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y el solvente se evaporó produciendo un residuo que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 10% MeOH; $MeCl_2$;NH_4OH generando el producto del título como sólido (10 mg,31%) Espec. de Masa (MH, 621)

253

Preparación 57

2—[6—(3—R—Metil—piperazin—1—il)—piridin—3—il]—pirimidina

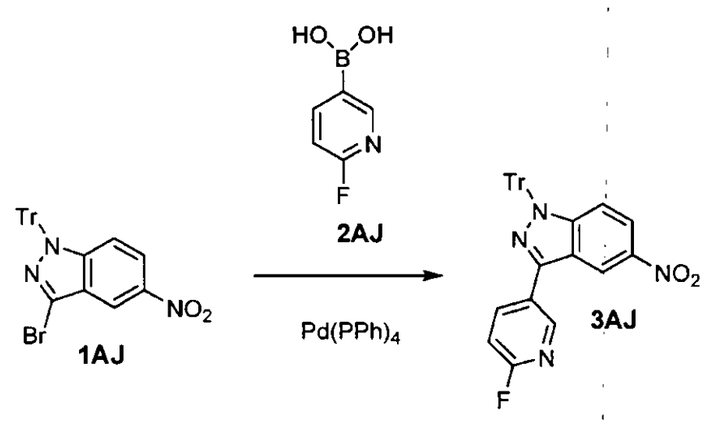


76

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 98 Paso 7, pero sustituyendo una cantidad equivalente de 2-R-Metil piperazina en lugar de piperazina, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (ESMS MH, 256) 95% de Rendimiento.

Preparación 58

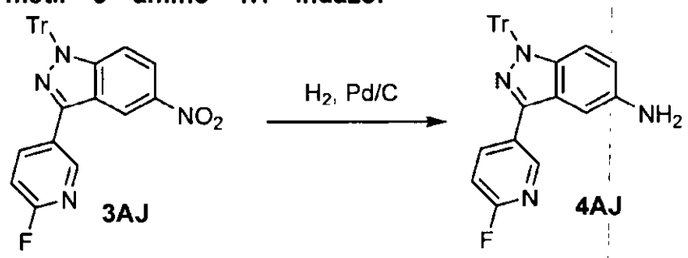
Paso 1: Preparación de 1—N—Tritil—3—(6—Fluoro—piridin—3—il)—1—metil—5—nitro—1H—indazol



A mezcla de compuesto **1AJ** (8 g, 16,53 mmol), el compuesto **2AJ** (2.33 g, 16,53 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,9 g, 1,653 mmol) y 1:1 dioxano/Na_2CO_3 (2M) (60 ml) se desgasificó durante 15 min. Luego se calentó a 120 °C durante hasta la mañana siguiente. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con DCM

(300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage para dar el producto deseado **3AJ** (6 g, 58%).

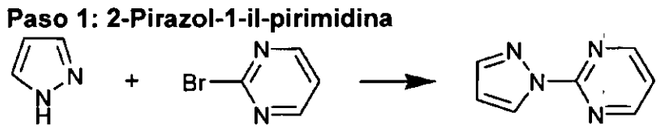
Paso 2: Preparación de 1—N—Tritil—3—(6—Fluoro—piridin—3—il)—1—metil—5—amino—1H—indazol



A mezcla de compuesto **3AJ** (6 g) y Pd/C (10%, 200 mg) en EtOAc (200 ml) se agitó durante hasta la mañana siguiente. Se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage para dar el producto deseado **4AJ** (5 g, 83%).

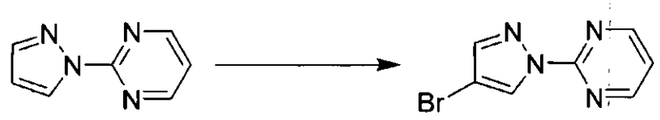
Preparación 59

Paso 1: 2-Pirazol-1-il-pirimidina



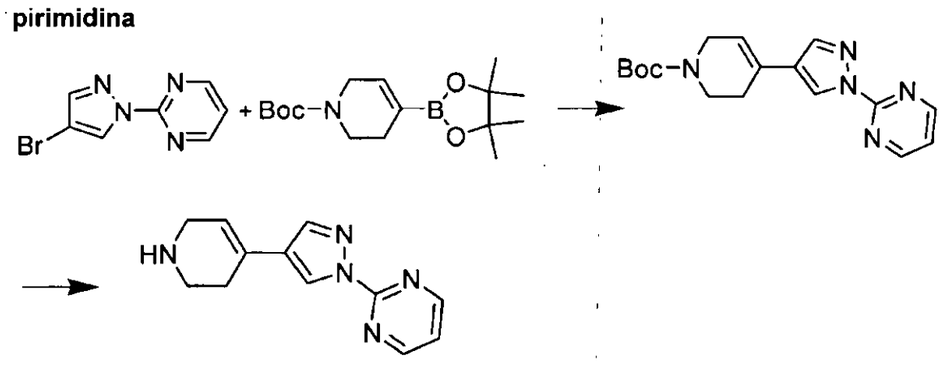
Una mezcla de reacción que contiene pirazol (2 g, 29 mmol), 2-bromopirimidina (3,8 g, 24 mmol), yoduro de cobre (I) (0,91 g, 4,8 mmol) y 1,10-fenantrolina (1,7 g, 9,6 mmol) en DMA se calentó a 140°C en un tubo sellado durante 6 horas. Luego de la reacción, se agregó acetato de etilo (30 ml), seguido de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces (20 ml) y la fase orgánica se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio. Luego de la concentración al vacío, el producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna (10% acetato de etilo en diclorometano) para dar 0,55 g de producto puro. 15% de Rendimiento. MS (ESMS, M+H 146).

Paso 2: 2—(4—Bromo—pirazol—1—il)—pirimidina



A una solución de 2-pirazol-1-il-pirimidina (0,55 g, 3,7 mmol) en ácido acético (5 ml) se agregó bromo (1.2 g, 7,5 mmol) en ácido acético (3 ml) gota a gota. Luego de la incorporación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el ácido acético, el producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna (2% metanol en diclorometano) para dar 0,7 g de producto puro en un 85% de Rendimiento. MS (ESMS, M+H 225).

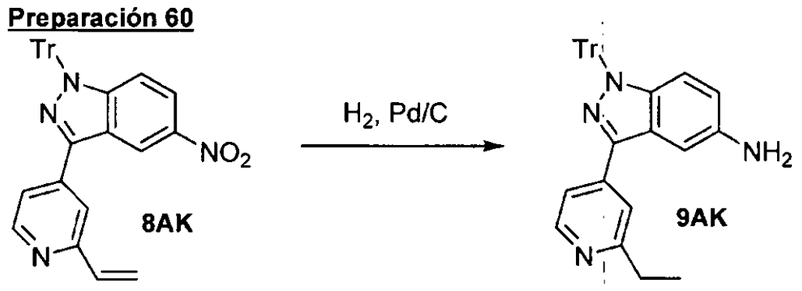
Paso 3: 2—[4—(1,2,3,6—Tetrahidro—piridin—4—il)—pirazol—1—il]—pirimidina



Una solución que contiene 2—(4—bromo—pirazol—1—il)—pirimidina (300 mg, 1.34 mmol), ter—butil éster del ácido 4—(4,4,5,5—tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico (280 mg, 1.34 mmol), $PdCl_2$(dppf) (95 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio (800 mg, 4 mmol) en dioxano se calentó a 80°C bajo argón hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el solvente, se agregó acetato de etilo y se filtró la mezcla, se lavó con agua. Luego de la concentración al vacío, se encontró que el producto era difícil de separar de la impureza y el producto en bruto se trató con 90% de TFA durante 20 min y TFA se eliminó al vacío. El producto en bruto luego se

purificó usando HPLC prep para dar el producto deseado como sal de TFA (120 mg, 0,37 mmol) en un 27% de rendimiento general. MS (ESMS, M+H 228)

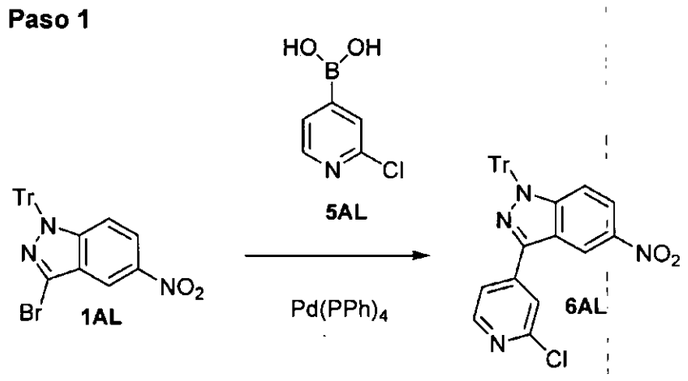
Preparación 60

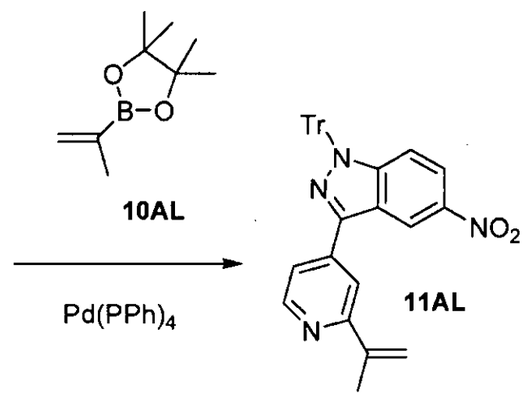


Una mezcla de compuesto **8AK** (5 g) y Pd/C (10%, 200 mg) en EtOAc (200 ml) se agitó durante hasta la mañana siguiente. Se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage para dar el producto deseado **9AK** (4,6 g, 92%).

Preparación 61

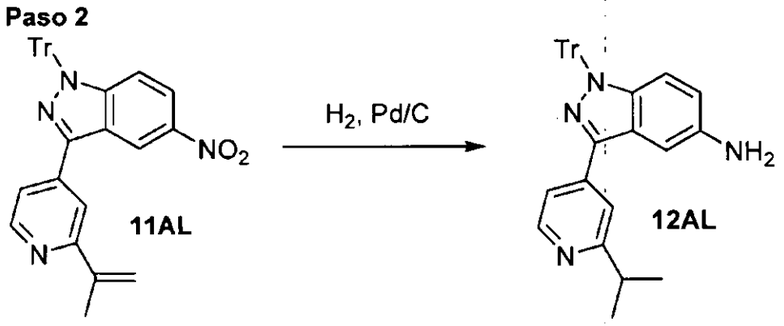
Paso 1





Una mezcla de compuesto **1AL** (10 g, 20,66 mmol), el compuesto **5AL** (3,23 g, 20,66 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,3 g, 2 mmol) y 1:1 dioxano/Na_2CO_3 (2M) (70 ml) se desgasificó durante 15 min. Luego se calentó a 120°C durante hasta la mañana siguiente. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregó compuesto **10AL** (3,47 g, 20,66 mmol), luego se calentó a 120°C durante hasta la mañana siguiente. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con DCM (400 ml). La fase orgánica se lavó con agua (250 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage para dar el producto deseado **11AL** (6 g, 50%).

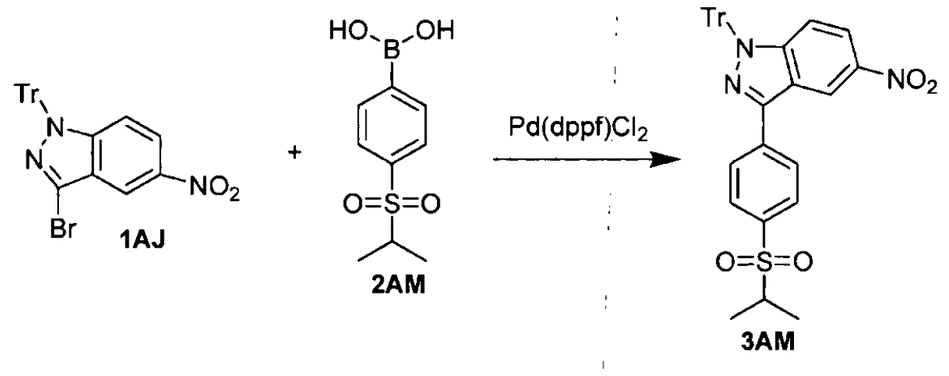
Paso 2



Una mezcla de compuesto **11AL** (6 g) y Pd/C (10%, 200 mg) en EtOAc (200 ml) se agitó durante hasta la mañana siguiente. Se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Biotage para dar el producto deseado **12AL** (5 g, 83%).

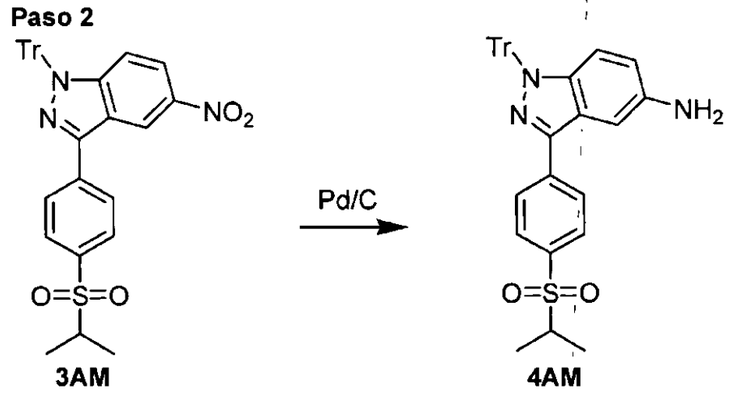
Preparación 62

Paso 1



Una mezcla de 3—bromo—5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol **1AJ** (0,43 g, 0,9 mmol), ácido 4—(propane—2—sulfonil)—fenil borónico **2AM** (0,3 g, 1,35 mmol), carbonato de potasio (0,38 g, 2,7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,07g, 0,09 mmol) y 4/1 /dioxano/agua (5 ml) se desgasificó durante 5 minutos. Luego se calentó a 80°C durante hasta la mañana siguiente. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1/2 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado **3AM** (0,4g, 76%).

Paso 2

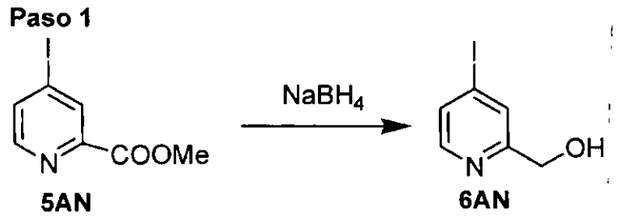


Una solución de 5—nitro—3—[4—(propan—2—sulfonil)—fenil]—1—tritil—1*H*—indazol **3AM** (0,4 g, 0,68 mmol) en EtOAc (18 ml) y MeOH (9 ml) se

desgasificó durante 5 minutos. A esta solución se agregó Pd/C al 10% (38 mg). Luego de agitar durante hasta la mañana siguiente a 40°C, se enfrió y se filtró en un taco de celite. El filtrado se concentró para dar el producto deseado **4AM** (0,36 g, 99%).

Preparación 63

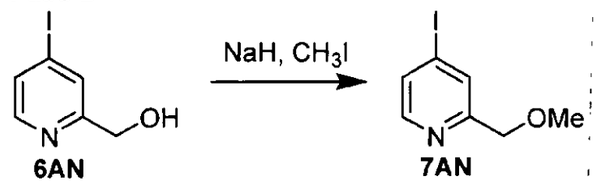
Paso 1



5AN **6AN**

A una solución de 4-yodopicolinato de metilo **5AN** (2.83g, 10,78mmol) en MeOH (30 ml) se agregó $NaBH_4$ (1,59 g, 43,12 mmol) en porciones a 0°C. Se dejó entibiar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Luego de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, se desactivó con 14 ml de NaOH 1N. La reacción se diluyó la mezcla con DCM (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 3/1 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado (4-yodo-piridin-2-il)-metanol **6AN** (2.27g, 90%).

Paso 2

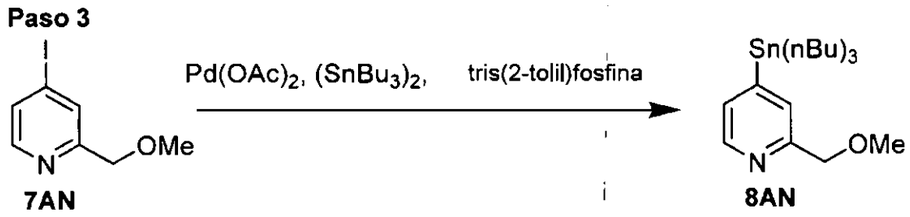


6AN **7AN**

Una solución de (4-yodo-piridin-2-il)-metanol **6AN** (0,51 g, 2,16 mmol) en THF (7,5ml) se agregó en NaH anhidro (0,17g, 4,32mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se enfrió hasta 0°C y se agregó CH_3I 0,16 ml, 2,59 mmol) gota a gota. Luego de 30 min. a 0°C, se entibió hasta la

temperatura ambiente y se agitó en forma adicional durante 2 hr. Luego se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 15ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1/2 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado 4-Yodo-2-metoximetil-piridina **7AN** (0,39, 72%).

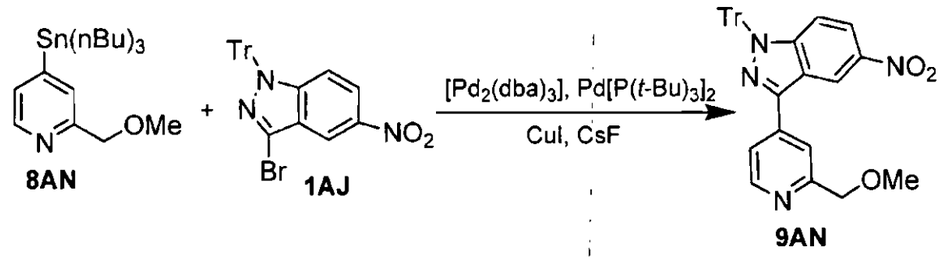
Paso 3



7AN **8AN**

A una mezcla de 4-yodo-2-metoximetil-piridina **7AN** (0,22 g, 0,89 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0,04 mmol) y tris (2-tolil)fosfina (72 mg, 0,23 mmol) en ACN (7 ml) se agregó TEA (0,27 ml, 1,78 mmol) y bis(tributilestaño) (0,53 ml, 1,07 mmol). Se desgasificó durante 5 minutos. Luego se calentó a 85**°C durante** 2hr. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (15 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un taco de celite y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1/2 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado 2-metoximetil-4-tributilestanil-piridina **8AN** (0,36g, 80%).

Paso 4

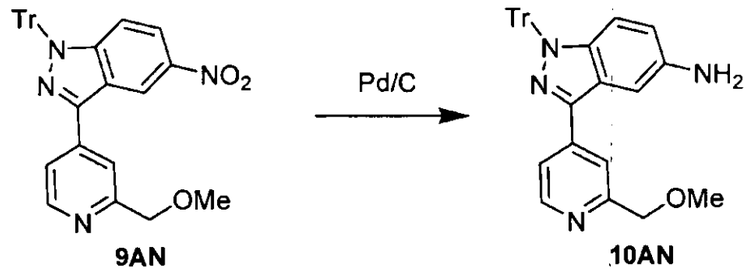


8AN **1AJ** **9AN**

A mezcla de 2—metoximetil—4—tributilestanil—piridina **8AN** (0,1 g, 0,24 mmol), 3—bromo—5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol **1AJ** (0,12g, 0,24 mmol), CsF (0,08g, 0,53 mmol), $[Pd_2(dba)_3]$ (5 mg, 0,005 mmol), $Pd[P(t\text{-}Bu)_3)_2$ y CuI (4 mg,

0,024 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 5 minutos. Luego se calentó a 120°C durante dos horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml). Luego se filtró sobre un taco de celite. El filtrado se lavó con agua (3 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$. Se filtró nuevamente sobre un taco de celite y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 2/1 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado 3—(2—metoximetil—piridin—4—il)—5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol **9AN** (0,095 g, 76%).

Paso 5

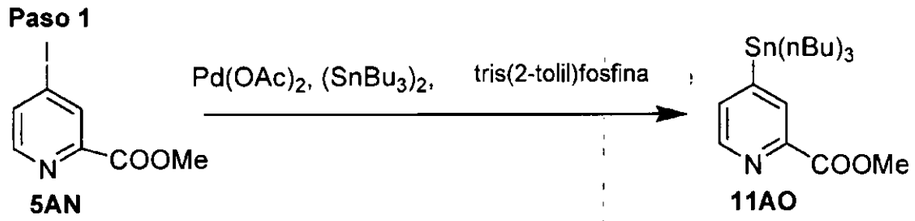


9AN **10AN**

Una solución de 3—(2—metoximetil—piridin—4—il)—5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol **9AN** (0,095 g 0,18 mmol) en EtOAc (5 ml) se desgasificó durante 5 minutos. A esta solución se agregó Pd/C al 10% (20 mg). Luego de agitar durante hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente, se enfrió y se filtró sobre un taco de celite. El filtrado se concentró para dar el producto deseado 3—(2—metoximetil—piridin—4—il)—1—tritil—1*H*—indazol—5—ilamina **10AN** (0,086g, 96%).

Preparación 64

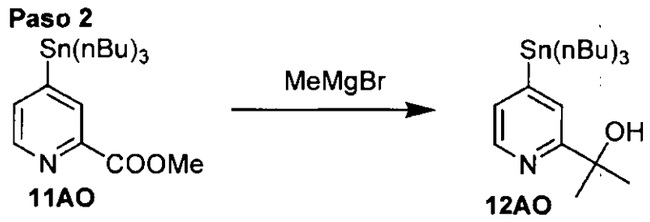
Paso 1



5AN **11AO**

A una mezcla de 4-yodopicolinato de metilo **5AN** (2,6g, 9,89 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,1 g, 0,45 mmol) y tris (2-tolil)fosfina (0,79 g, 2,58 mmol) en ACN (20 ml) se agregó TEA (2,8 ml, 19,89 mmol) y bis(tributilestaño) (6 ml, 11,93 mmol). Se desgasificó durante 5 minutos. Luego se calentó a 85**°C durante** 2hr. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró sobre un taco de celite y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1/2 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado metil éster del ácido 4-tributilestanil-piridin-2-carboxílico **11AO** (3,48g, 82%).

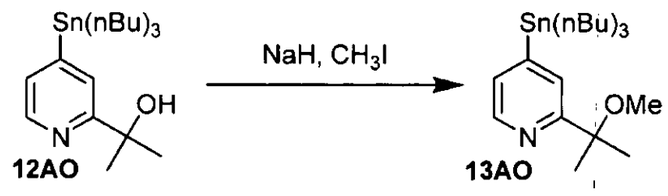
Paso 2



11AO **12AO**

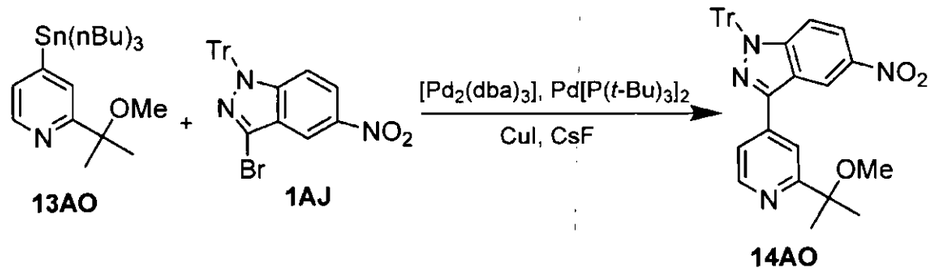
En una solución de metil éster del ácido 4-tributilestanil-piridin-2-carboxílico **11AO** (0,34g, 0,8 mmol) en THF (7 ml) a -78°C se agregó MeMgBr (1,15 ml, 1,6 mmol, 1,4M en tolueno/THF) gota a gota. Se agitó a -78^{0}C durante 30 mins. La mezcla de reacción se entibió hasta la temperatura ambiente. Luego de 1,5 hr, se enfrió nuevamente hasta 0°C y se desactivó con 5 ml de NH_4Cl saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 ml) y salmuera (3 ml) y se secaron sobre $MgSO_4$. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1/2 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado 2—(4—tributilestanil—piridin—2—il)—propan—2—ol **12AO** (012 g, 77%).

Paso 3



Una solución de 2—(4—tributilestanil—piridin—2—il)—propan—2—ol **12AO** (0,12g, 0,27 mmol) en THF (2 ml) se agregó en un NaH anhidro (0,02g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se enfrió hasta 0 ^{0}C y se agregó CH_3I (0,02 ml, 0,32 mmol) gota a gota. Luego de 30 min. a 0°C, la mezcla de reacción se entibió hasta la temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc (15 ml) luego de 2 hr y se lavó con agua (2 x 3 ml) y salmuera (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1/4 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado 2—(1—metoxi—1—metil—etil)—4—tributilestanil—piridina **13AO** (0,1g, 88%).

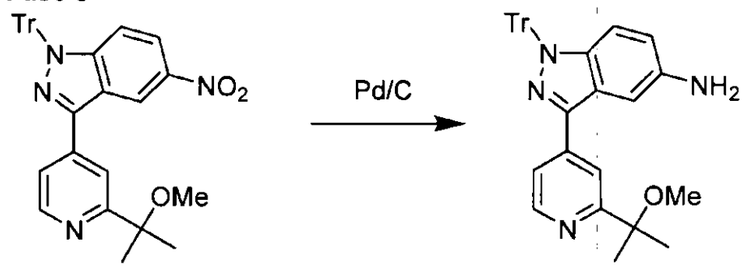
Paso 4



2—(1—metoxi—1—metil—etil)—4—tributilestanil—piridina **13AO** (0,1 g, 0,24 mmol), 3—bromo—5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol **1AJ** (0,12 g, 0,24 mmol), CsF (0,08g, 0,53 mmol), $[Pd_2(dba)_3]$ (5 mg, 0,005 mmol), $Pd[P(t\text{-}Bu)_3)_2$ y CuI (4 mg, 0,024 mmol) en DMF (2 ml) se desgasificó durante 5 minutos. Luego se calentó a 120°C durante dos horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (10 ml). Luego se filtró sobre un taco de celite. El filtrado se lavó con agua (3 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$. Se filtró nuevamente sobre un taco de celite y se concentró. El residuo se purificó sobre

gel de sílice eluyendo con 1/3 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado 3—[2—(1—metoxi—1—metil—etil)—piridin—4—il]—5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol **14AO** (0,05 g, 39%).

Paso 5

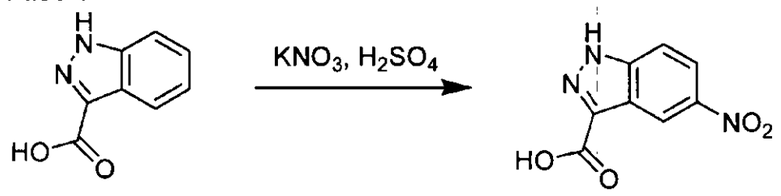


14AO **15AO**

Una solución de 33—[2—(1—metoxi—1—metil—etil)—piridin—4—il]—5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol **14AO** (0,05 g, 0,09 mmol) en EtOAc (5 ml) se desgasificó durante 5 minutos. A esta solución se agregó Pd/C al 10% (10 mg). Luego de agitar durante hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente, se enfrió y se filtró sobre un taco de celite. El filtrado se concentró para dar el producto deseado 3—[2—(1—metoxi—1—metil—etil)—piridin—4—il]—1—tritil—1*H*—indazol—5—ilamina **15AO** (0,046g, 97%).

Procedimiento 65

Paso 1

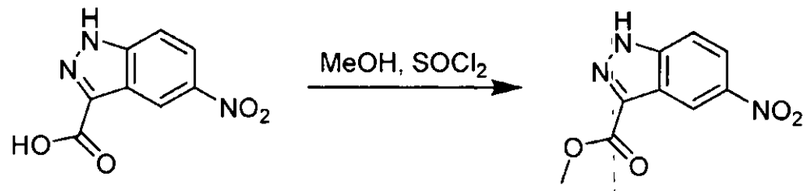


16AP **17AP**

A una suspensión de ácido indazol—3—carboxílico **16AP** (10,5 g, 64,8 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (125 ml) a 0°C se agregó KNO_3 (64,8 mmol, 6,55 g). La mezcla de reacción se entibió hasta la temperatura ambiente. Luego de agitar durante 4hr a temperatura ambiente, se vertió en 525 ml de hielo/agua.

El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el ácido 5—nitro—1*H*—indazol—3—carboxílico deseado **17AP** (10,74g, 80%).

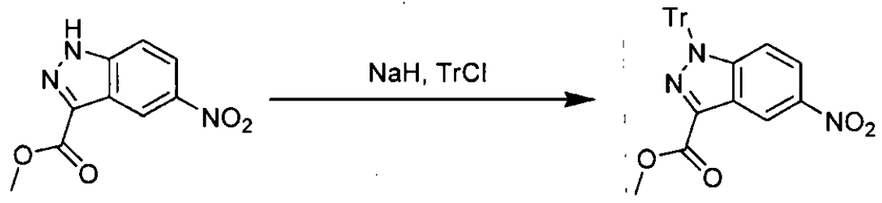
Paso 2



17AP **18AP**

A una suspensión de ácido 5—nitro—1*H*—indazol—3—carboxílico **17AP** (10,74g, 51,88 mmol) en MeOH (145 ml) a 0°C se agregó $SOCl_2$ (35 ml) gota a gota. Luego de agitar durante 10 min a 0°C, la mezcla de reacción se reflujó hasta la mañana siguiente. Evolucionó HCl gaseoso (El condensador se equipó con globo vacío para atrapar el HCl). Luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se recolectó el sólido por filtración y se lavó con MeOH para dar el metil éster del ácido 5—nitro—1*H*—indazol—3—carboxílico deseado **18AP** (7g, 61%).

Paso 3

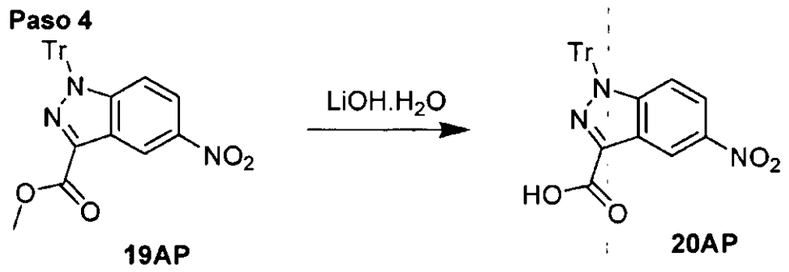


18AP **19AP**

La suspensión de metil éster del ácido 5—nitro—1*H*—indazol—3—carboxílico **18AP** (7g, 31,67 mmol) en THF (130 ml) y DCM (15 ml) se agregó a NaH (60% en aceite mineral, 1,61g, 41,17 mmol) a 0°C. Evolucionó H_2 gaseoso. Se agregó clorotrifenil metano (8,83g, 31,67 mmol) luego de agitar durante 20 min a 0°C. La mezcla de reacción se sometió a calor a 60°C durante hasta la mañana siguiente. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El sólido se re-disolvió en DCM y se filtró. El filtrado se

concentró bajo presión reducida para dar el metil éster del ácido 5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—carboxílico deseado **19AP** (12.95 g, 88%).

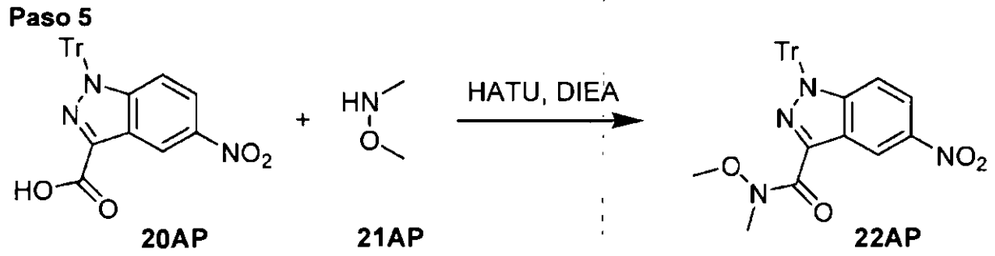
Paso 4



19AP **20AP**

A una solución de metil éster del ácido 5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—carboxílico **19AP** (12,95 g, 27,96 mmol) en THF (270 ml) y H_2O (135 ml) se agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (2.34g, 55,92 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0°C y se acidificó con la lenta incorporación de HCl 1N (55,9 ml, 55,92 mmol). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el ácido 5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—carboxílico deseado **20AP** (12,06 g, 96%).

Paso 5

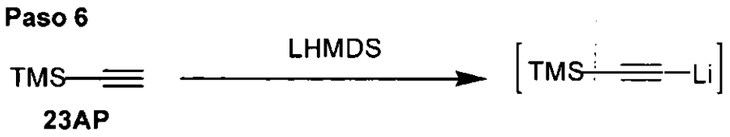


20AP **21AP** **22AP**

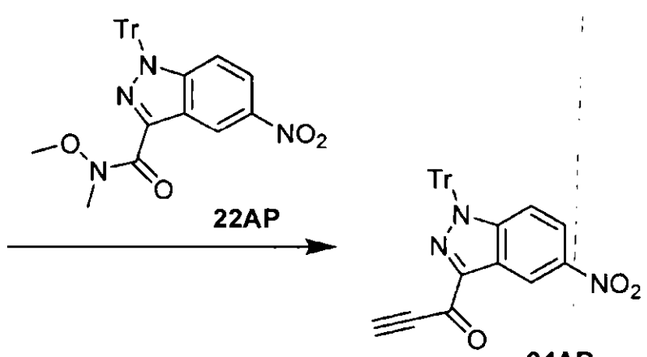
Se disolvió ácido 5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—carboxílico **20AP** (12.06g, 26,85 mmol) y HATU (10,2g, 26,85 mmol) en DMF (100 ml). Luego de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, se agregó *N,O*—dimetilhidroxil amina, clorhidrato **21AP** (2,62g, 26,85 mmol) y DIEA (14,1 ml, 80,55 mmol). Se agitó un adicional de 1 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

vertió en 300 ml de agua. El sólido se recolectó por filtración. Este sólido se disolvió nuevamente en EtOAc (300 ml) y se agregó 75 ml de $NaHCO_3$ sat.. La fracción orgánica se lavó con agua (2 X 75 ml), salmuera (75 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar la metoxi—metil—amida del ácido 5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—carboxílico deseada **22AP** (12,56g, 95%).

Paso 6



23AP

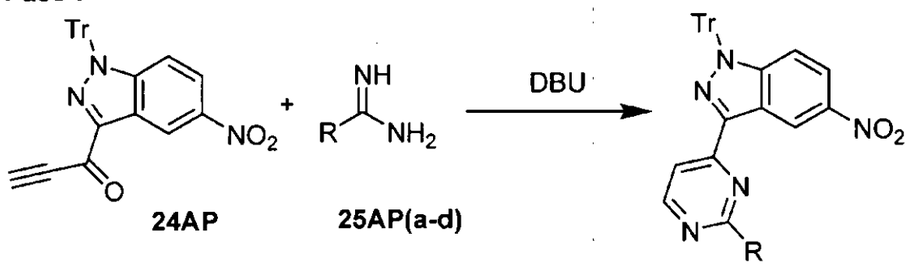


24AP

A una solución enfriada (-20°C) de TMS-acetileno **23AP** (5,5 ml, 38,28 mmol) en tolueno (23 ml) se agregó LHMDS (33,2 ml, 1M en THF, 33,2 mmol) gota a gota durante 5 min manteniendo la T < -5°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, luego se transfirió a la mezcla de reacción fría (-10°C) que contiene metoxi—metil—amida del ácido 5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—carboxílico **22AP** (12,56g, 25,52 mmol) en THF (120 ml) a una velocidad que mantuvo la T < -5°C. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a -5°C luego 1,5hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se desactivó por la lenta incorporación de HCl 1N (40 ml) bajo N_2. Se agitó un adicional de 5 min. La reacción se diluyó la mezcla con EtOAc (500 ml). La

fracción orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 125 ml). Se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 2/1 EtOAc/Hexano para dar la 1—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—ilo—)—propinona deseada **24AP** (6,99g, 60%).

Paso 7



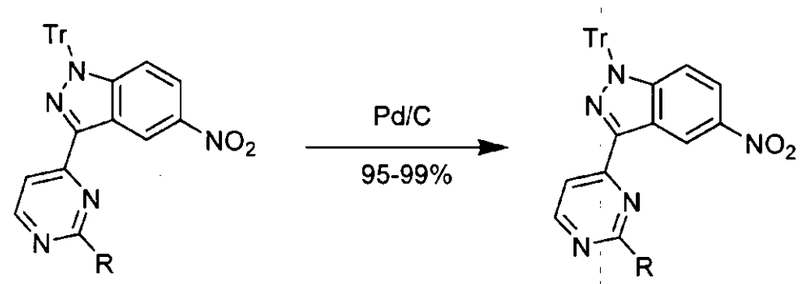
24AP **25AP(a-d)**

26AP(a-d)

a. R = metilo (60%)
b. R = etilo (58%)
c. R = isopropilo (54%)
d. R = t-butilo (43%)

A mezcla de 1—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—ilo—)—propinona **24AP** (0,5 g, 1,09 mmol), clorhidrato de amidina **25AP** (1,75 mmol) y DBU (1,6 ml, 10,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 120**°C durante** 50 minutos con microondas. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1/1 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado **26AP**.

Paso 8



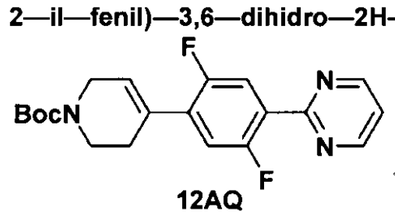
26AP(a-d) **27AP(a-d)**

a. R = metilo
b. R = etilo
c. R = isopropilo
d. R = t-butilo

Una solución de **26AP** (0,96 mmol) en EtOAc (20 ml) y MeOH (5 ml) se desgasificó durante 5 minutos. A esta solución se agregó Pd/C al 10% (0,08g). Luego de agitar durante hasta la mañana siguiente at 40°C, se enfrió y se filtró sobre un taco de celite. El filtrado se concentró para dar el **27AP** deseado.

Preparación 66

Preparación de ter—butil éster del ácido 4—(2,5—Difluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico (Compuesto 12AQ)

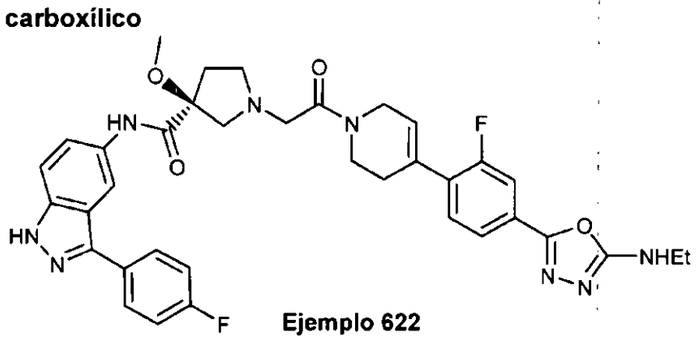


12AQ

El compuesto **12AQ** se preparó a partir de ter—butil éster del ácido 4—(4,4,5,5—tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—carboxílico usando el procedimiento como el que se describió para la preparación del Compuesto ter—butil éster del ácido 4—(2—fluoro—4—pirimidin—2—il—fenil)—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—carboxílico pero usando 1,4—dibromo—2,5—difluoro—benceno en lugar de 4—bromo—2—fluoro—1—yodobenceno.

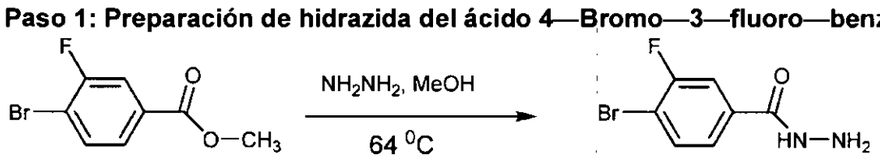
Ejemplo 622

Preparación de [3—(4—fluoro—fenil)—1*H*—indazol—5—il]—amida del ácido 1—(2—{4—[4—(5—Etilamino—[1.3,4]oxadiazol—2—il)—2—fluoro—fenil]—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—il}—2—oxo—etil)—3—metoxi—pirrolidin—3—carboxílico



Ejemplo 622

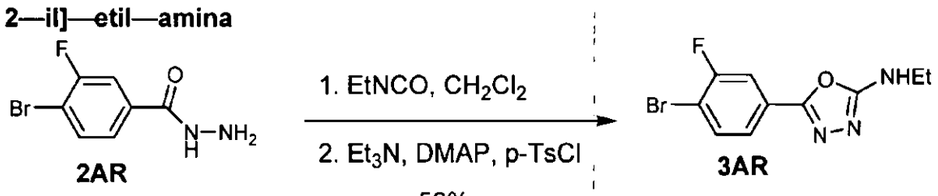
Paso 1: Preparación de hidrazida del ácido 4—Bromo—3—fluoro—benzoico



1AR **2AR**

Una mezcla del Compuesto metil éster del ácido 4—bromo—3—fluoro—benzoico (1 g, 4,29 mmol), hidrato de hidrazina (2,2 ml, 42,9 mmol) y MeOH (20 ml) se calentó a 70 °C durante hasta la mañana siguiente. Se concentró, se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto deseado **2AR** (0,9 g, 90%).

Paso 2: Preparación de [5—(4—Bromo—3—fluoro—fenil)—[1.3,4]oxadiaz l—2—il]—etil—amina

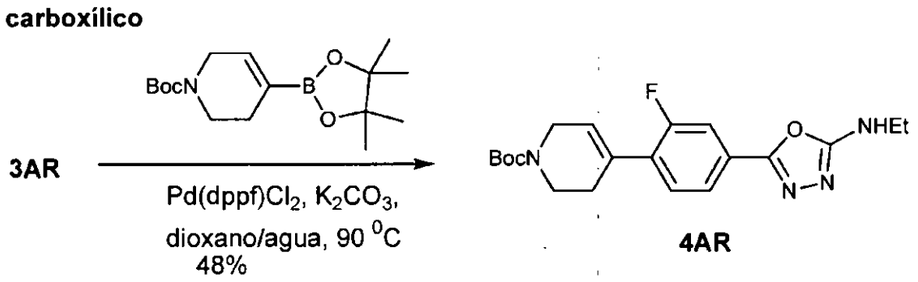


2AR **3AR**

Una mezcla del Compuesto **2AR** (0,9 g, 2,53 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml) e isocianato de etilo (0,34 ml, 4,35 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante

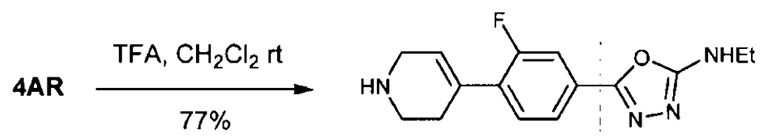
3 horas. A la mezcla de reacción se agregó trietilamina (0,94 ml, 6,7 mmol), DMAP (0,205 g, 1,675 mmol) y una solución de cloruro de p—toluensulfonilo (0,83 g, 4,36 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 3% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el producto deseado **3AR** (0,56 g, 58%).

Paso 3: Preparación de ter—butil éster del ácido 4—[4—(5—Etilamino—[1.3,4]oxadiazol—2—il)—2—fluoro—fenil]—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—carboxílico



A mezcla del Compuesto **3AR** (0,56 g, 1,96 mmol), ter—butil éster del ácido 4—(4,4,5,5—tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—carboxílico (0,73 g, 2.35 mmol), carbonato de potasio (0,81 g, 5,88 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,192 g, 0,235 mmol) y 4/1 /dioxano/agua (10 ml) se desgasificó durante 15 minutos. Luego se calentó a 80°C durante hasta la mañana siguiente. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 5% MeOH/CH_2Cl_2 para dar el producto deseado **4AR** (0,44 g, 48%).

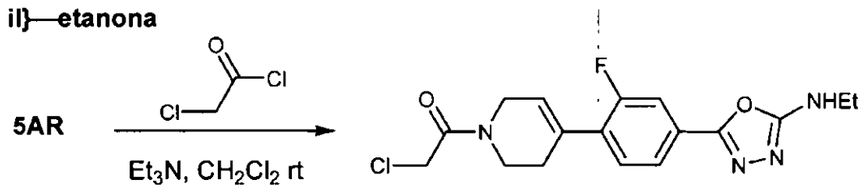
Paso 4: Preparación de Etil—{5—[3—fluoro—4—(1,2,3,6—tetrahidro—piridin—4—il]—[1.3,4]oxadiazol—2il}—amina



5AR

Una mezcla del Compuesto **4AR** (0,44 g, 1.13 mmol), CH_2Cl_2 (20 ml) y TFA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 5% MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2 para dar el producto deseado **5AR** (0,25 g, 77%).

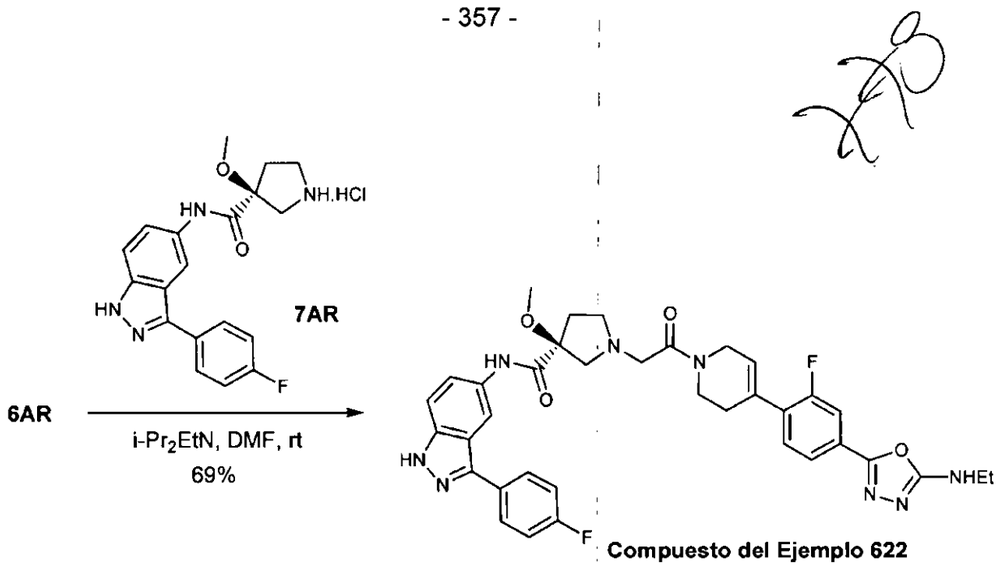
Paso 5: Preparación de 2—Cloro—1—{4—[4—(5—etilamino—[1.3,4]oxadiazol—2—il)—2—fluoro—fenil]—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—il}—etanona



6AR

A una mezcla del Compuesto **5AR** (0,1 g, 0,35 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml), MeOH (1 ml) y trietil amina (0,041 ml, 0,29 mmol) a -78°C se agregó cloruro de cloroacetilo (0,021 ml, 0,264 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos luego se entibió hasta 0°C y se agitó durante 1 hora. Se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 2% MeOH/ CH_2Cl_2 para dar el producto deseado **6AR** (0,09 g, 70%).

Paso 6

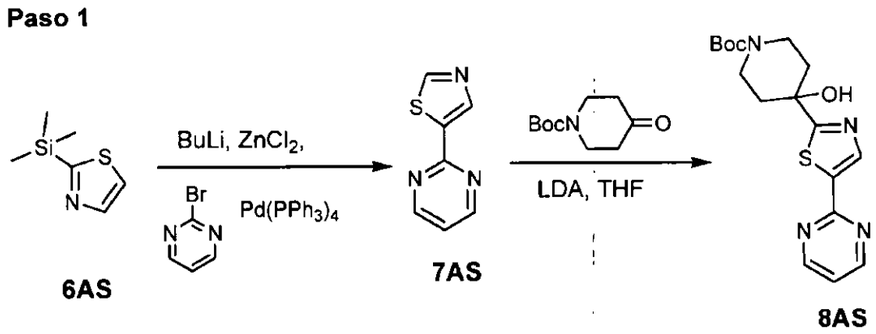


Compuesto del Ejemplo 622

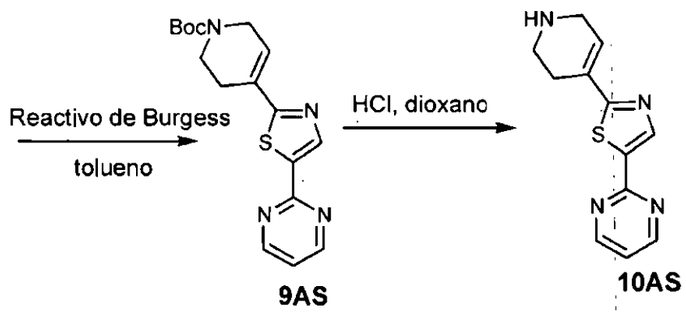
Una mezcla del Compuesto **6AR** (0,09 g, 0,247 mmol), el compuesto **7AR** (0,073 g, 0,2 mmol), DMF (2 ml) y N,N—diisopropiletilamina (0,131 ml, 0,74 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 5% MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto deseado del Ejemplo **622** (0,11 g, 69%).

Preparación 67

Paso 1



6AS **7AS** **8AS**



En un balón de 250 ml se colocó butil litio (6,1 ml, 2,5 M en hexanos, 15,2 mmol) en THF a -78°C bajo Ar. A esto se agregó 6 (2.0 g, 12.7 mmol), se agitó durante 15 min y se agregó cloruro de Zinc (38,1 ml, 0,5 M en THF, 19,1 mmol). La mezcla se entibió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. A esto se agregó 2—bromopirimidina (2.4 g, 15,2 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (293 mg, 0,252 mmol). La reacción se calentó hasta el reflujo hasta la mañana siguiente, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La mezcla resultante se purificó por biotage cromatografía en columna para obtener **7AS** (936 mg, 54,2%)

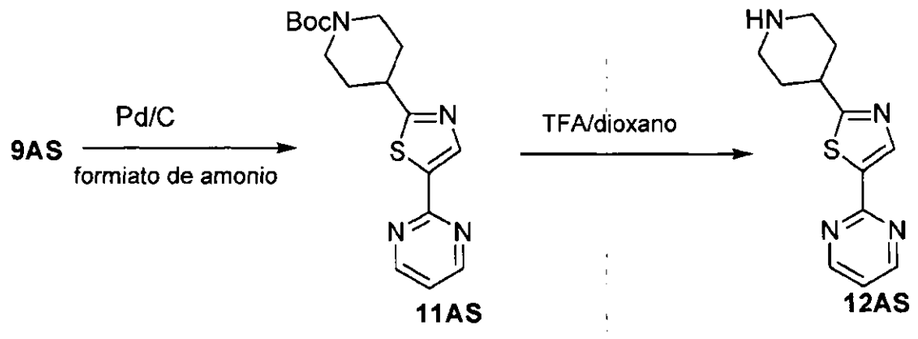
A una solución de **7AS** (710 mg, 4,35 mmol) en THF a -78°C se agregó LDA (2,61 ml, 2.0 M, 5,22 mmol), y luego Boc—4—piperidona (1,04 g, 5,22 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 1 hr, se entibió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se desactivó con solución de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna biotage para obtener **8AS** (1.08 g, 68%)

A una solución de **8AS** (800 mg, 2.21 mmol) en tolueno se agregó reactivo de Burgess (1.09 g, 4,58 mmol). La mezcla se calentó hasta 100°C, se agitó durante 2 hrs, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó biotage cromatografía en columna para obtener **9AS** (562 mg, 74%)

Paso 2

A **9AS** (560 mg, 1,63 mmol) en un vial de 20 ml se agregó **4** ml de HCl en dioxano (**4** M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs y el precipitado se filtró. El sólido resultante se filtró con bomba para obtener **10** (350 mg, 88%)

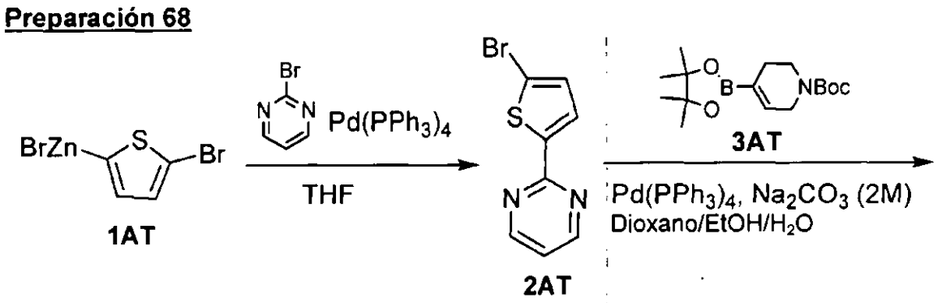
Paso 3

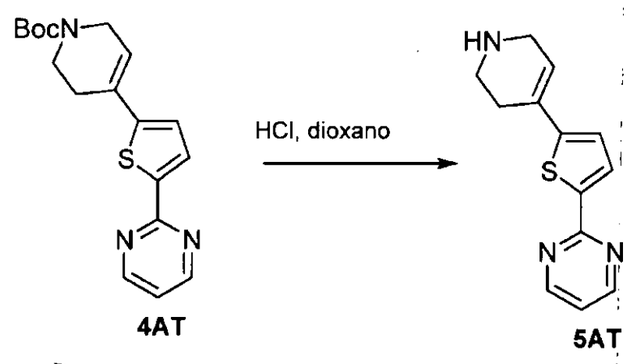


A una solución de **9AS** (100 mg, 0,291 mmol) y formiato de amonio (183 mg, 2.91 mmol) en Metanol se agregó una cantidad catalítica de 10 % Paladio sobre carbono. La mezcla se calentó hasta el reflujo hasta la mañana siguiente, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna biotage para obtener **11AS** (52 mg, 52%) y se recuperó 9 (18 mg, 18%)

A **11AS** (52 mg, 0,15 mmol) en 1 ml de DCM se agregó 1 ml de TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs y se concentró para obtener el **12AS** en bruto.

Preparación 68





4AT **5AT**

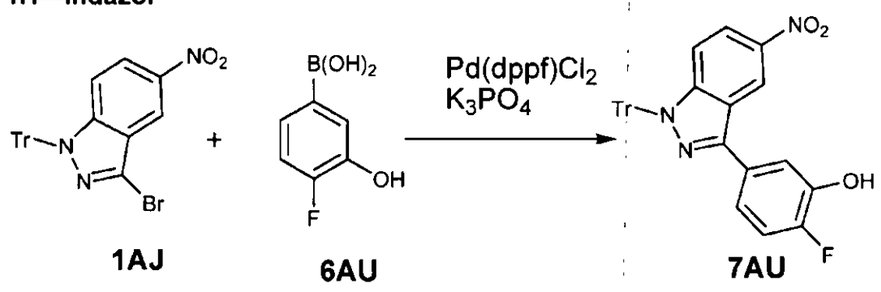
En un balón de 250 ml se colocó **1AT** (0,5 M en THF, 20,0 ml, 10,0 mol). A esto se agregó 2—bromopirimidina (2.00 g, 12.6 mol) y $Pd(PPh_3)_4$ (346 mg, 0,3 mmol). La mezcla se calentó hasta el reflujo bajo Ar hasta la mañana siguiente y se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna biotage para obtener **2AT** (1,62 g, 69%)

En un recipiente para microondas biotage de 5 ml se colocó **2AT** (136 mg, 0,568 mmol), pinacol éster **3AT** (193 mg, 0,625 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (32.8 mg, 0,0284 mmol) y solución de carbonato de sodio (0,85 ml, 2 M) en dioxano/EtOH/H2O (7:3:2. 2,5 ml) bajo Ar. El recipiente se selló y se calentó en un reactor de microondas a 150ºC durante 10 minutos. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna biotage para obtener **4AT** (149 mg, 76%).

A **4AT** (144 mg, 0,420 mmol) en un vial de 20 ml se agregó 2 ml de HCl en dioxano (4 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs y el precipitado se filtró. El sólido resultante se filtró con bomba para obtener **5AT** (83 mg, 82%)

Preparación 69

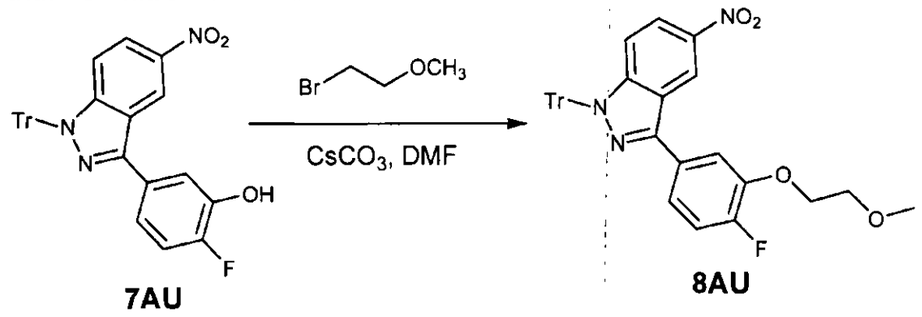
Paso 1: Preparación de 3—(4—Fluoro—3—hidroxifenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol



1AJ **6AU** **7AU**

Una suspensión de ácido 3—bromo—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **1AJ** (10,0 g, 20,68 mmol), 4—fluoro—3—hidroxifenilborónico **6AU** (3,55 g, 22.78 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,6 mg, 1,96 mmol) y K_3PO_4 (10,6 g, 4,99 mmol) en 200 ml de dioxano/H_2O (4/1) se calentó hasta 75°C durante hasta la mañana siguiente. Luego de la eliminación de la mayor parte del solvente, el residuo blanco se diluyó con EtOAc (250 ml) y H2O (60 ml). La mezcla resultante se filtró a través de un taco de Celite. Un adicional de 150 ml de EtOAc se usó para lavar la torta de Celite. Los filtrados se combinaron. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un sólido verde, que se recristalizó a partir de CH_2Cl_2/hexano para dar 3—(4—fluoro—3—hidroxifenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **7AU** (8,1 g).

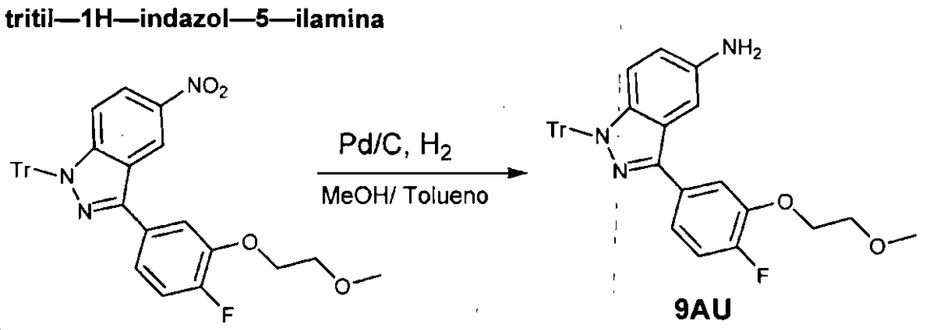
Paso 2: Preparación de 3—[4—Fluoro—3—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol



7AU **8AU**

A una mezcla agitada de 3—(4—fluoro—3—hidroxifenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **7AU** (2 g, 3,88 mmol) en DMF (25 ml) se agregó $CsCO_3$ 1,9 g, 5,82 mmol) y bromoetilmetil éter (474 µL, 5,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante hasta la mañana siguiente luego se diluyó con EtOAc (300 ml), el cual se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (2:1, hexanos/EtOAc) dio 3—[4—fluoro—3—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol **8AU** (1,8 g) como un sólido amarillo.

Paso 3: Preparación de 3—[4—Fluoro—3—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina

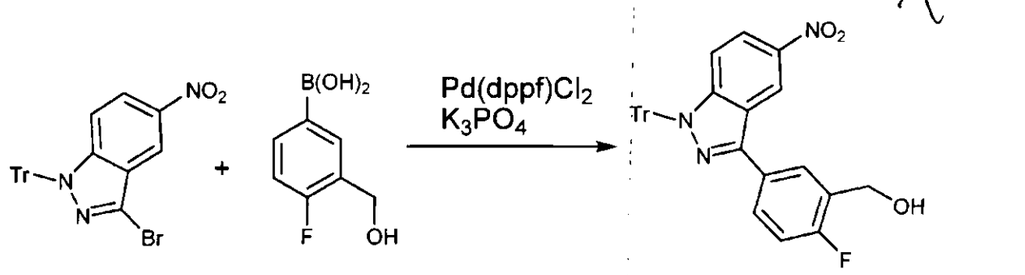


8AU **9AU**

Una suspensión de **8AU** (890 mg, 1,55 mmol) y Cantidad catalítica de Pd sobre carbón (5% en peso, 180 mg) en 45 ml de metanol/tolueno/CH_2Cl_2 (4:4:1) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 d y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó sobre columna de gel de silice (1:1, hexanos/EtOAc) para dar 3—[4—fluoro—3—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina **9AU** (680 mg) como un sólido blanco.

Preparación 70

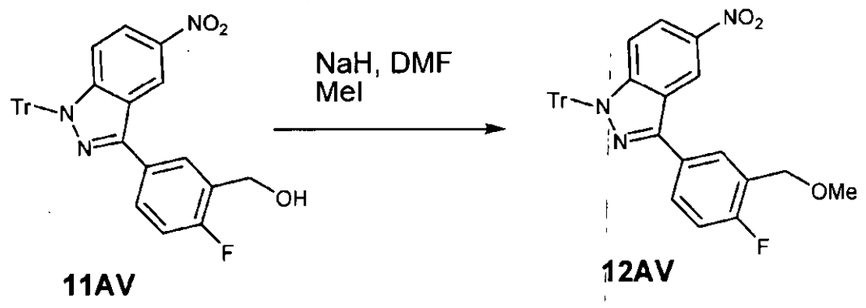
Paso 1: Preparación de 3—(4—Fluoro—3—hidroximetilfenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol



1AJ **10AV** **11AV**

Una suspensión de 3—bromo—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **1** (6 g, 12.41 mmol), ácido 4—fluoro—3—hidroximetilfenilborónico **10AV** (2 g, 12.87 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (800 mg, 0,98 mmol) y K_3PO_4 (6 g, 28,30 mmol) en 124 ml de dioxano/H_2O (25:6) se calentó hasta 80°C durante hasta la mañana siguiente. Luego de la eliminación de la mayor parte del solvente, el residuo negro se diluyó con EtOAc (250 ml) y H_2O (60 ml). La mezcla resultante se filtró a través de un taco de Celite. Un adicional de 150 ml de EtOAc se usó para lavar la torta de Celite. Los filtrados se combinaron. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar 3—(4—fluoro—3—hidroximetilfenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **11AV** (8,2 g) en bruto como un sólido amarillo verdoso.

Paso 2: Preparación de 3—[4—Fluoro—3—(2—metoximetil)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazoi

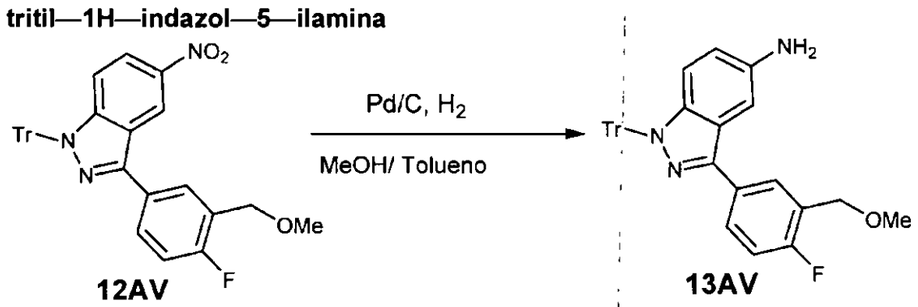


11AV **12AV**

A una solución agitada de 3—(4—fluoro—3—hidroximetilfenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **11AV** (5,5 g, 10,4 mmol) en DMF (120 ml) a 0°C bajo N_2 se agregó NaH (60% en aceite mineral, 500 mg, 12,5 mmol) en porciones

durante 10 min. Luego de 15 min, MeI (1 ml, 16,06 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta la ta hasta la mañana siguiente y se desactivó con H_2O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el 3—[4—fluoro—3—(2—metoximetil)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol en bruto **12AV** (7,2 g) como un sólido amarillo.

Paso 3: Preparación de 3—[4—Fluoro—3—(2—metoximetil)—fenil]—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina

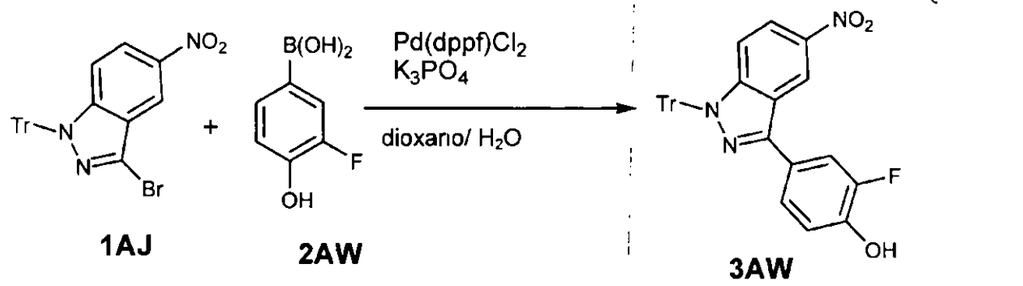


12AV **13AV**

Una suspensión del 3—[4—fluoro—3—(2—metoximetil)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol en bruto **12AV** (7,2 g) a partir del paso 2 y cantidad catalítica de Pd sobre carbón (5% en peso, 1.3 g) en 150 ml de metanol/tolueno (1:1) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno hasta la mañana siguiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó sobre columna de gel de sílice (4:1, hexanos/EtOAc) para dar 3—[4—fluoro—3—(2—metoximetil)—fenil]—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina **13AV** (5 g) como un sólido blanco.

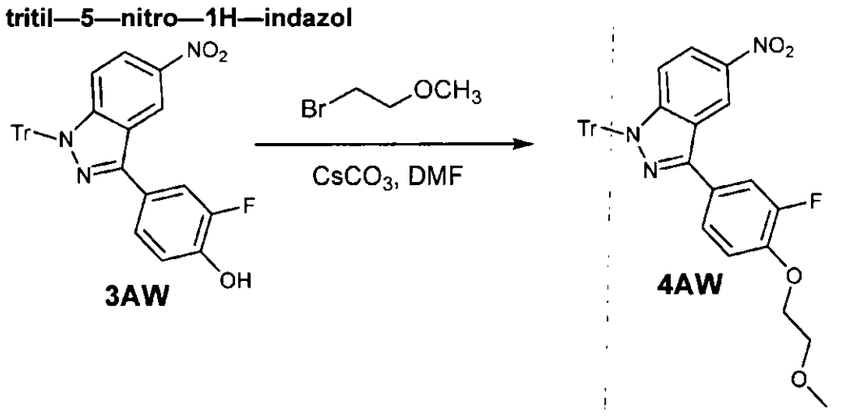
Preparación 71

Paso 1: Preparación de 3—(3—Fluoro—4—hidroxifenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol



Una suspensión de 3—bromo—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **1AJ** (10,0 g, 20,68 mmol), 3—fluoro—4—hidroxifenilborónico ácido **2AW** (3,55 g, 22.78 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,6 g, 1,96 mmol) y K_3PO_4 (10,6 g, 4,99 mmol) in 200 ml de dioxano/H_2O (4/1) se calentó hasta 75°C durante hasta la mañana siguiente. Luego de la eliminación de la mayor parte del solvente, el residuo negro se diluyó con EtOAc (250 ml) y H_2O (60 ml). La mezcla resultante se filtró a través un taco de Celite. Se usó un adiclonal de 150 ml de EtOAc para lavar la torta de Celite. Los filtrados se combinaron. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un sólido verde, que se recristalizó a partir de CH_2Cl_2/hexano para dar 3—(3—fluoro—4—hidroxifenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **3AW** (8,1 g).

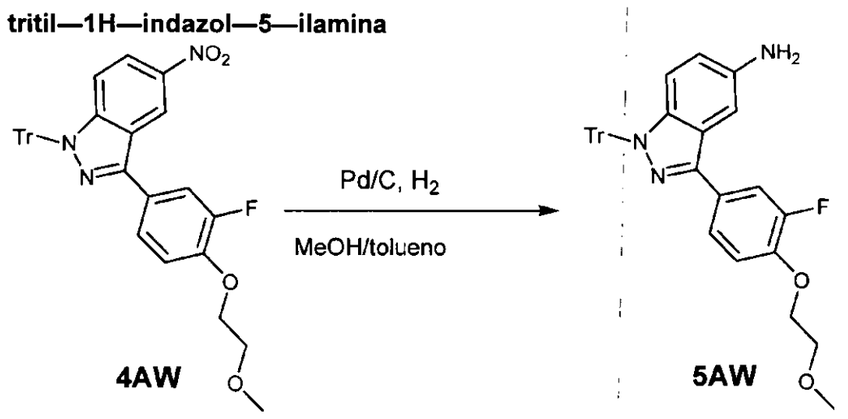
Paso 2: Preparación de 3—[3—Fluoro—4—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol



A una mezcla agitada de 3—(3—fluoro—4—hidroxifenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **3AW** (3 g, 5,82 mmol) en DMF (40 ml) se agregó $CsCO_3$ (2.85

g, 8,75 mmol) y bromoetilmetil éter (711 µL, 7,57 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante hasta la mañana siguiente luego se diluyó con EtOAc (300 ml), que se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (2:1, hexanos/EtOAc) dio 3—[3—fluoro—4—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol **4AW** (2.8 g).

Paso 3: Preparación de 3—[3—Fluoro—4—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina

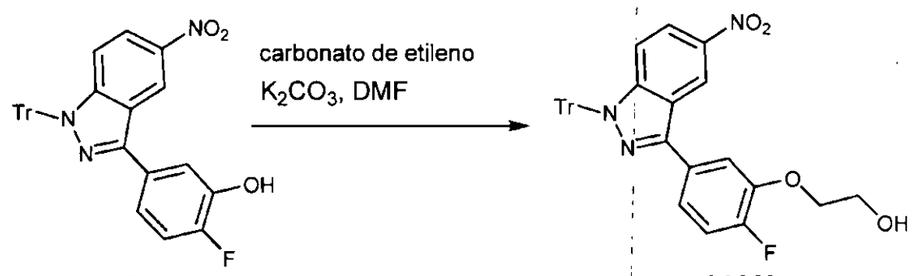


4AW **5AW**

Una suspensión de 3—[3—fluoro—4—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol **4** (2.8 g, 4,88 mmol) y cantidad catalítica de Pd sobre carbón (5% en peso, 0,5 g) en 120 ml de metanol/tolueno (1:1) se agitó bajo a atmósfera de hidrógeno durante 6 h y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proveer 3—[3—fluoro—4—(2—metoxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina **5** (2.6 g) como un sólido blancuzco.

Preparación 72

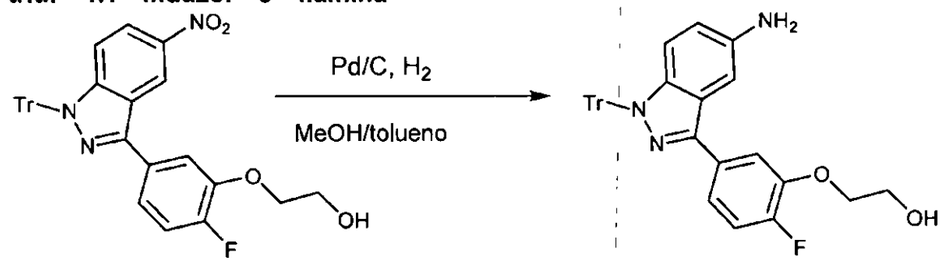
Paso 1: Preparación de 3—[4—Fluoro—3—(2—hidroxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol



7AU **14AX**

Una mezcla de 3—(4—fluoro—3—hidroxifenil)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol **7AU** (1,25 g, 2.42 mmol), K_2CO_3 (402 mg, 2.91 mmol) y carbonato de etileno (2,6 ml, 24,00 mmol) en DMF (10 ml) se agitó en un tubo sellado a 160°C durante 4 h y se enfrió hasta rt. Se agregó H_2O para desactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, la cual se lavó con H_2O, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar un aceite amarillo. La cromatografía sobre gel de sílice (4:1, hexanos/EtOAc) dio 3—[4—fluoro—3—(2—hidroxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol **14AX** (1,4 g) como un aceite amarillo.

Paso 2: Preparación de 3—[4—Fluoro—3—(2—hidroxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina

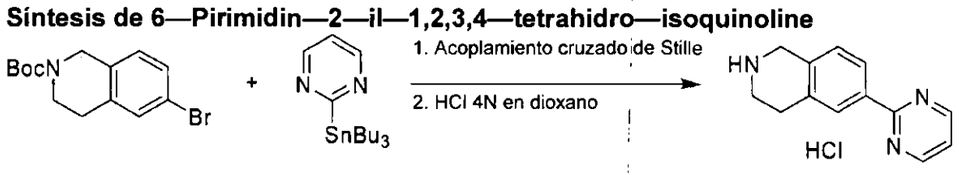


14AX **15AX**

Una suspensión de 3—[4—fluoro—3—(2—hidroxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—5—nitro—1H—indazol **14AX** (1,5 g) y cantidad catalítica de Pd sobre carbón (5% en peso, 300 mg) in 40 ml de metanol/tolueno (1:1) se agitó bajo a atmósfera de hidrógeno durante 1 d y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para proveer 3—[4—fluoro—3—(2—hidroxi—etoxi)—fenil]—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina **15AX** (1,4 g) como un sólido blancuzco.

Preparación 73

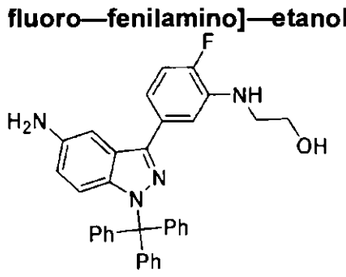
Síntesis de 6—Pirimidin—2—il—1,2,3,4—tetrahidro—isoquinoline



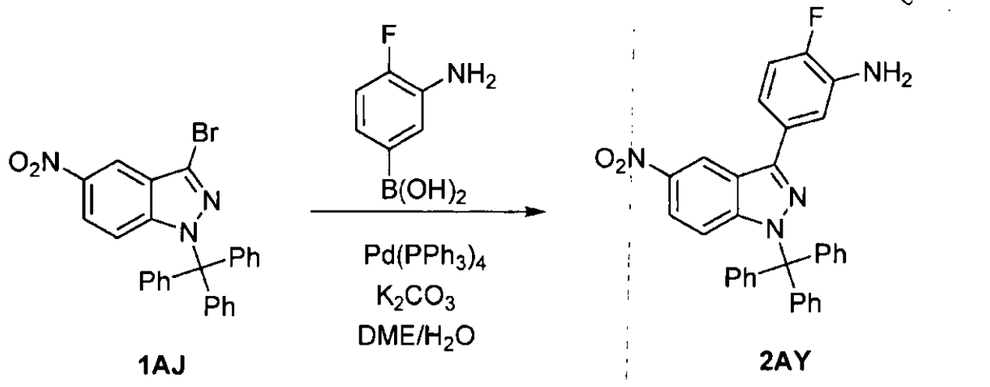
A un tubo de Schlenk se cargaron $Pd_2(dba)_3$ (10 mg, 0,01 mmol), bis(tri—*ter*—butilfosfin)paladio (20 mg, 0,04 mmol), CuI (16 mg, 0,08 mmol) y CsF (334 mg, 2.2 mmol). El tubo se evacuó bajo alto vacío y se llenó nuevamente con nitrógeno durante tres ciclos. Se introdujo DMF (2 ml), seguido de 2—tributilestanilpirimidina (537 mg, 1,4 mmol). El tubo se selló con una tapa de Teflón y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 120°C durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua tres veces, salmuera y se secó ($MgSO_4$). Luego de la concentración el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0—100%) para dar ter—butil éster del ácido 6—pirimidin—2—il—3, 4—dihidro—1*H*—isoquinolin—2—carboxílico (28 mg). El compuesto se trató con HCl 4N en dioxano durante 30 minutos. Luego de la concentración se obtuvo el compuesto del título como una sal de clorhidrato.

Preparación 74

Preparación de 2—[5—(5—amino—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—2—fluoro—fenilamino]—etanol



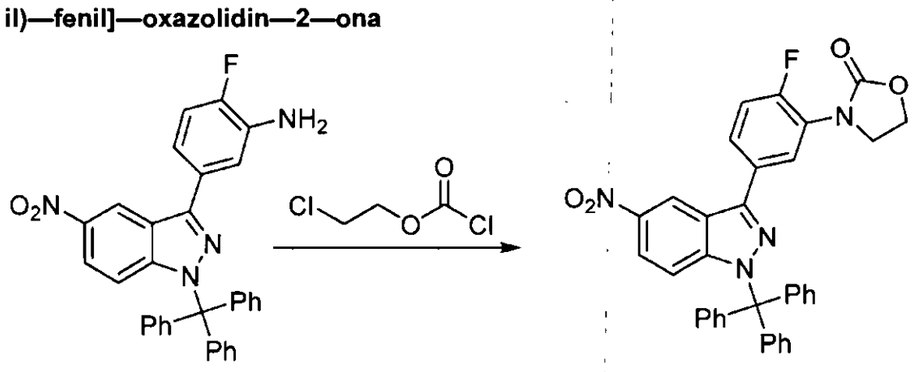
Paso 1: Preparación de 2—fluoro—5—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—fenilamina



1AJ **2AY**

A un tubo de presión se cargaron compuesto **1AJ** (1g, 2.1 mmol), ácido 3—amino—4—fluoro—fenilborónico (448 mg, 2.89 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 0,1 mmol), K_2CO_3 (1,4 g, 10,1 mmol), DME (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 20 segundos y el tubo se selló con una tapa de Teflón, y se calentó a 100°C con agitación hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera. Luego de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo en hexanos (0—70%) dio el compuesto **2AJ** (1g).

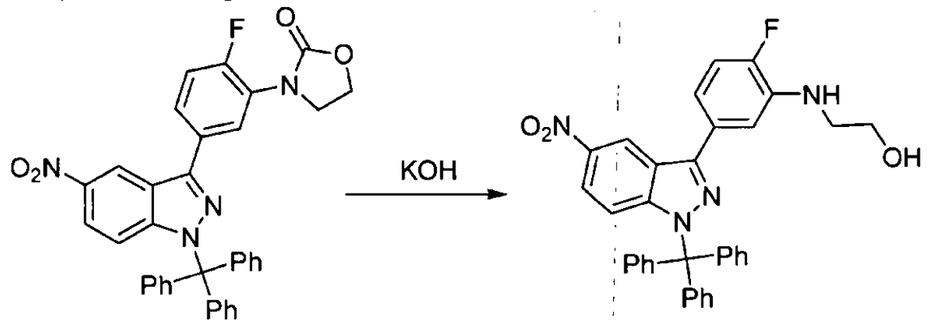
Paso 2: Síntesis de 3—[2—fluoro—5—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—fenil]—oxazolidin—2—ona



2AY **3AY**

A una mezcla del Compuesto **2AY** (1g, 1,95 mmol), Cs_2CO_3 (1.2 g, 3,68 mmol) in acetonitrilo (20 ml) se agregó cloroformiato de 2—cloroetilo (200 µl, 1,94 mmol) y la mezcla resultante se reflujó durante 20 minutos. Luego la incorporación de cloroformiato de 2—cloroetilo (150 µl) la mezcla de reacción se dejó reflujar hasta la mañana siguiente. Se agregó una solución de 40% KOH y la mezcla se reflujó un adicional de 2 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). Luego de la concentración el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-40%) para dar compuesto **3AY** (1g).

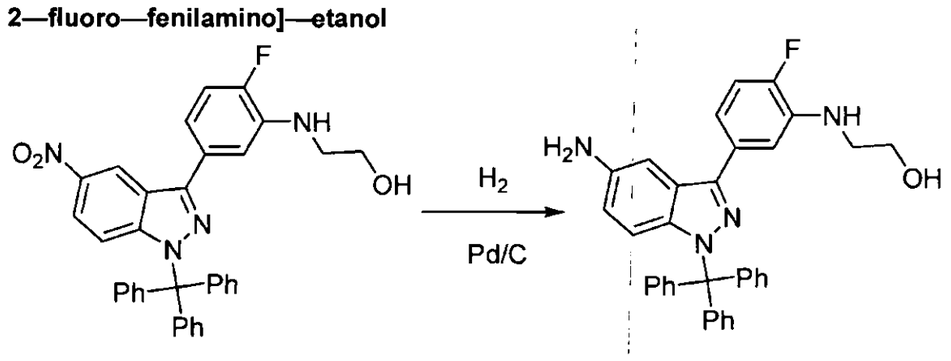
Paso 3: Preparación de 2—[2—fluoro—5—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indaz l—3—il)—fenilamino]—etanol



3AY **4AY**

Una mezcla del Compuesto **3AY** (658 mg) en DME (15 ml), MeOH (6 ml) y 40% KOH (4 ml) se reflujó hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$). Luego de la concentración el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0—100%) para dar compuesto **4AY** (559 mg).

Paso 4: Preparación de 2—[5—(5—amino—1—tritii—1*H*—indazol—3—il)—2—fluoro—fenilamino]—etanol

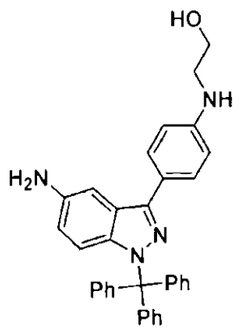


4AY **5AY**

Una mezcla del Compuesto **4AY** (173 mg), Pd/C al 10% (50 mg) en acetato de etilo (10 ml) se agitó bajo hidrógeno (presión en globo) hasta la mañana siguiente. Luego de la filtración y concentración, el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con acetato de etilo para proveer el Compuesto **5AY** (81 mg).

Preparación 75

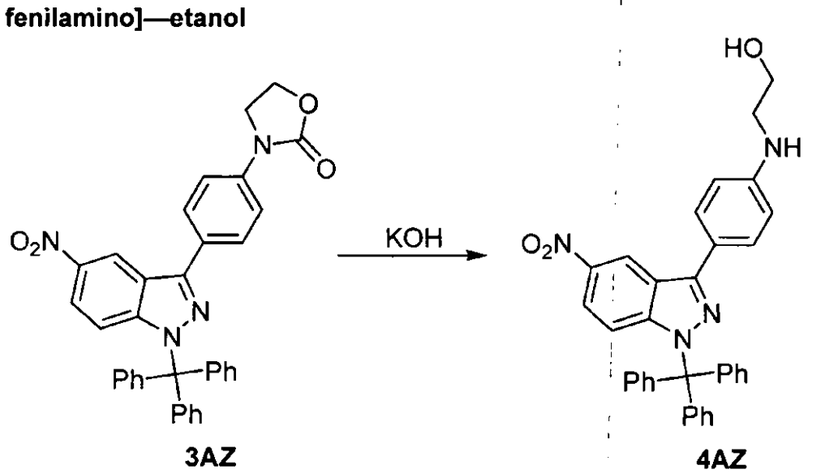
Síntesis de 2—[4—(5—amino—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—fenilamino]—etanol



Paso 1: Preparación de 4—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—fenilamina

A una mezcla del Compuesto **2AZ** (409 mg, 0,82 mmol), 10% NaOH (2 ml) in DME (8 ml) se agregó cloroformiato de 2—cloroetilo (102 µl, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante hasta la mañana siguiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). Luego de la concentración el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0—80%) para dar compuesto **3AZ** (340 mg).

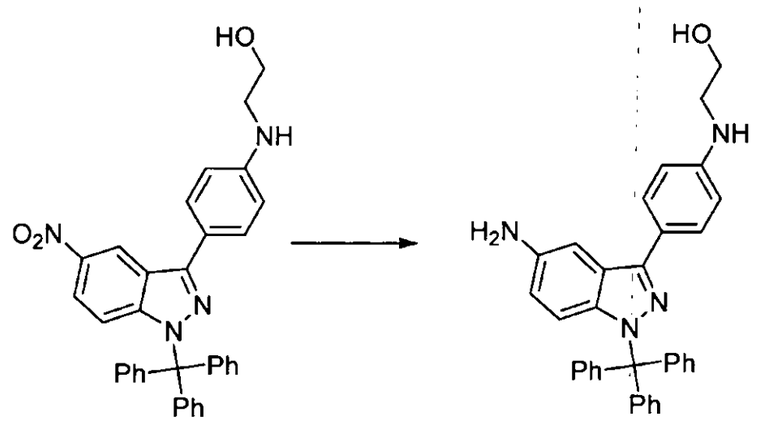
Paso 3: Preparación de 2—[4—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—fenilamino]—etanol



3AZ **4AZ**

Una mezcla del Compuesto **3AZ** (340 mg) in DME (6 ml), MeOH (4 ml) y 40% KOH (2 ml) se reflujó durante dos horas. Luego de enfriar, solventes se eliminaron, se diluyeron con agua, se extrajeron con diclorometano tres veces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). Luego de la concentración el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0—100%) para dar el compuesto **4AZ** (280 mg).

Paso 4: Preparación de 2—[4—(5—amino—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—fenilamino]—etanol

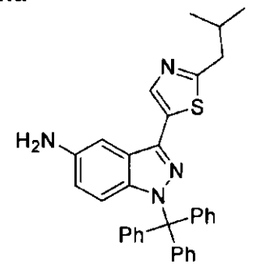


4AZ **5AZ**

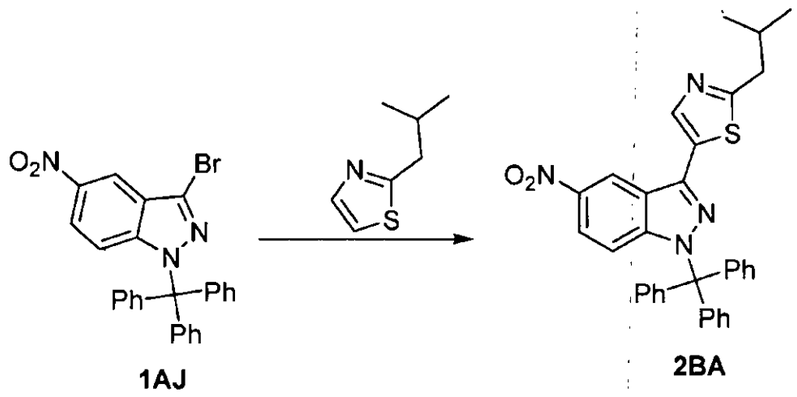
Una mezcla del Compuesto **4AZ** (280 mg), Pd/C al 10% (70 mg) in etanol (10 ml) se agitó a 45°C bajo hidrógeno (presión en globo) hasta la mañana siguiente. Luego de la filtración y concentración, el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con acetato de etilo para proveer el Compuesto **5AZ** (224 mg).

Preparación 76

Síntesis de 3—(2—Isobutil—tiazol—5—il)—1—tritil—1*H*—indazol—5—ilamina



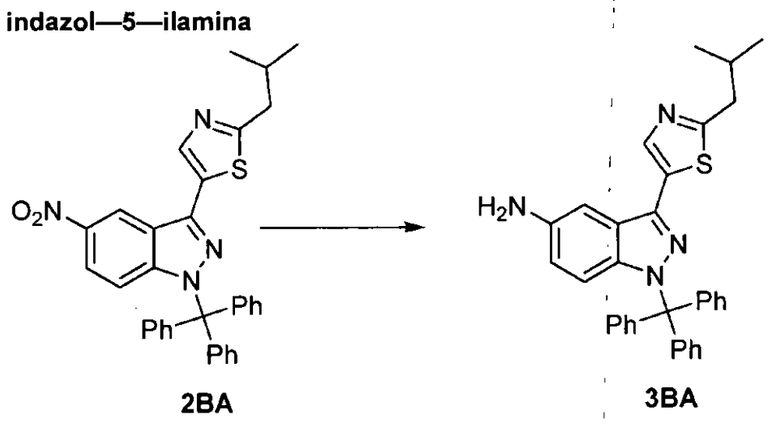
Paso 1: Preparación de 3—(2—Isobutil—tiazol—5—il)—5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol



1AJ **2BA**

A un tubo de presión se cargaron compuesto **1AJ** (194 mg, 0,4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (90 mg, 0,4 mmol), (2—bifenil)—di—*ter*—butilfosfina (12 mg, 0,1 mmol), C_2CO_3 (313 mg, 0,96 mmol) y el tubo se evacuó con vacío y se llenó nuevamente con nitrógeno. Se introdujo dioxano (4 ml), seguido de 2—isobutiltiazol (114 µl, 0,8 mmol). El tubo se selló y se calentó a 100 ^{0}C con agitación hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo varias veces. El filtrado se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo en hexanos (0—30%) dio compuesto **2BA** (124 mg).

Paso 2: Preparación de 3—(2—Isobutil—tiazol—5—il)—1—tritil—1*H*—indazol—5—ilamina

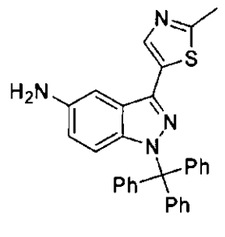


2BA **3BA**

Una mezcla del Compuesto **2BA** (180 mg), Pd/C al 10% (50 mg) en acetato de etilo (8 ml) se agitó a 45^{0}C bajo hidrógeno (presión en globo) hasta la mañana siguiente. Luego de la filtración y concentración, el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con acetato de etilo para proveer el Compuesto **3BA** (75 mg).

Preparación 77

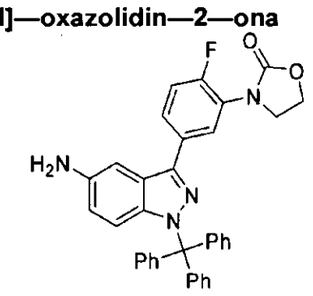
Síntesis de 3—(2—metil—tiazol—5—il)—1—tritil—1*H*—indazol—5—ilamina

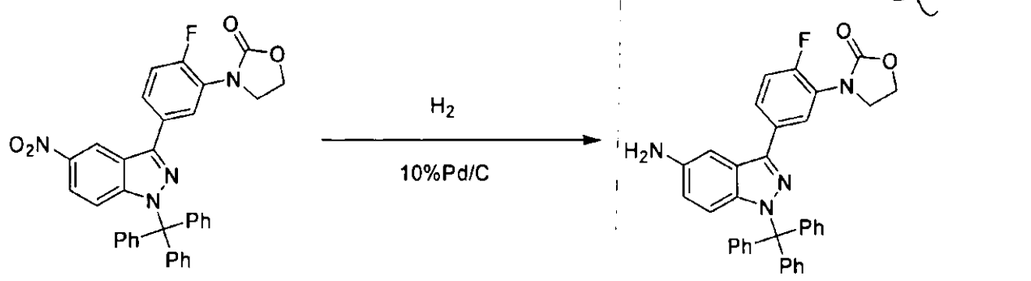


La Preparación de 3—(2—metil—tiazol—5—il)—1—tritil—1*H*—indazol—5—ilamina fue similar a la de 3—(2—isobutil—tiazol—5—il)—1—tritil—1*H*—indazol—5—ilamina como se ilustró con anterioridad excepto que usando 2—metiltiazol en la reacción de acoplamiento cruzado.

Preparación 78

Síntesis de 3—[5—(5—amino—1—tritil—1H—indazol—3—il)—2—flu ro—fenil]—oxazolidin—2—ona

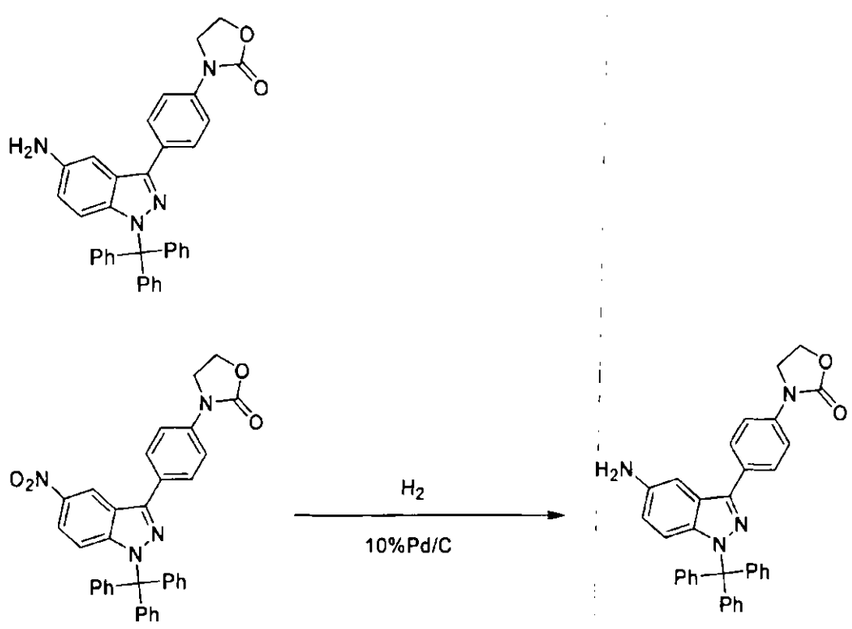




La hidrogenación de 3—[2—fluoro—5—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—fenil]—oxazolidin—2—ona se condujo en un modo similar a los otros ejemplos ilustrados anteriormente.

Preparación 79

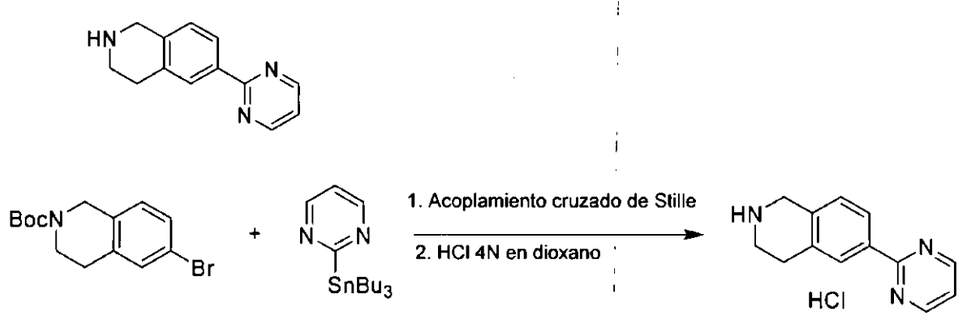
Síntesis de 3—[4—(5—amino—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—fenil]—oxazolidin—2—ona



La hidrogenación de 3—[4—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—il)—fenil]—oxazolidin—2—ona se condujo en un modo similar a los otros ejemplos ilustrados anteriormente.

Preparación 80

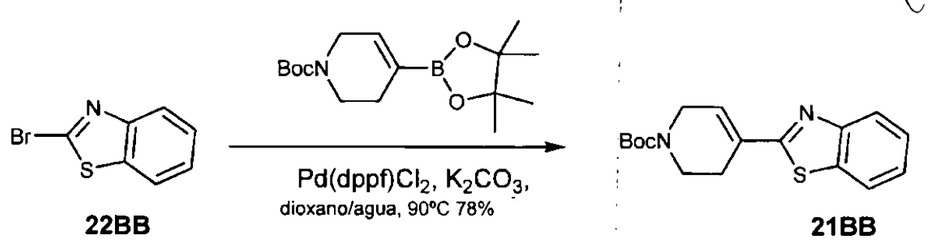
Síntesis de 6—Pirimidin—2—il—1,2,3,4—tetrahidro—isoquinolina



A un tubo de Shernk se cargaron $Pd_2(dba)_3$ (10 mg, 0,01 mmol), bis(tri—*ter*—butilfosfin)paladio (20 mg, 0,04 mmol), CuI (16 mg, 0,08 mmol) y CsF (334 mg, 2.2 mmol). El tubo se evacuó bajo alto vacío y se llenó nuevamente con nitrógeno durante tres ciclos. Se introdujo DMF (2 ml), seguido de 2—tributilestanilpirimidina (537 mg, 1,4 mmol). El tubo se selló con una tapa de Teflón y la mezcla de reacción se calentó con agitación a 120°C durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua tres veces, salmuera y se secó ($MgSO_4$). Luego de la concentración el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0—100%) para dar ter—butil éster del ácido 6—pirimidin—2—il—3, 4—dihidro—1*H*—isoquinolina—2—carboxílico (28 mg). El compuesto se trató con HCl 4N en dioxano durante 30 minutos. Luego de la concentración se obtuvo el compuesto del título como la sal de clorhidrato.

Preparación 81

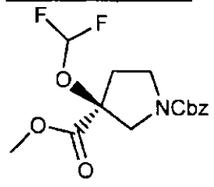
Preparación de ter—butil éster del ácido 4—Benzotiazol—2—il—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—carboxílico (Compuesto 21BB)



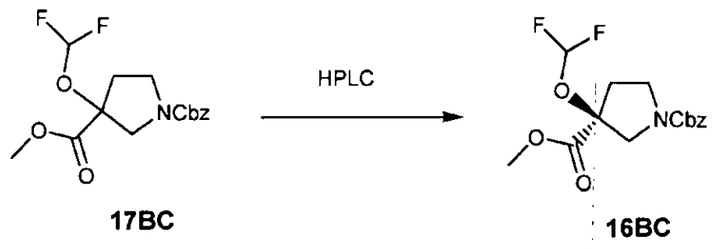
22BB **21BB**

A mezcla de 2—bromo—benzotiazol (0,38 g, 1.1 mmol), 4—(4,4,5,5—tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—carboxílico ter—butil éster del ácido (0,5 g, 1,62 mmol), carbonato de potasio (0,67 g, 4,85 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,132 g, 0,16 mmol) y 4/1 /dioxano/agua (10 ml) se desgasificó durante 15 minutos. Luego se calentó a 90°C durante hasta la mañana siguiente. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para dar el producto deseado **21BB** (0,4 g, 78%).

Preparación 82



16BC



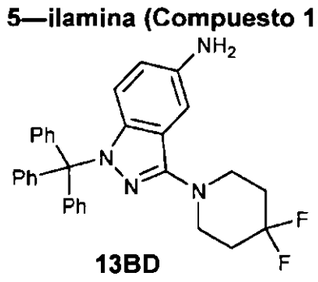
17BC **16BC**

El compuesto **17BC** se prepara siguiendo un procedimiento similar al de la Preparación 37 Pasos 1 hasta 4 por la sustitución de bencil éster del ácido 3—oxo—pirrolidin—1—carboxílico en lugar de ter—butil éster del ácido 3—oxo—

pirrolidin—1—carboxílico en el Paso 1 de la preparación 37. El Compuesto **17BC** se separó en HPLC usando columna ChiralCel AS eluyendo con 25% isopropanol/ 75% hexano. El primer pico (tiempo de retención 46 minutos) fue el producto deseado **16BC**.

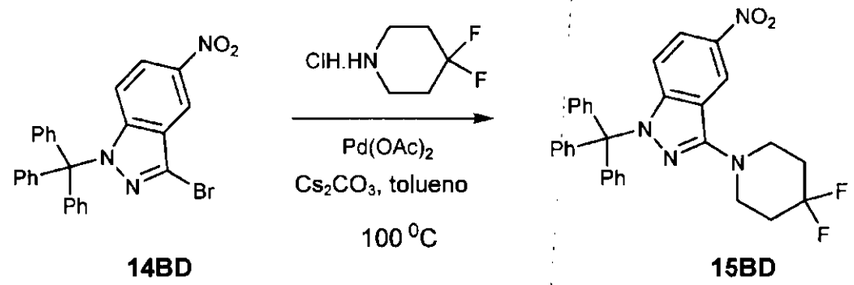
Preparación 83

Preparación de 3—(4,4—Difluoro—piperidin—1—il)—1—tritil—1*H*—indazol—5—ilamina (Compuesto 13BD)



13BD

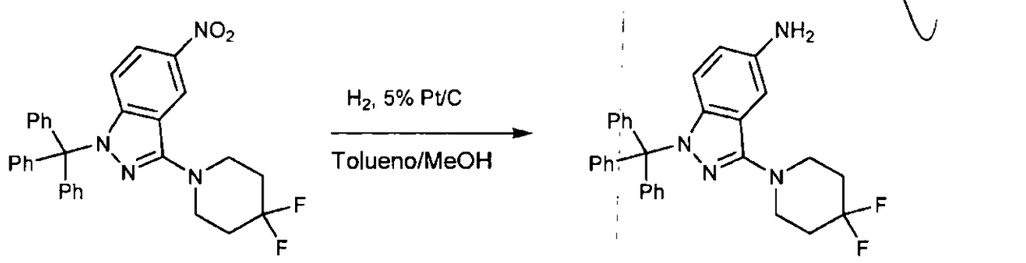
Paso 1: Preparación de 3—(4,4—Difluoro—piperidin—1—il)—5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol



14BD **15BD**

El compuesto 14BD se convirtió en el Compuesto 15BD usando el procedimiento como el que se describió para la preparación del Compuesto 4AD (Preparación 49 Paso 2) a partir del Compuesto 2AD (Preparación 49 Paso 2).

Paso 2

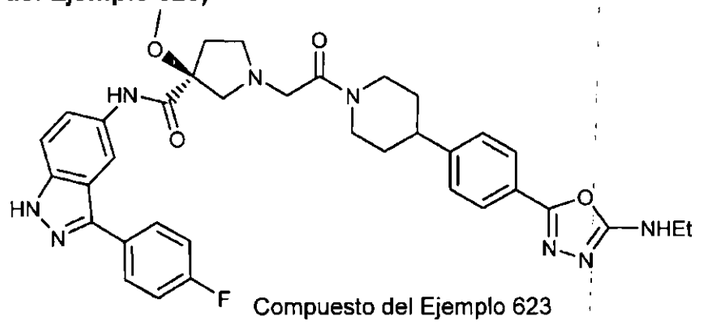


15BD **13BD**

Una mezcla del Compuesto **15BD** (1,6 g, 3,1 mmol), 1/1 tolueno/MeOH (25 ml) y 5% Pt/C (0,726 mg) se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 5% MeOH/CH_2Cl_2 para dar el producto deseado **13BD** (1.38 g, 91%).

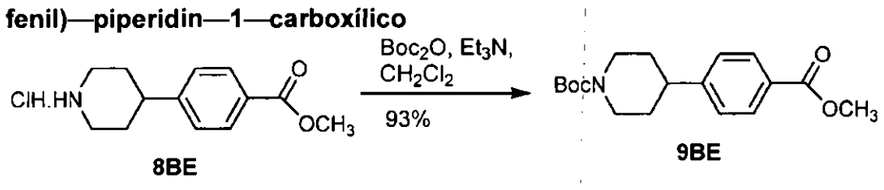
Ejemplo 623

Preparación de 3—(4—fluoro—fenil)—1*H*—indazol—5—il]—amida del ácid 1—(2—{4—[4—(5—Etilamino—[1.3,4]oxadiazol—2—il)—fenil]—piperidin—1—il}—2—oxo—etil)—3—metoxi—pirrolidin—3—carboxílico [(Compu sto del Ejemplo 623)



Compuesto del Ejemplo 623

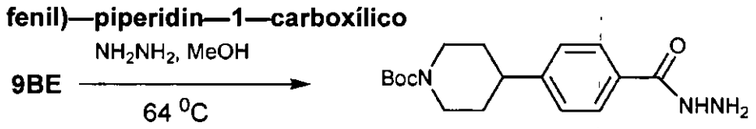
Paso 1: Preparación de ter—butil éster del ácido 4—(4—Metoxicarbonil—fenil)—piperidin—1—carboxílico



8BE **9BE**

Una mezcla del Compuesto **8BE** (3 g, 11,73 mmol), CH_2Cl_2 (30 ml), trietilo amina (4,9 ml, 35,19 mmol) y dicarbonato de di—*ter*—butilo (3,83 g, 17,55 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 100% EtOAc para dar el producto deseado **9BE** (3,5 g, 93%).

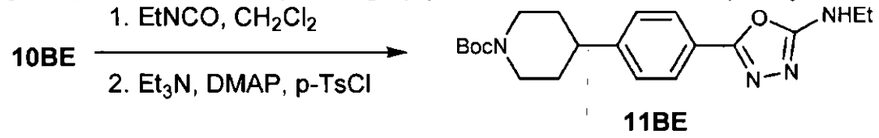
Paso 2: Preparación de ter—butil éster del ácido 4—(4—Hidrazinocarbonil—fenil)—piperidin—1—carboxílico



10BE

El compuesto **9BE** se convirtió en el Compuesto **10BE** usando el procedimiento como el que se describió para la preparación del Compuesto **2AR** a partir del Compuesto **1AR** (Ejemplo 622 Paso 1).

Paso 3: Preparación de ter—butil éster del ácido 4—[4—(5—Etilamin —[1.3,4]oxadiazol—2—il)—fenil]—piperidin—1—carboxílico (Compuest 11BE)



11BE

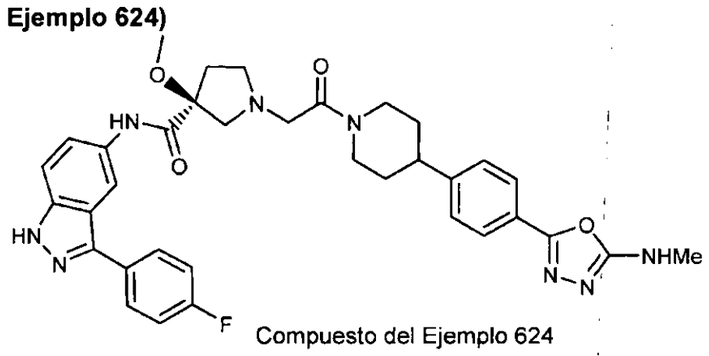
El compuesto **10BE** se convirtió en el Compuesto **11BE** usando el procedimiento como el que se describió para la preparación del Compuesto **3AR** a partir del Compuesto **2AR** (Ejemplo 622 Paso 2).

Paso 4:

El compuesto **11BE** se convirtió en el compuesto del Ejemplo **623** usando el procedimiento como el que se describió para la preparación del compuesto del Ejemplo **622** a partir del Compuesto **4AR**.

Ejemplo 624

Preparación de [3—(4—fluoro—fenil)—1*H*—indazol—5—il]—amida del ácido 1—(2—{4—[4—(5—metilamino—[1.3,4]oxadiazol—2—il)—fenil]—piperidin—1—il}—2—oxo—etil)—3—metoxi—pirrolidin—3—carboxílico (Compuest del Ejemplo 624)

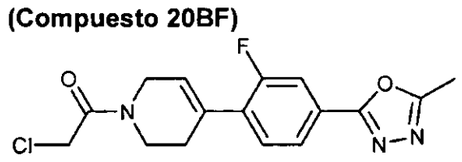


Compuesto del Ejemplo 624

El compuesto del Ejemplo **624** se preparó a partir del Compuesto **10BE** (Ejemplo 623 Paso 3) usando el procedimiento como el que se describió para la preparación del compuesto del Ejemplo **623** a partir del Compuesto **10BE** pero usando isocianato de metilo en lugar de isocianato de etilo.

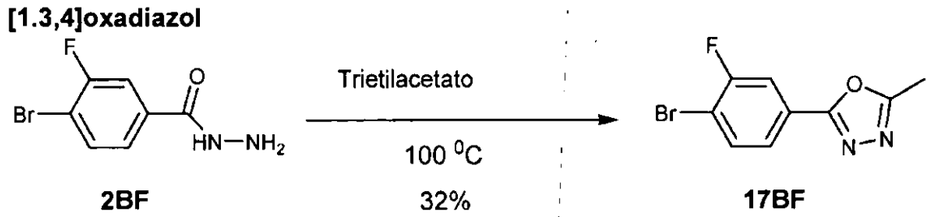
Preparación 84

Preparación de 2—Cloro—1—{4—[2—Fluoro—4—(5—m til—[1.3,4]oxadiazol—2—il)—fenil]—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—il}—etanona (Compuesto 20BF)



Compuesto 20BF

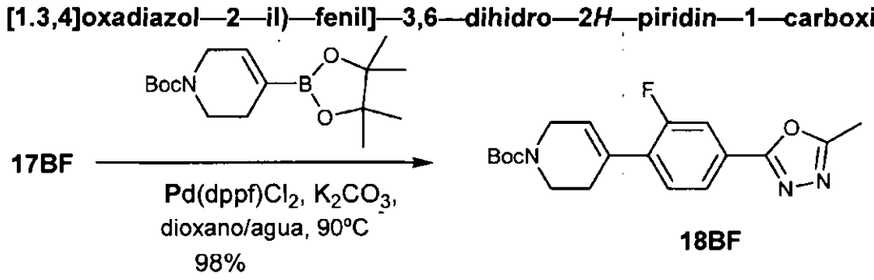
Paso 1: Preparación de de 2—(4—Bromo—3—fluoro—fenil)—5—m til—[1.3,4]oxadiazol



2BF **17BF**

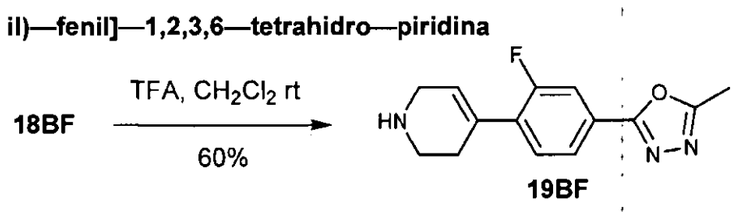
Una mezcla del Compuesto **2BF** (0,9 g, 2,53 mmol) y triacetato de etilo (5 ml) se calentó a 100 °C durante 18 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). Se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 20% EtOAc/ hexano para dar el producto deseado **17BF** (0,36 g, 32%).

Paso 2: Preparación de *ter*—butil ácido 4—[2—Fluoro—4—(5—m til—[1.3,4]oxadiazol—2—il)—fenil]—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—carboxilico



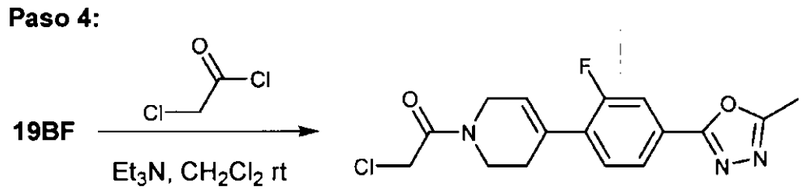
Una mezcla del Compuesto **17BF** (0,34 g, 0,99 mmol), 4—(4,4,5,5—tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—3,6—dihidro—2*H*—piridin—1—carboxílico ter—butil éster del ácido (0,37 g, 1.19 mmol), carbonato de potasio (0,41 g, 2.97 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,081 g, 0,099 mmol) y 4/1 /dioxano/agua (10 ml) se desgasificó durante 15 minutos. Luego se calentó a 90°C durante hasta la mañana siguiente. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para dar el producto deseado **18BF** (0,35 g, 98%).

Paso 3: Preparación de 4—[2—Fluoro—4—(5—metil—[1.3,4]oxadiazol—2—il)—fenil]—1,2,3,6—tetrahidro—piridina



El compuesto **18BF** (0,44 g, 1.13 mmol) se convirtió en Compuesto **19BF** usando el procedimiento como el que se describió para la preparación del Compuesto **5AR** a partir del Compuesto **4AR** (Ejemplo 622 Paso 4).

Paso 4:

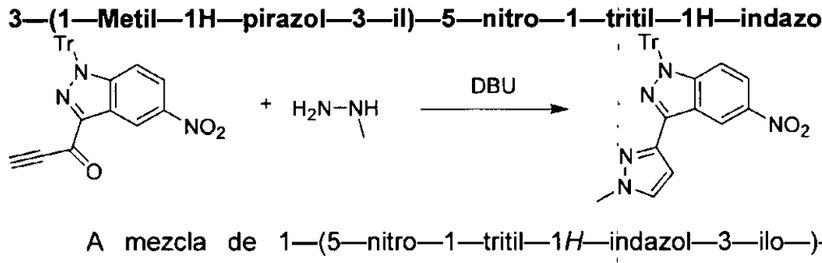


20BF

El compuesto **19BF** (0,44 g, 1.13 mmol) se convirtió en Compuesto **20BF** usando el procedimiento como el que se describió para la preparación del Compuesto **6AR** a partir del Compuesto **5AR** (Ejemplo 622 Paso 5).

Preparación 85

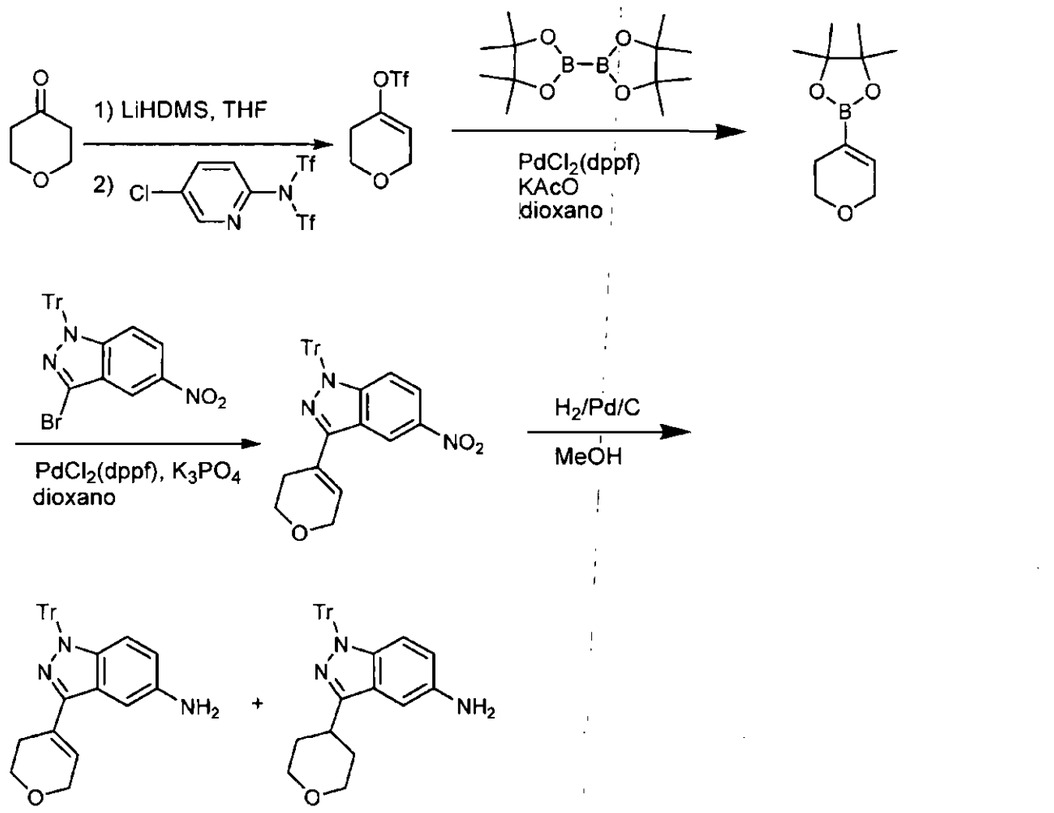
3—(1—Metil—1H—pirazol—3—il)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol



A mezcla de 1—(5—nitro—1—tritil—1*H*—indazol—3—ilo—)—propinona (0,5 g, 1.09 mmol), metil hidrazina clorhidrato (1,75 mmol) y DBU (1,6 ml, 10,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 120°C durante 50 minutos bajo microondas. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 1/1 EtOAc/Hexano para dar el producto deseado (0,42 g, 79%). MS (ESMS, M+H 486)

La reducción del compuesto 5—nitro se logró por hidrogenación como se indicó con anterioridad.

Preparación 63



Paso 1: **Preparación de 3,6—dihidro—2H—piran—4—il éster d l ácido trifluoro—metansulfónico**

A una solución de 4—tetrahidropiranona (2g, 0,02 mol) en THF (10 ml) a -78°C, LiHMDS (1 M, 11 ml) se agregó gota a gota a través de una jeringa. La solución formada luego se agitó a -78°C durante aproximadamente 1 hora. La reacción se entibió hasta la temperatura ambiente brevemente y se enfrió nuevamente hasta -78°C. Luego se agregó 2—[N, N—bis(trifluorometilsulfonil)amino]—5—cloropirina (7,85 g, 0,02 mol) en cuatro porciones. La mezcla resultante de reacción se entibió en forma gradual hasta la temperatura ambiente y se agitó durante hasta la mañana siguiente. Luego de la

eliminación del solvente, el residuo se purificó usando cromatografía (se eluyó con DCM/Hexano = 80/20) para dar producto un aceite incoloro (3 g).

Paso 2: **Preparación de 4—(4,4,5,5—Tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—3,6—dihidro—2H—piran**

Un balón de 250 ml que contiene 3, 6—dihidro—2H—piran—4—ilo éster del ácido trifluoro—metanosulfónico (2.7 g, 11,6 mmol), $PdCl_2$(dppf) (440 mg, 0,6 mmol) y acetato de potasio (3g, 36 mmol) en dioxano (20 ml) se enjuagó con Ar tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante hasta la mañana siguiente. Luego de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna empacada con celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (10 % hexano en diclorometano) y el producto se obtuvo como un sólido blanco (2g, 81% de Rendimiento).

Paso 3: **Preparación de 3—(3,6—Dihidro—2H—piran—4—il)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol**

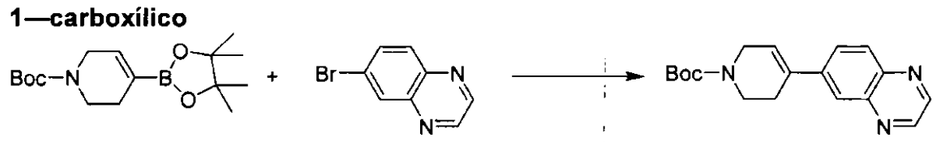
A mezcla que contenía 4—(4,4,5,5—Tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—3,6—dihidro—2H—piran (0,8 g, 3,8 mmol), 3—Bromo—5—nitro—1—tritil—1H—indazol (2g, 4,0 mmol), $PdCl_2$(dppf) (150 mg, 0,2 mmol) y fosfato de potasio (2.6 g, 12 mmol) en dioxano (10 ml) se enjuagó con Ar y se calentó a 80 °C durante hasta la mañana siguiente bajo Ar. La LC—MS indició la finalización de la reacción y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó en una columna (10 hexano en diclorometano) para dar 1.2 g de producto (64 % de Rendimiento).

Paso 4: Preparación de 3—(3,6—Dihidro—2H—piran—4—il)—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina y 3—(Tetrahidro—piran—4—il)—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina

A una solución de 3—(3,6—Dihidro—2H—piran—4—il)—5—nitro—1—tritil—1H—indazol (100 mg, 0,2 mmol) en Metanol se agregó y Pd/C (10%, 20 mg). La mezcla de reacción se evacuó bajo vacío y se llenó hidrógeno gaseoso. Luego de repetir tres veces la reacción se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La LCMS mostro que este material de partida se había consumido completamente y se obtuvieron ambos 3—(3,6—dihidro—2H—piran—4—il)—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina y 3—(tetrahidro—piran—4—il)—1—tritil—1H—indazol—5—ilamina. Los dos productos se separaron usando HPLC prep. para dar ambos productos en 60 % y 40 % de Rendimiento respectivamente.

Preparación 87

ter—butil éster del ácido 4—Quinoxalin—6—il—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico

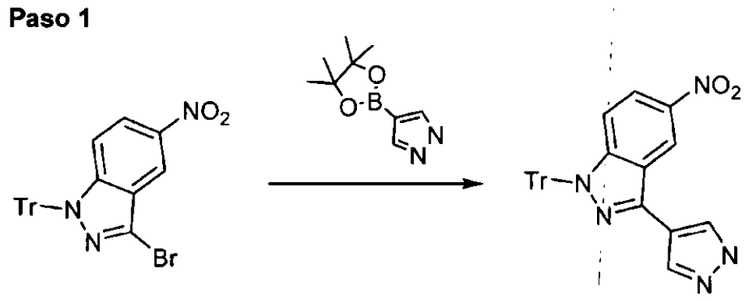


Una solución que contenía ter—butil éster del ácido 6—bromo—quinoxalina (417 mg, 2.0 mmol), 4—(4,4,5,5—tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—3,6—dihidro—2H—piridin—1—carboxílico (600 mg, 1,94 mmol), tetrakis [trifenilfosfin] paladio (108 mg, 0,1 mmol) y carbonato de sodio (solución 2 M, 3 ml) en 5 ml de dioxano/etanol/agua (7:3:1) se calentó a 160°C usando reactor de microondas durante 15 minutos. Luego de la reacción, acetato de etilo se agregó y la mezcla se filtró, se lavó con agua. Luego de la concentración al vacío, el producto se purificó usando cromatografía en columna (5% metanol en diclorometano)

Preparación 88

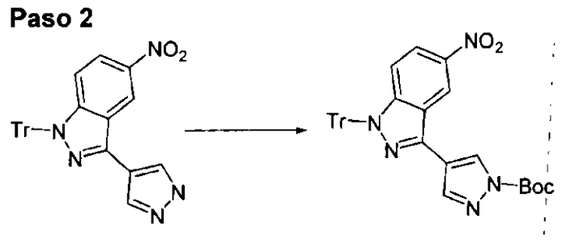
1—N ter—butil éster del ácido Tritii—4—(5—Amino—1—metil—1H—indazol—3—il)—pirazol—1—carboxílico

Paso 1



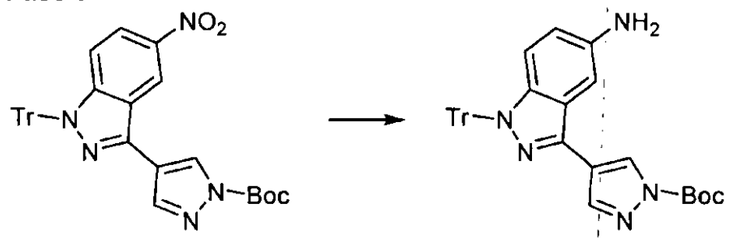
A un vial que contiene 3—bromo—5—nitro—1—tritil—1H—indazol (1,45 g, 3,00 mmol), 4—(4,4,5,5—TETRAMETIL—1.3,2—DIOXABOROLAN—2—IL)—1H—PIRAZOL (0,873 g, 4,50 mmol) [1.1'—Bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,245 g, 0,300 mmol) y Fosfato de potasio (1,59 g, 7,50 mmol) en una mezcla de 1,4—Dioxano (25 ml, 320 mmol) Agua (12 ml, 670 mmol) se desgasificó bajo una atmósfera de Nitrógeno. Esta mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta la mañana siguiente bajo una atmósfera de Nitrógeno. La TLC (20%EtOAc/hexano) mostró material de partida. La MS mostró (M+H) en 472. La reacción se diluyó con EtOAc y Agua (50/50 ml) y se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio (2 g, 20 mmol) y rotavap para dar un producto en bruto, 2,2 g. El producto en bruto se cromatografió (30%EtOAc/Hexano) en Biotage (40L) para obtener el producto (fracción 2), M+H at 472. 5—nitro—3—(1H—pirazol—4—il)—1—tritil—1H—indazol (0,54 g; Rendimiento = 38%)

Paso 2



En un a Balón se agregó 5—nitro—3—(1H—pirazol—4—il)—1—tritil—1H—indazol (0,390 g, 0,827 mmol, material de partida sin reaccionar, cloruro de metileno (5,00 ml, 78,0 mmol), Di—ter—Butildicarbonato (0,228 g, 1.04 mmol) 4—Dimetilaminopiridina (0,127 g, 1.04 mmol) La reacción se agitó durante 2 días bajo atmósfera de Nitrógeno. La TLC (20%EtOAc/Hexano) mostró la reacción completa. La reacción se cargó en Biotage 40S y se eluyó con 20%EtOAc/hexano para dar ter—butilo 4—(5—nitro—1—tritil—1H—indazol—3—il)—1H—pirazol—1—carboxilate (0,44 g; Rendimiento = 93%)

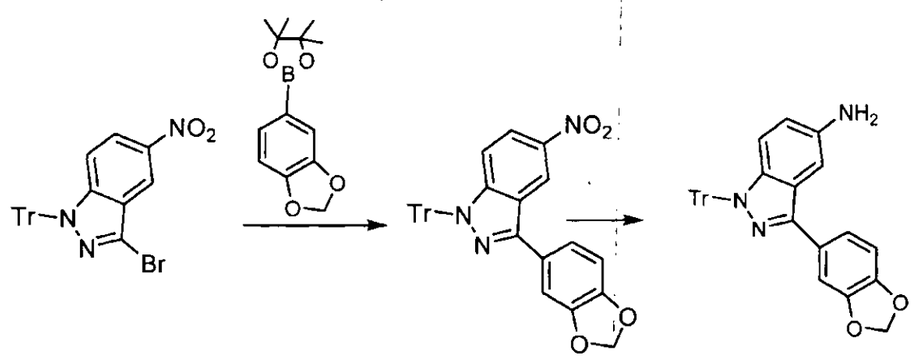
Paso 3



En un Balón se agregó 4—(5—nitro—1—tritil—1H—indazol—3—il)—1H—pirazol—1—carboxilato de ter—butilo (0,440 g, 0,770 mmol) y 10 ml de MeOH y 5 ml de EtOAc seguido de Paladio (0,100 g, 0,000470 mmol). La reacción se desgasificó bajo Hidrógeno (2000 ml, 90 mmol) en el globo, se agitó hasta la mañana siguiente. La TLC (20%EtOAc/Hexano) y MS mostraron la reacción completa. La reacción se filtró a través de Celite y se pasó por rotovap hasta la sequedad para dar ter—butilo 4—(5—amino—1—tritil—1H—indazol—3—il)—1H—pirazol—1—carboxilate (0,400 g; Rendimiento = 95,9%)

Preparación 89

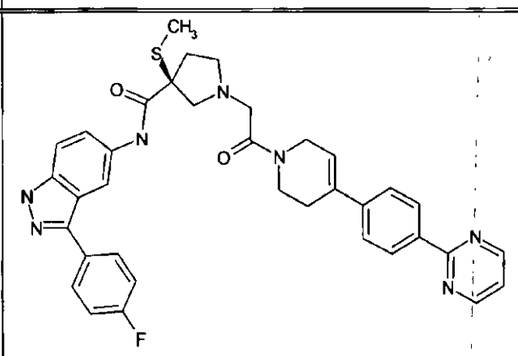
Preparación de 1—N—Tritil—3—Benzo[1.3]dioxol—5—il—1—metil—1H—indazol—5—ilamina

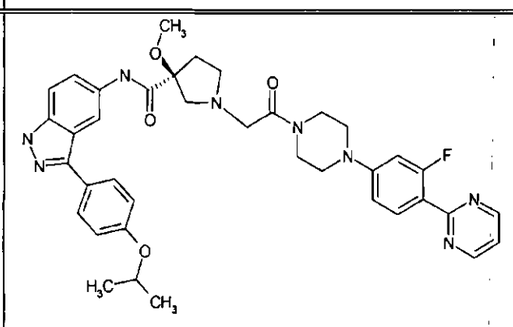
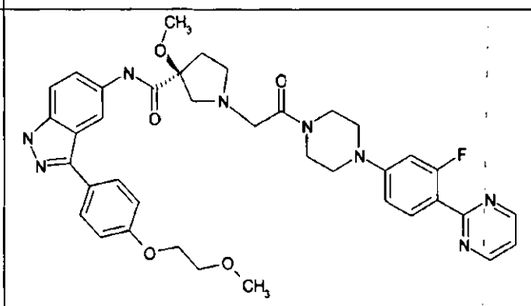
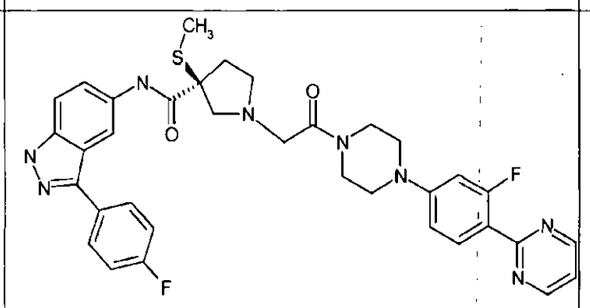


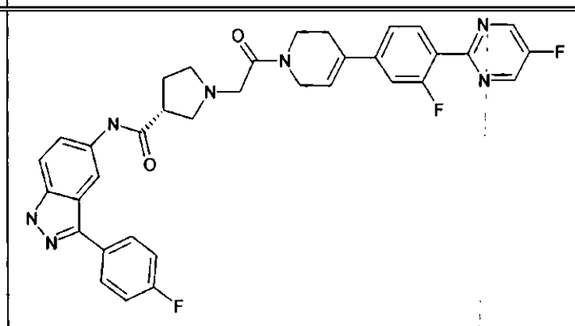
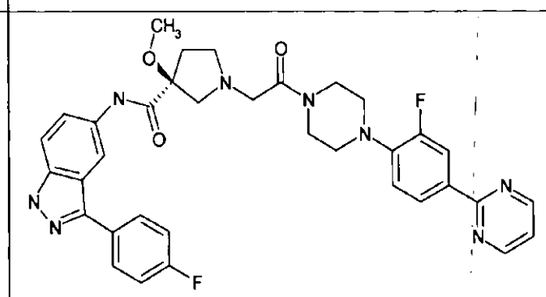
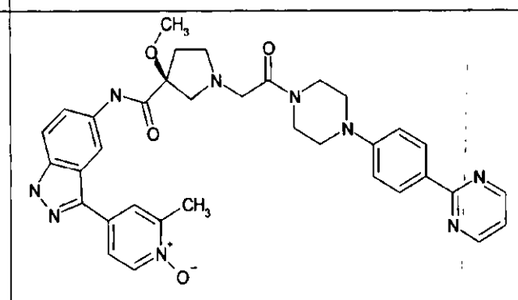
1—N—Tritil—3—Benzo[1.3]dioxol—5—il—1—metil—1H—indazol—5—ilamina se preparó por la sustitución de 5—(4,4,5,5—Tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—benzo[1.3]dioxol en lugar de 4—(4,4,5,5—Tetrametil—[1.3,2]dioxaborolan—2—il)—1H—pirazol en la Preparación 88 in Pasos 1 y 3.

La Tabla 27 provee data para los compuestos de los Ejemplos 613 a 623.

Tabla 27

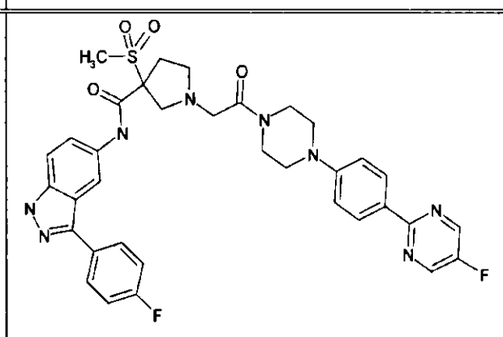
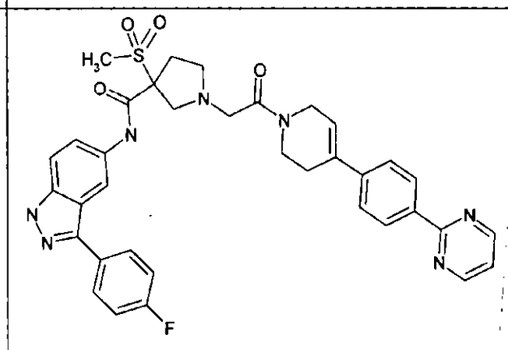
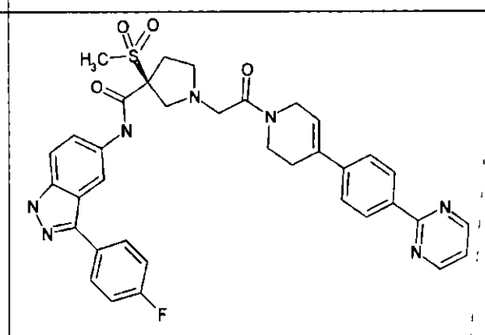
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
613 (16AA)		648,4	2,8

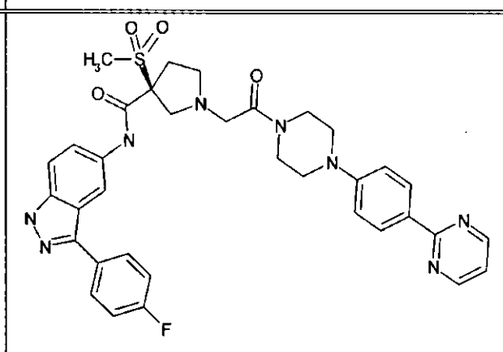
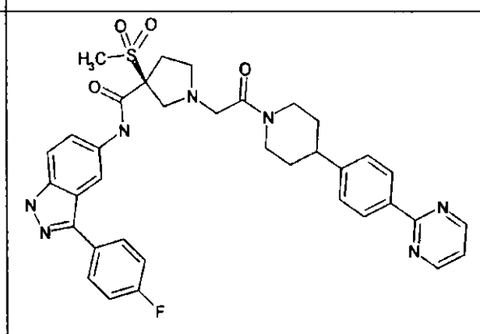
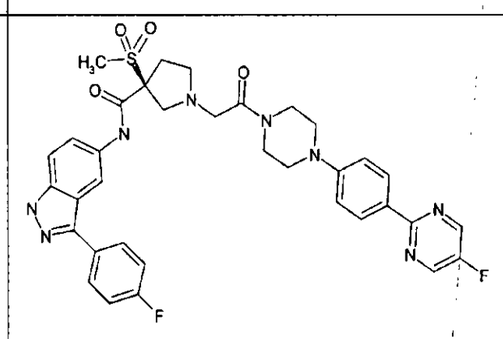
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
614 (9AB)		693,4	2,84
615 11AB		709,4	2,54
616 (13AB)		669,4	2,75

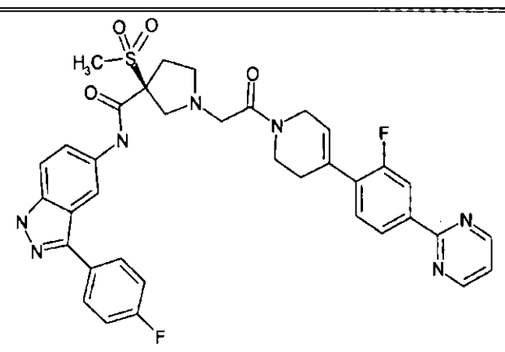
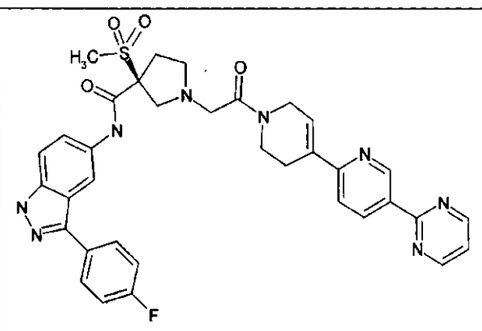
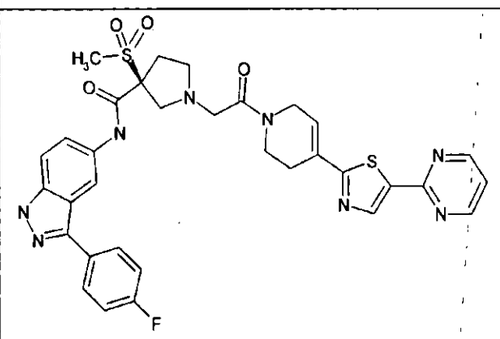
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
617 (25AB)		638,4	3,33
619 (33AB)		653,4	2,89
620		648,4	2,12

401

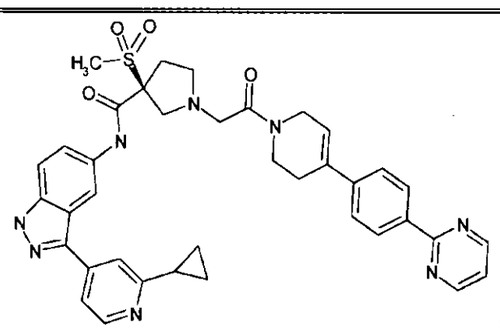
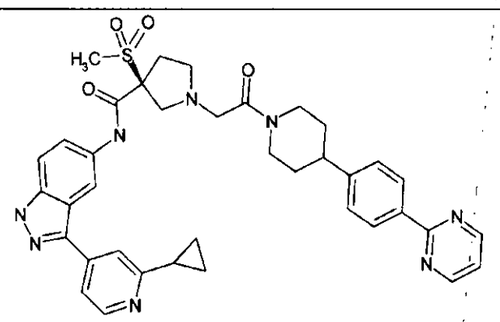
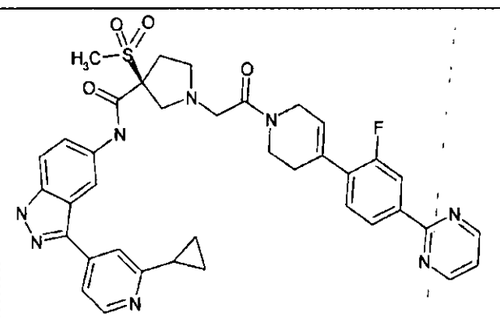
Tabla 28

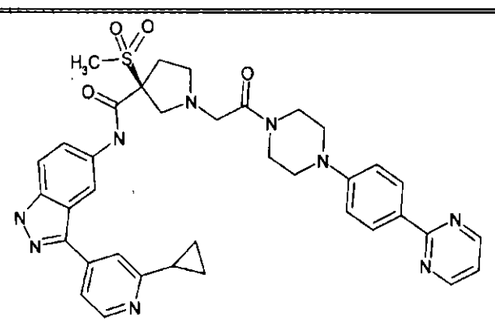
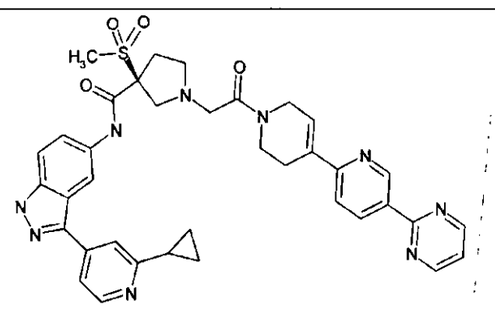
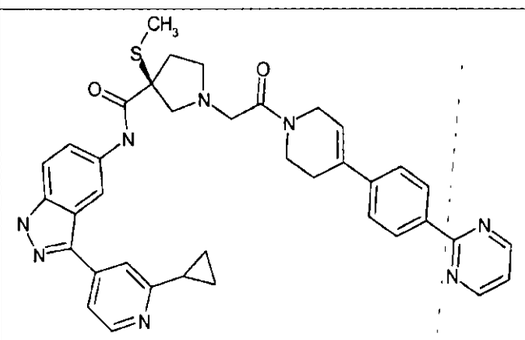
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
625		701,4	3,05
626		680,4	2,99
627	 (ver también Ejemplo 619)	680,4	2,8

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
628		683,4	2,93
629		682.4	2,83
630		701,4	3,04

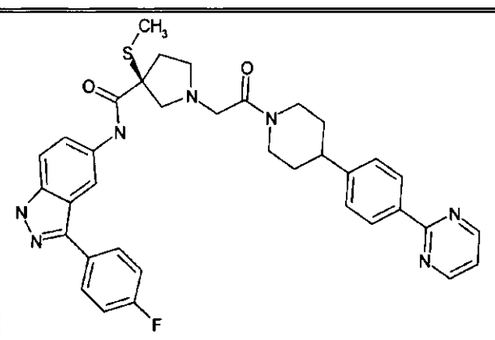
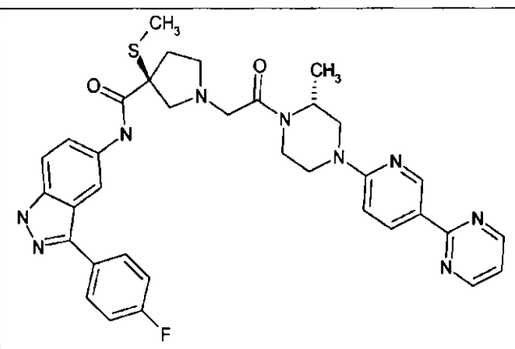
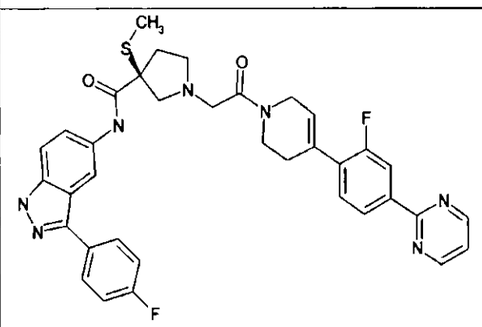
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
631		698,4	3,1
632		681,4	2,5
633		687,4	2,54

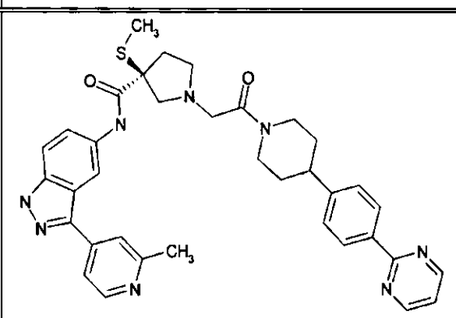
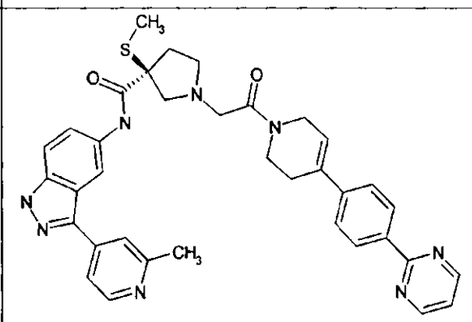
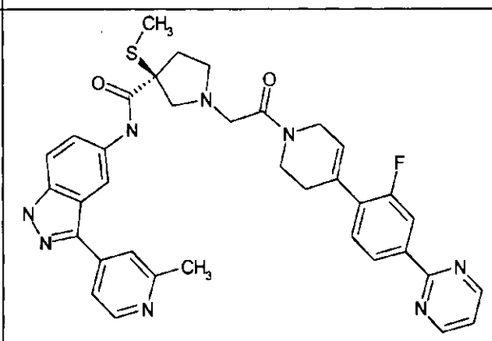
814

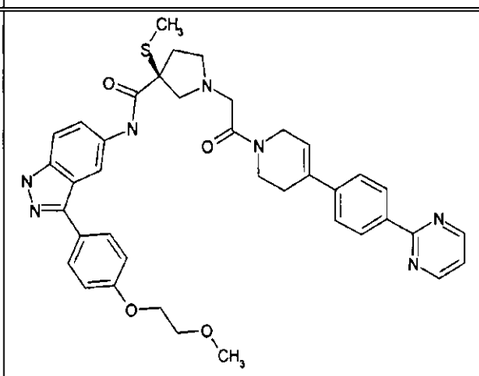
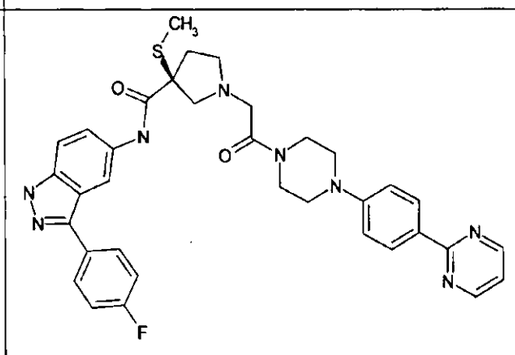
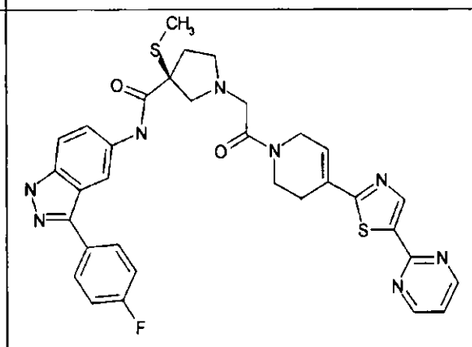
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
634		703,4	2,33
635		705,4	2,25
636		721,4	2,38

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
637		706,4	2,14
638		704,4	1,93
639		671,4	2,31

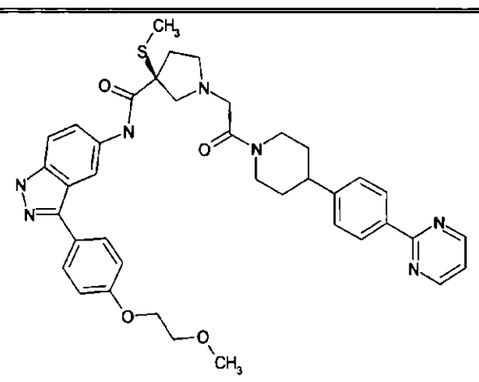
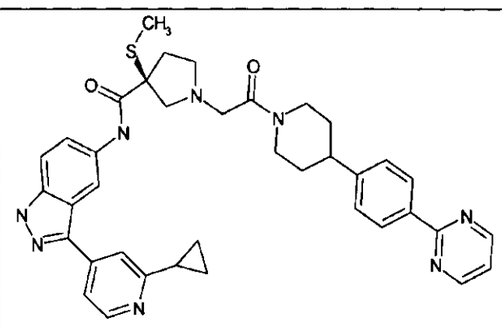
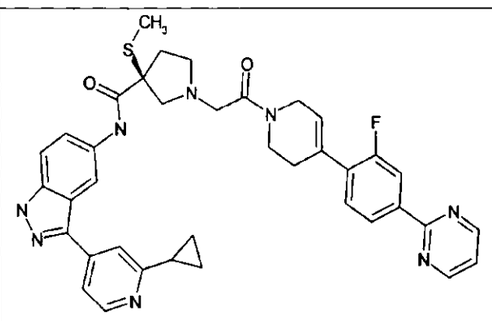
8/16

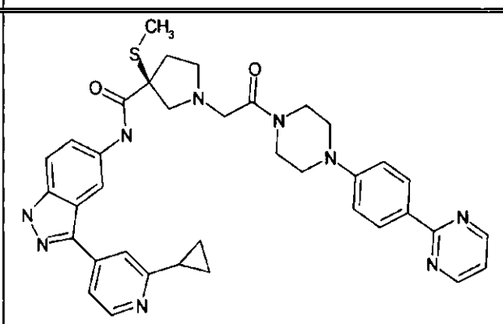
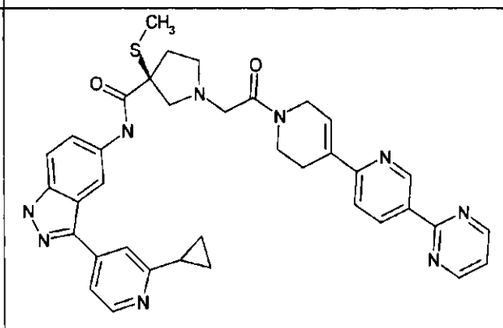
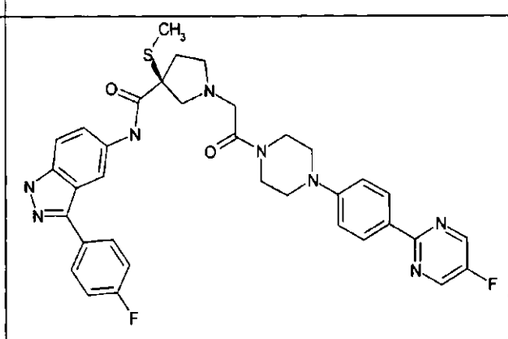
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
640		650,4	2,8
641		666,4	2,37
642		666,4	3,14

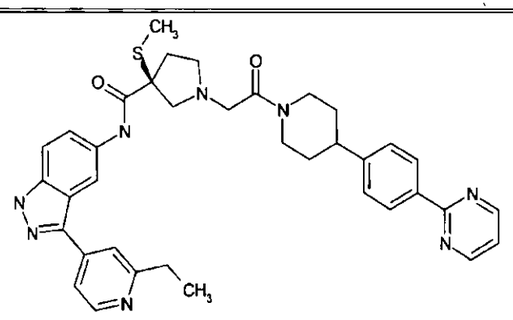
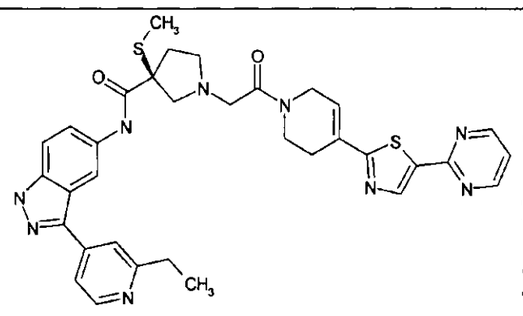
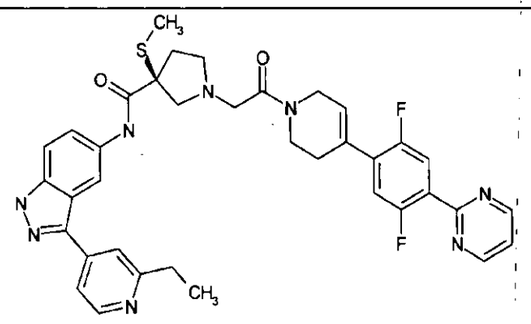
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
643		647,4	2,16
644		645,4	2,03
645		663,4	2,14

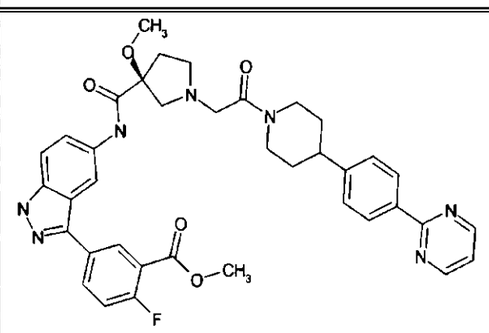
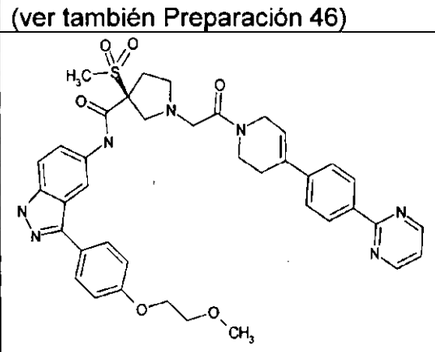
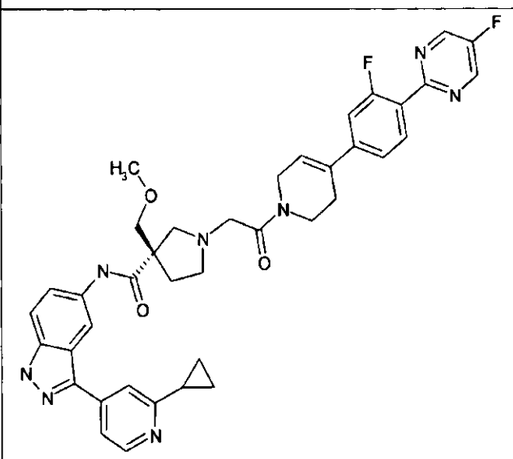
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
646		704,4	2,72
647		651,4	2.74
648		655,4	2.72

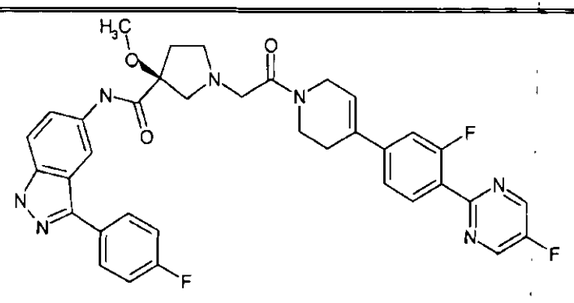
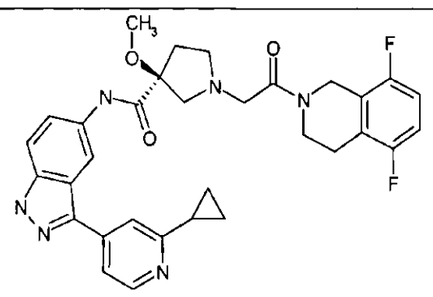
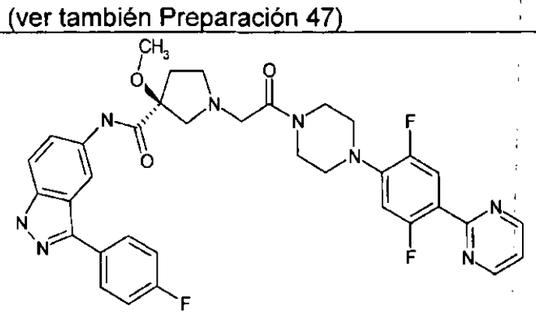
819

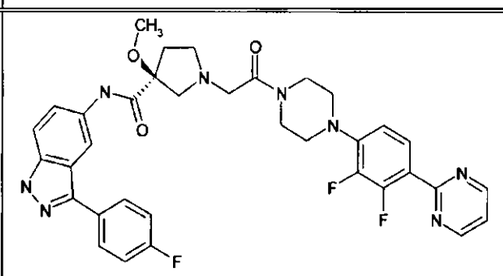
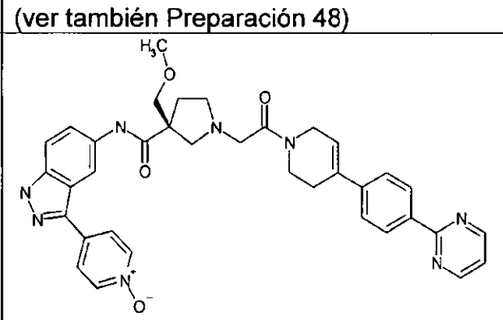
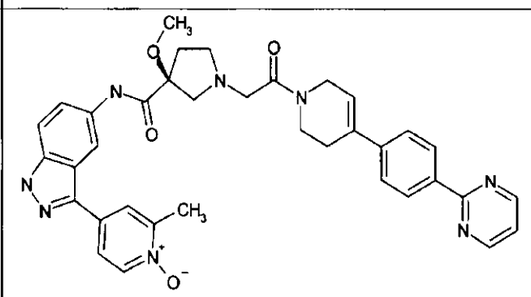
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
649		706,4	2.8
650		673,4	2.29
651		689,4	2.4

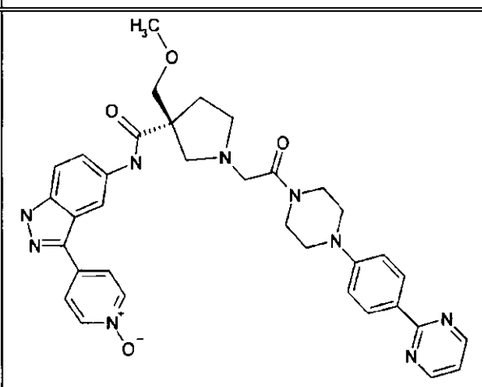
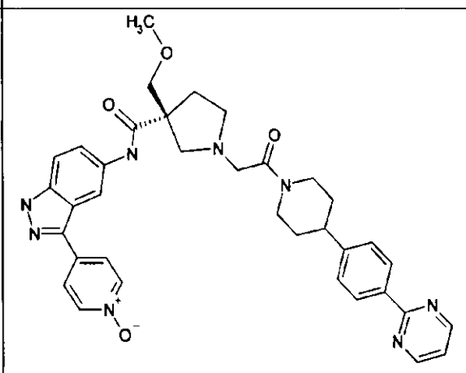
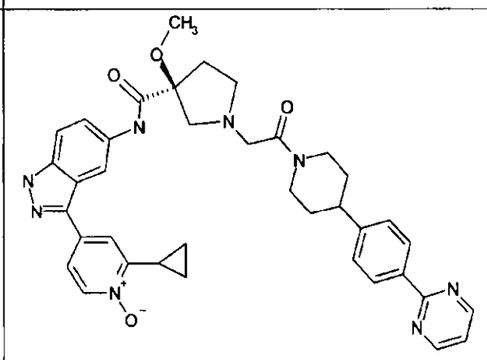
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
652		674,4	2.17
653		672.4	2.01
654		669,4	3,16

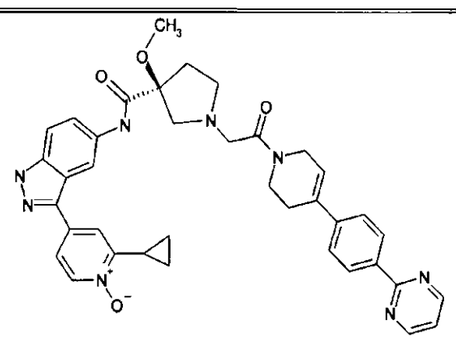
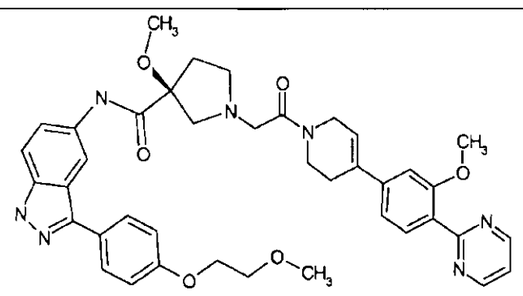
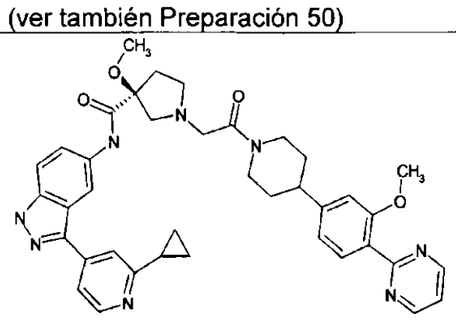
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
655		661,4	2.82
656		666,3	2.66
657		695,3	2.83

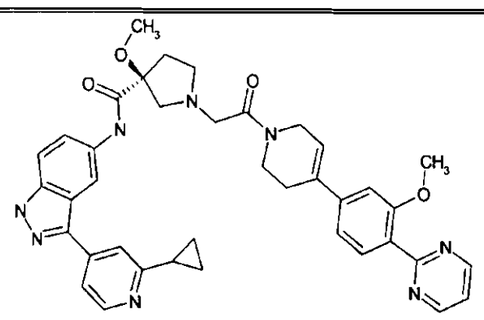
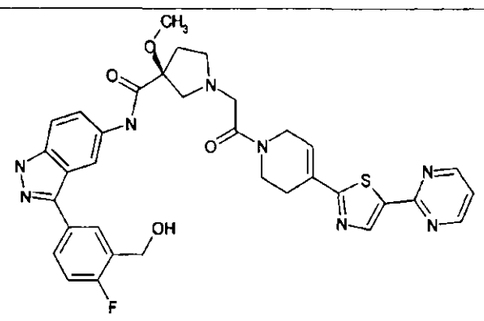
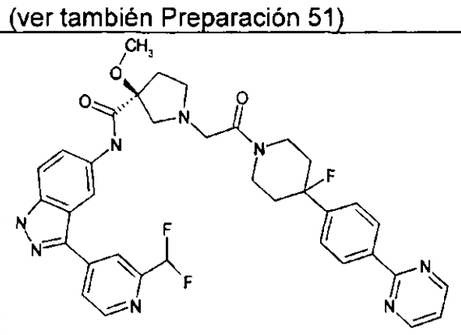
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
658	 (ver también Preparación 46)	692.4	2.92
659		736,4	2.8
660	 (ver también Ejemplo 618)	705,4	2,51

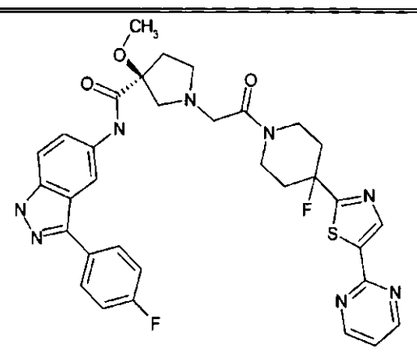
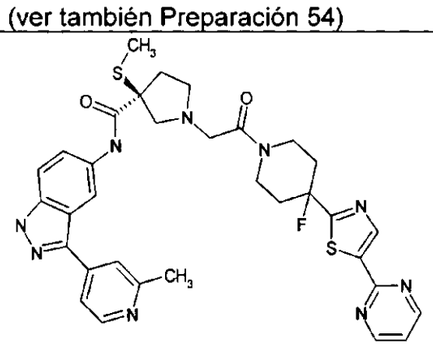
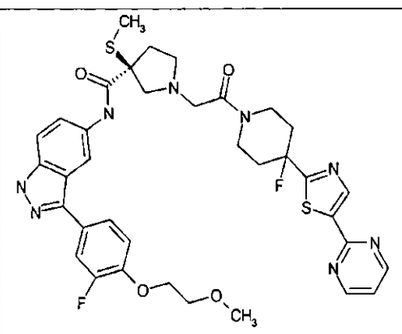
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
661		668,4	3,06
662	 (ver también Preparación 47)	587,3	2.46
663	 (ver también Preparación 49)	671,4	2.8

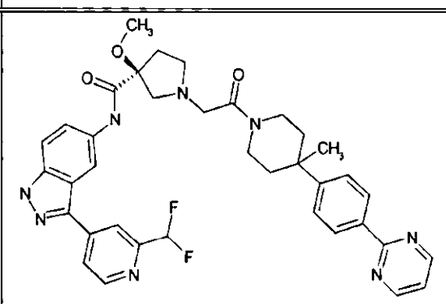
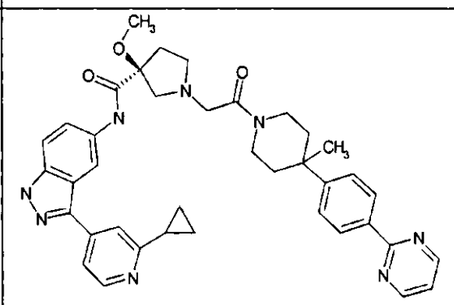
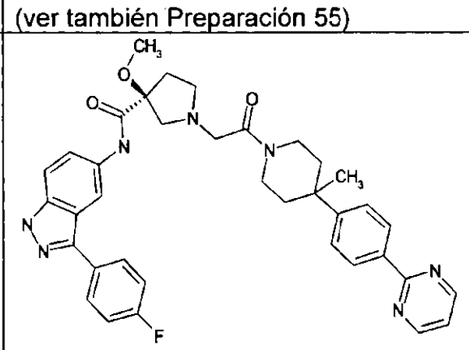
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
664	 (ver también Preparación 48)	671,4	2.78
665		645,4	2.48
666	 (ver también Ejemplo 620)	645,4	2.31

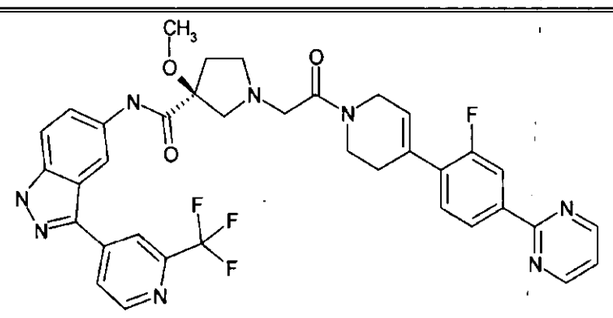
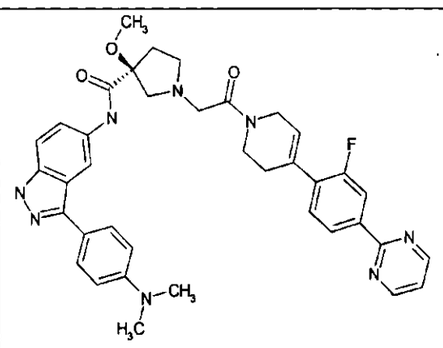
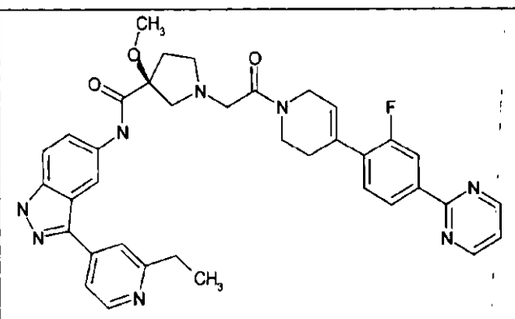
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
667		648,4	2.15
668		647,4	2.28
669		673,4	2,56

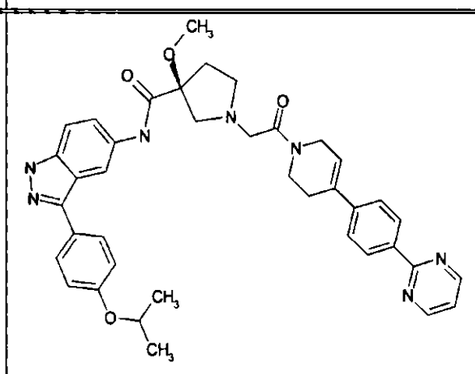
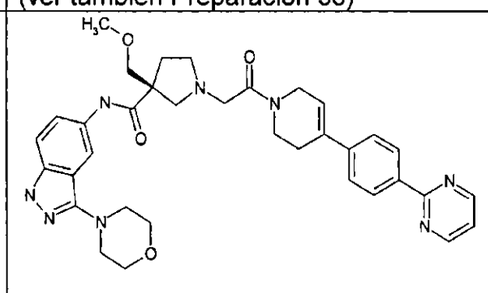
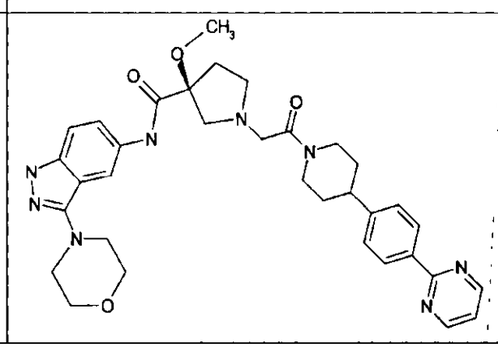
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
670		671,4	2,58
671	 (ver también Preparación 50)	718,4	2.67
672		687,4	2.18

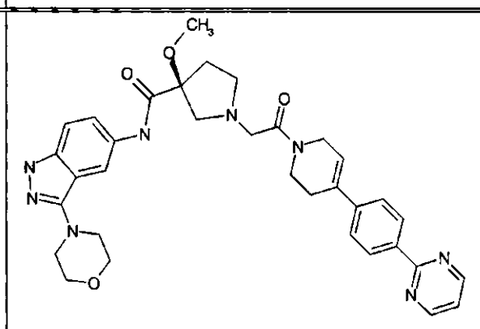
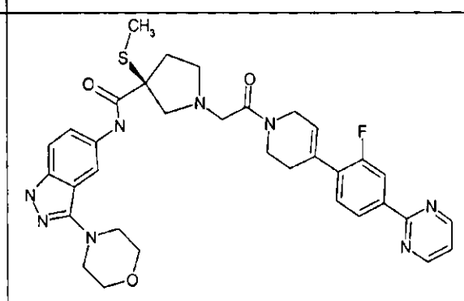
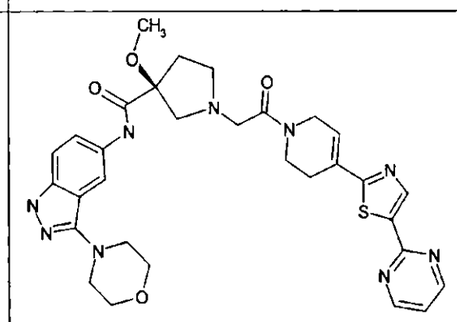
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
673		685,4	2.13
674	 (ver también Preparación 51)	669,4	2.45
675	 (ver también Preparación 52)	685,4	2.98

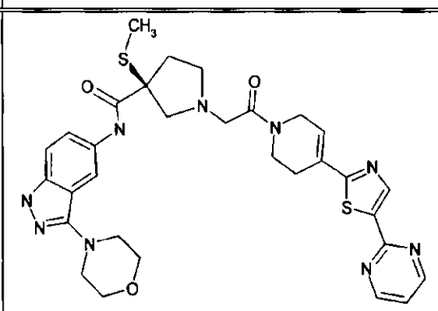
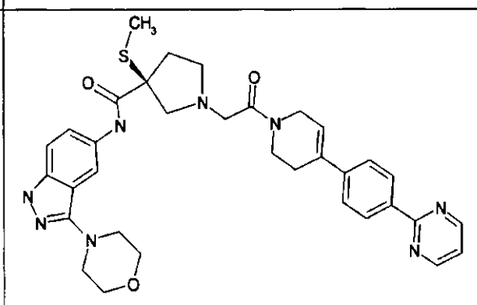
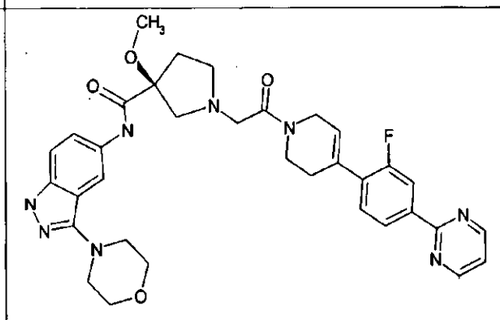
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
676	 (ver también Preparación 54)	659,4	2.86
677		672.4	2.01
678		749,4	2.9

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
679		681,4	2.85
680	 (ver también Preparación 55)	671,4	2.47
681		648,4	2.87

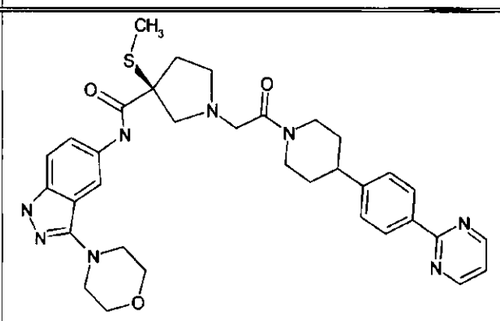
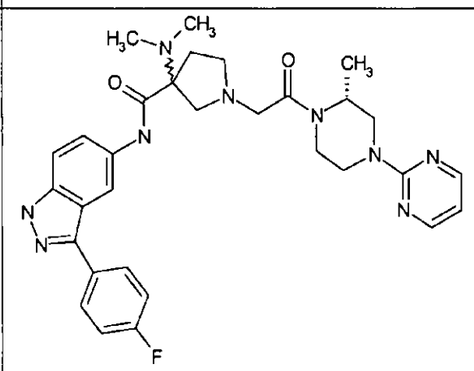
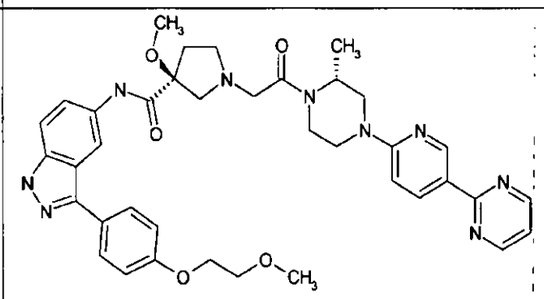
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
682		701,4	3,36
683		675,4	2.33
684		661,7	3,21

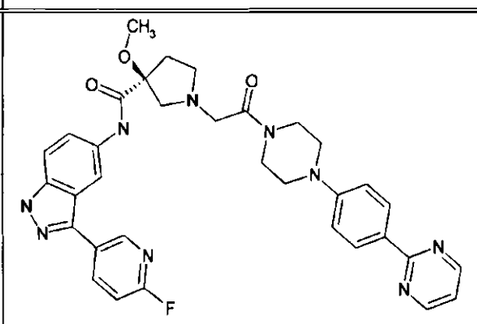
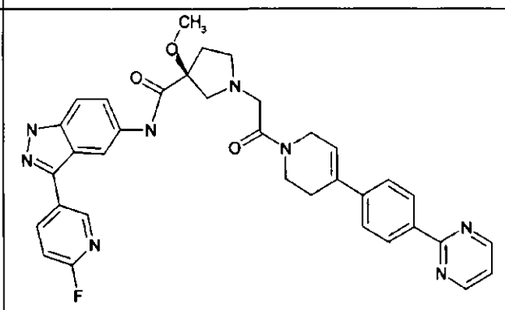
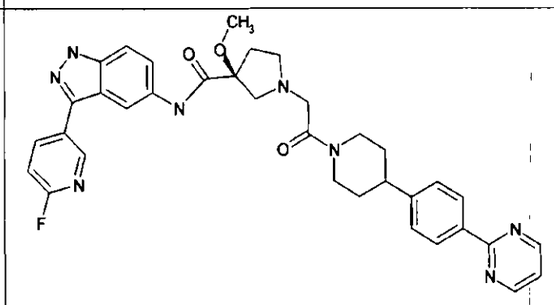
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
685	 (ver también Preparación 56)	623	2.41
686		637	2.65
687		625	2.47

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
688		672	3,08
689		657	2.63
690		630	2.18

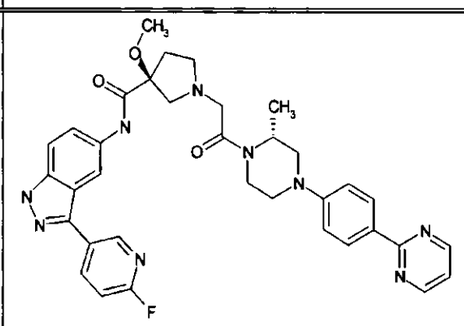
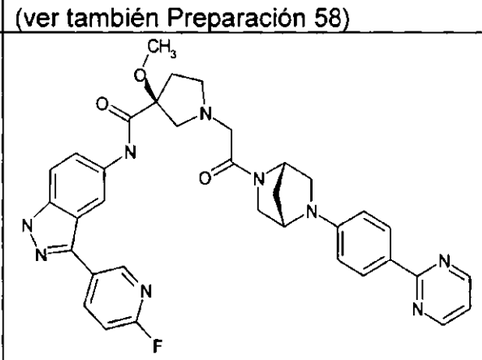
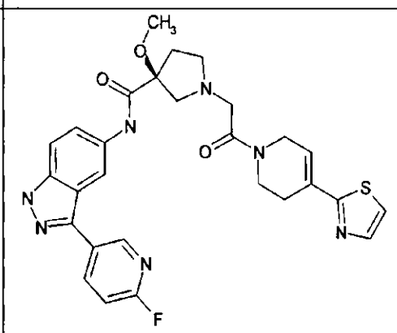
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
691		646	2.29
692		639	2.46
693		641	2,51

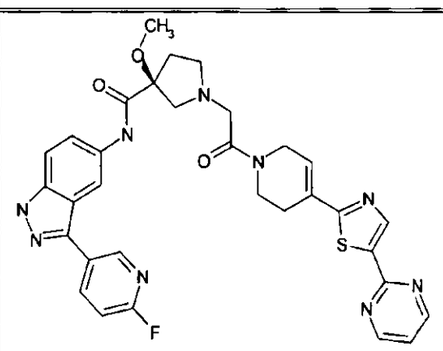
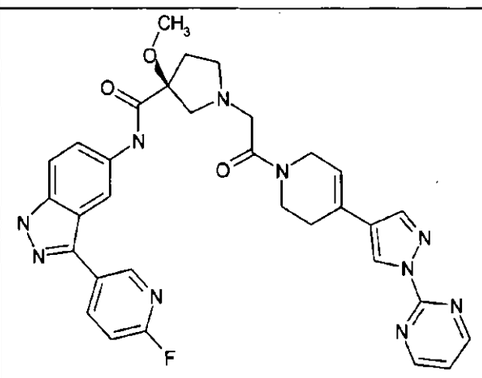
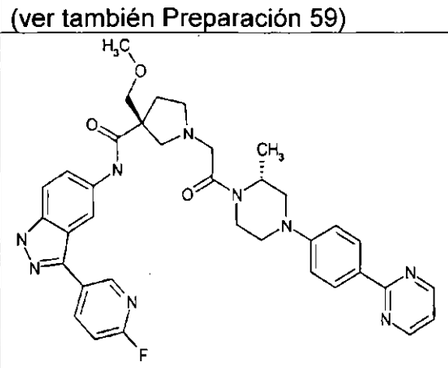
834

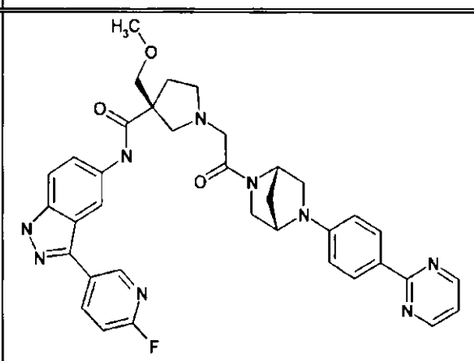
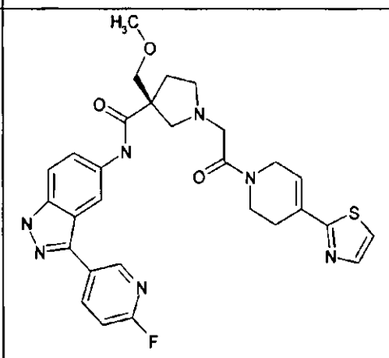
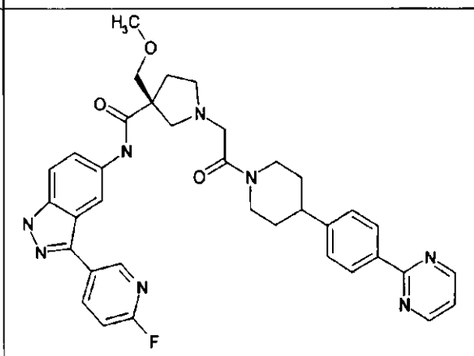
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
694		641	2.49
695		586	2.62
696	 (ver también Preparación 57)	706	2.46

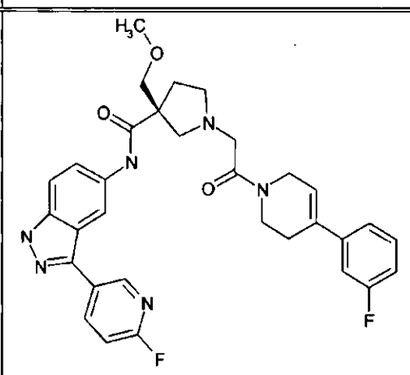
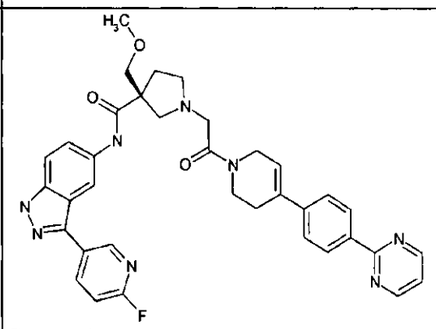
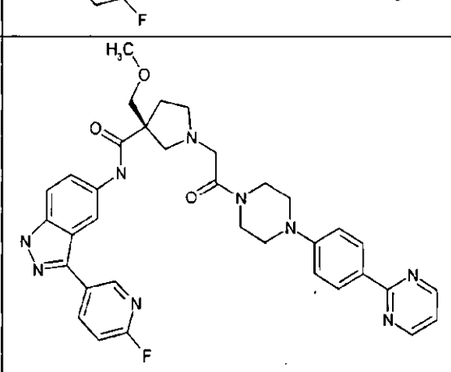
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
697		636,7	3,12
698		633,7	3,46
699		635,7	3,33

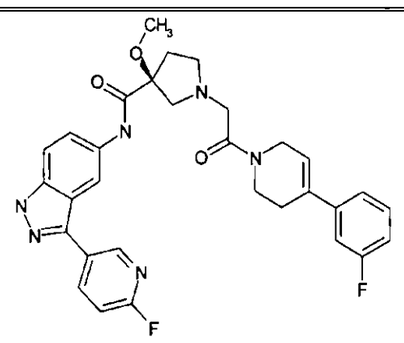
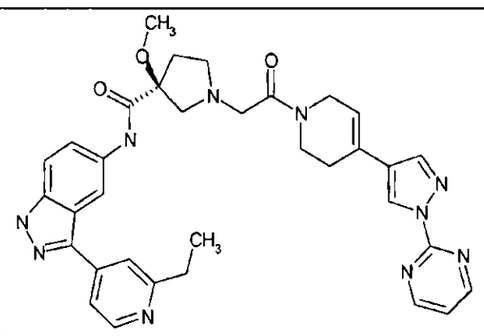
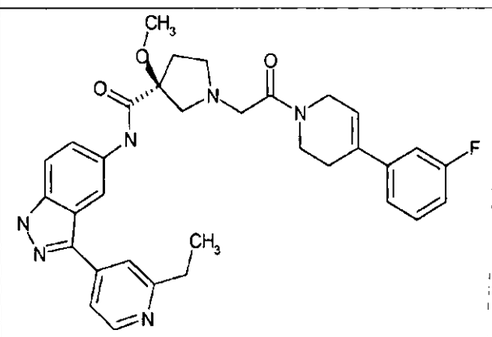
896

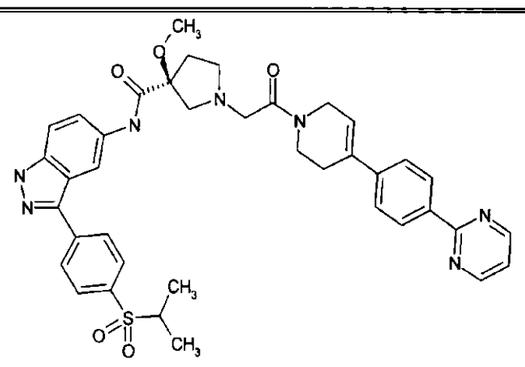
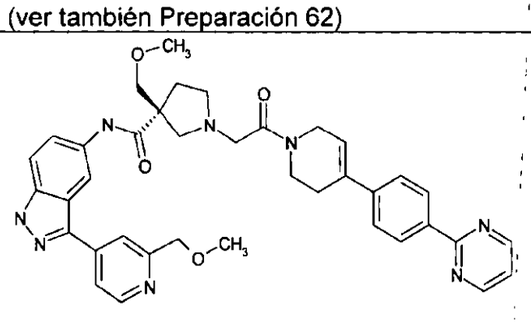
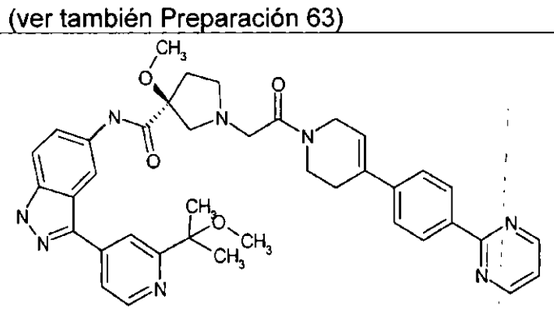
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
700	 (ver también Preparación 58)	650,7	3,24
701		648,7	3,05
702		562.6	2.83

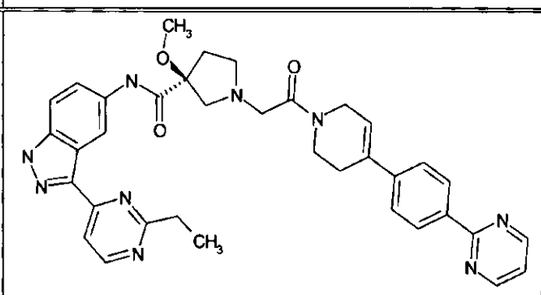
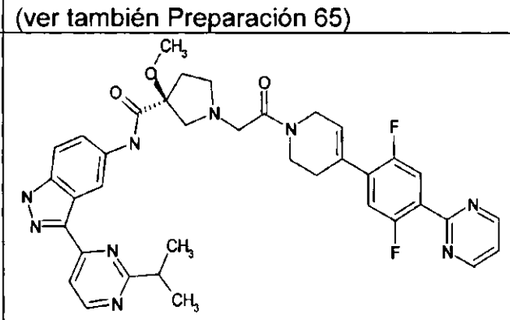
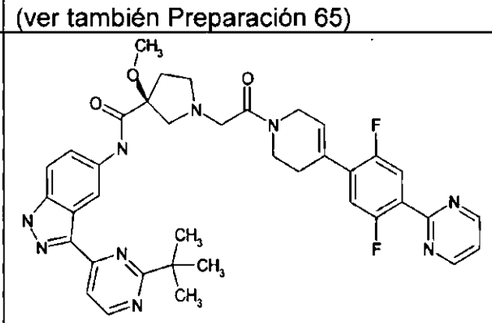
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
703		640,7	3,12
704	 (ver también Preparación 59)	623,7	2.88
705		664,7	3,4

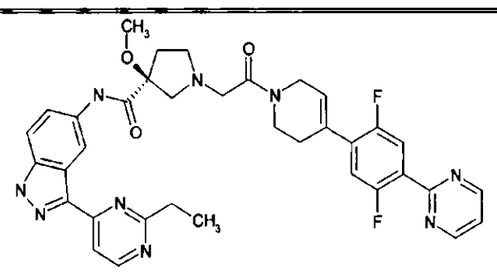
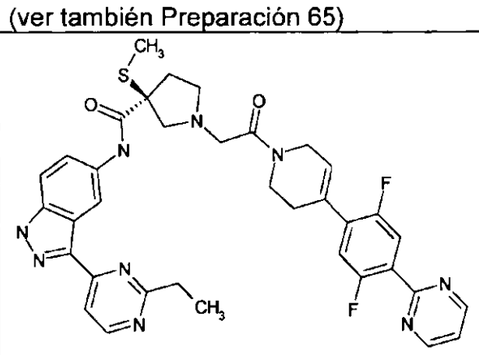
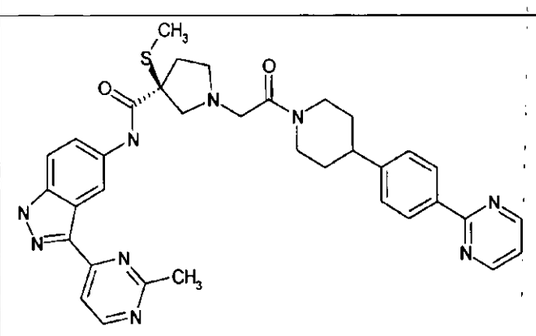
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
706		662.7	3,16
707		576,7	2.97
708		649,7	3,45

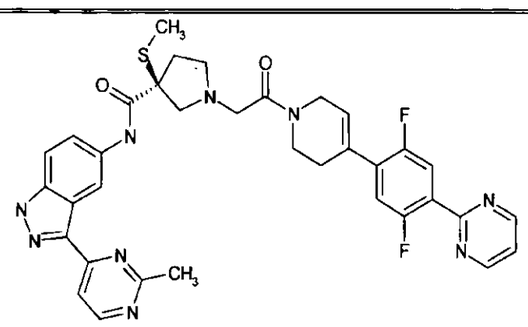
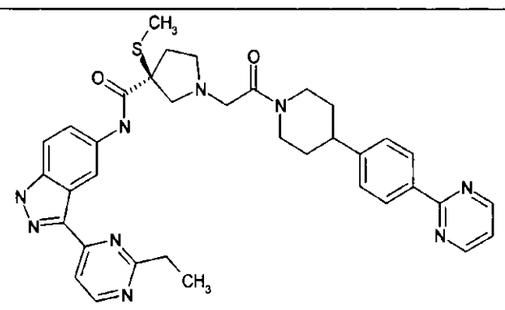
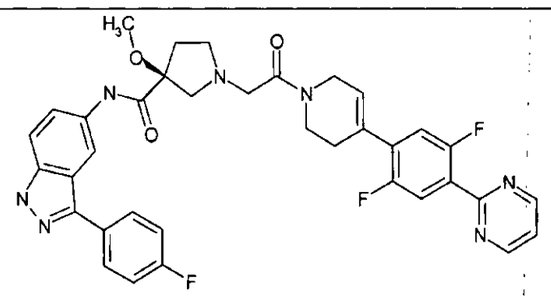
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
709		587,6	3,58
710		647,7	3,49
711		650,7	3,23

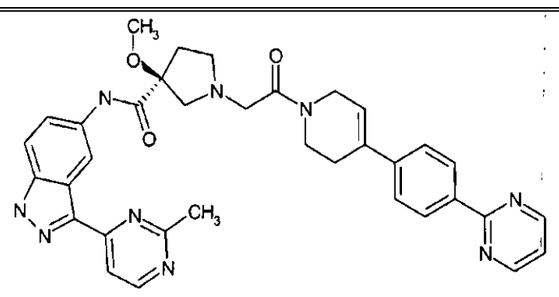
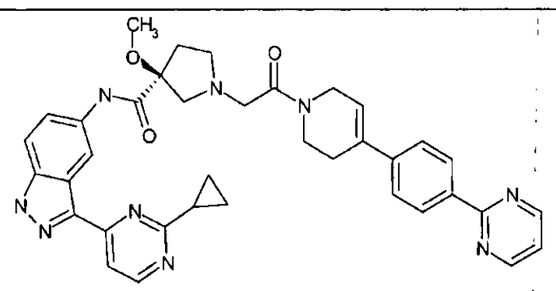
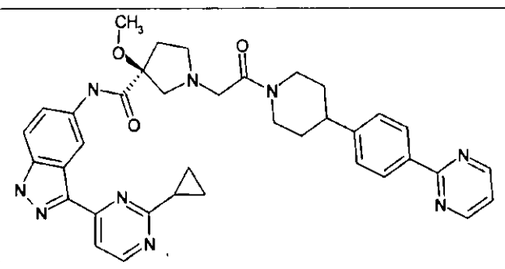
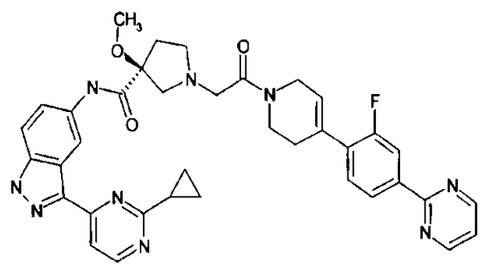
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
712		573,6	3,45
713		633,7	2.34
714	 (ver también Preparación 60)	583,7	2.81

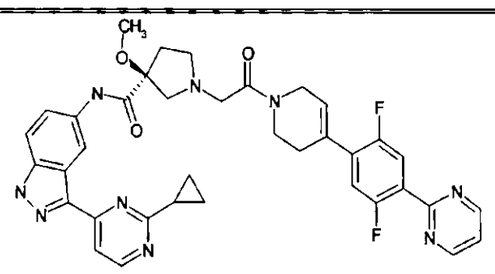
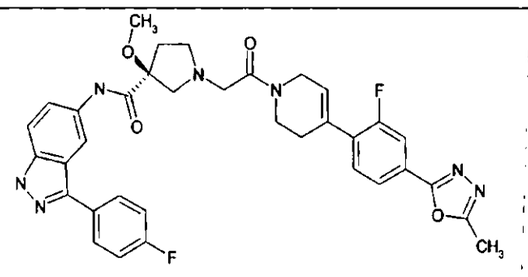
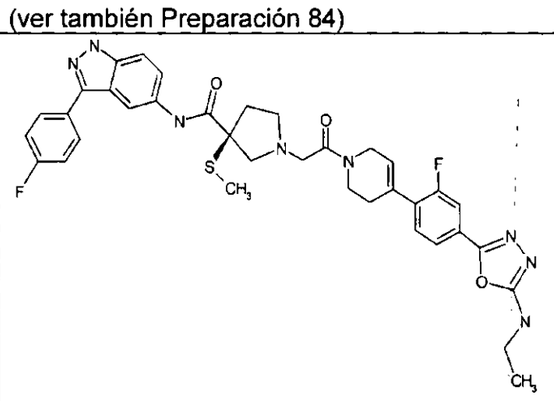
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
715	 (ver también Preparación 62)	602.8	3,65
716	 (ver también Preparación 63)	709,8	2.62
717	 (ver también Preparación 64)	683,9	3

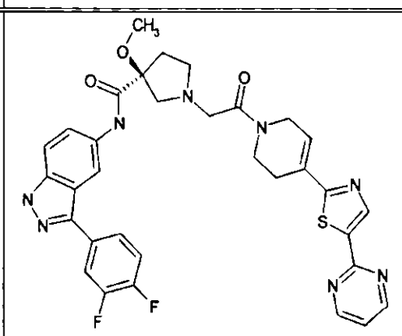
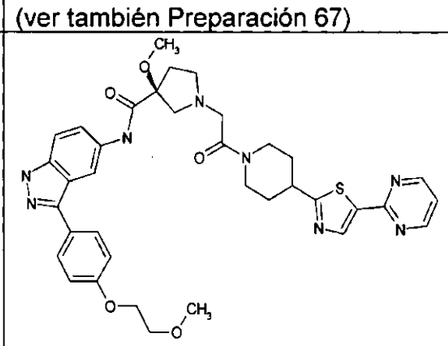
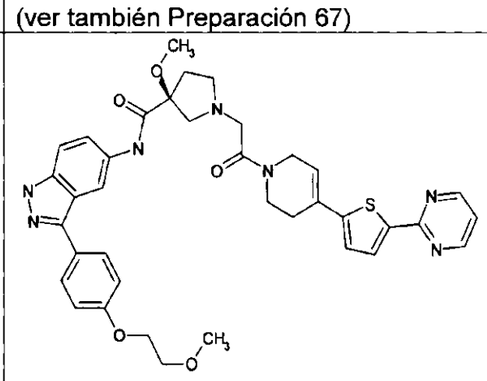
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
718	 (ver también Preparación 65)	676,8	3,09
719	 (ver también Preparación 65)	694,3	3,71
720	 (ver también Preparación 65)	708,4	4,08

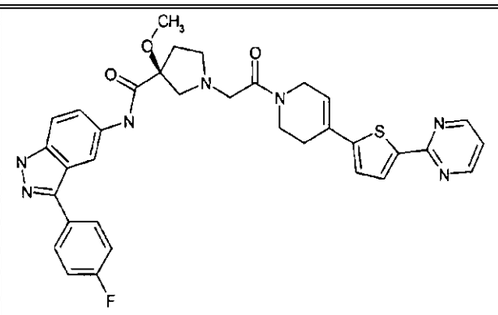
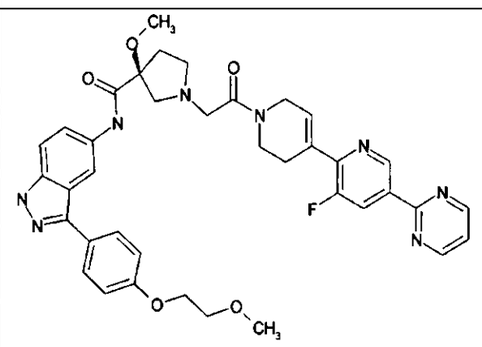
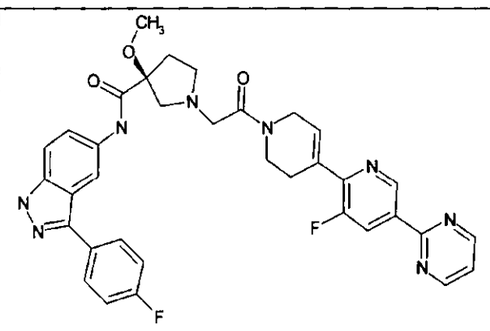
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
721	 (ver también Preparación 65)	680,3	3,09
722		696,2	3,52
723		648,3	2.98

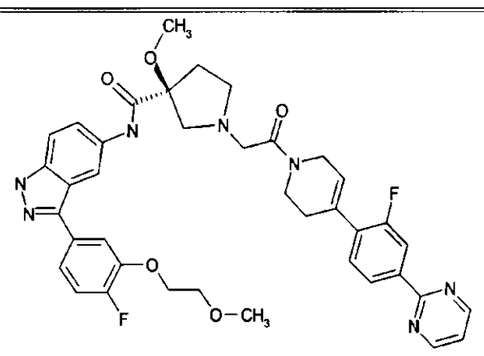
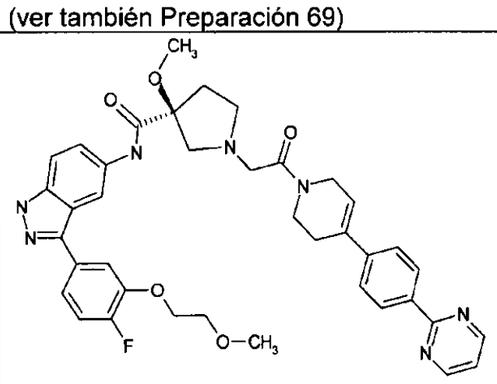
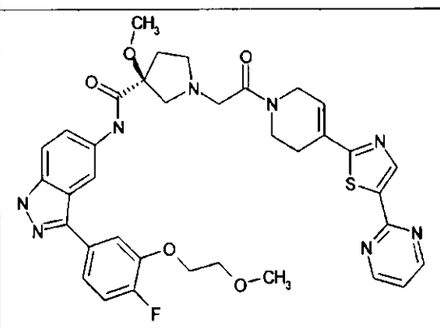
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
724		682.2	3,01
725		667,3	3,12
726	 (ver también Preparación 66)	668,4	3,21

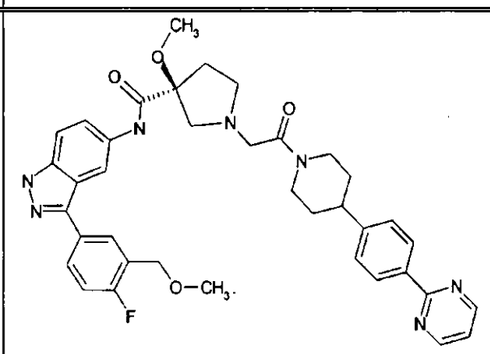
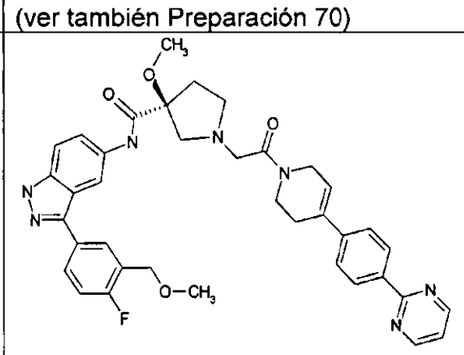
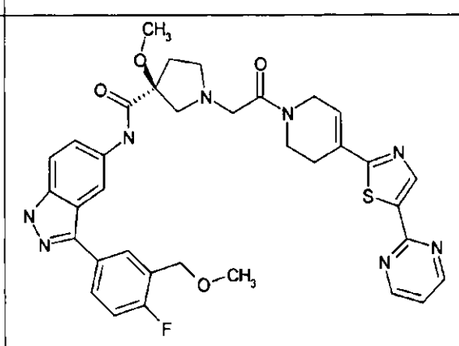
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
727		630,3	3,29
728		656	3,22
729		658,3	3,38
730		674	3,84

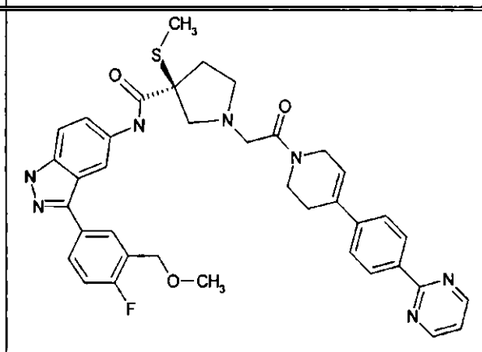
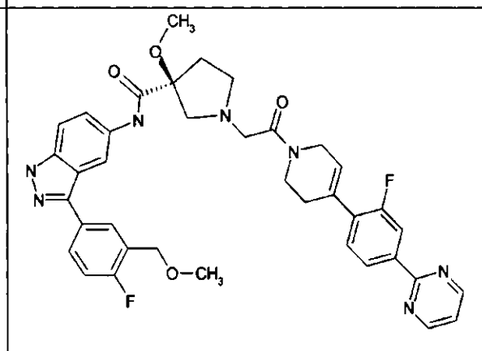
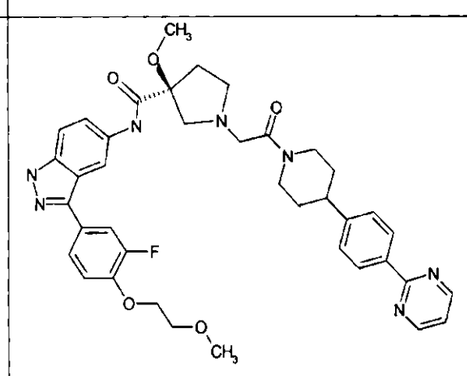
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
731		692	3,41
732	 (ver también Preparación 84)	654,4	3,02
733		699,4	2.9

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
734	 (ver también Preparación 67)	657,4	2.73
735	 (ver también Preparación 67)	697,3	3,31
736	 (ver también Preparación 68)	694,2	4,07

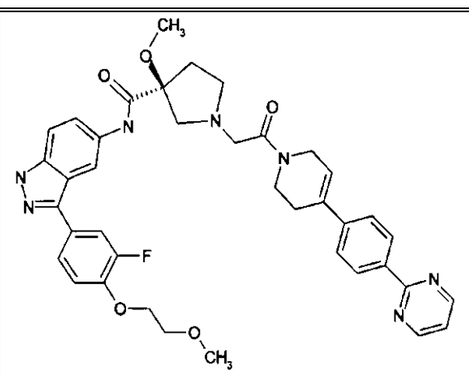
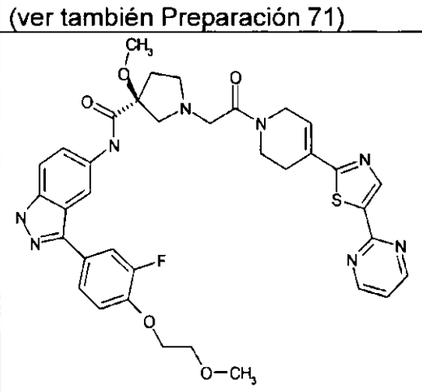
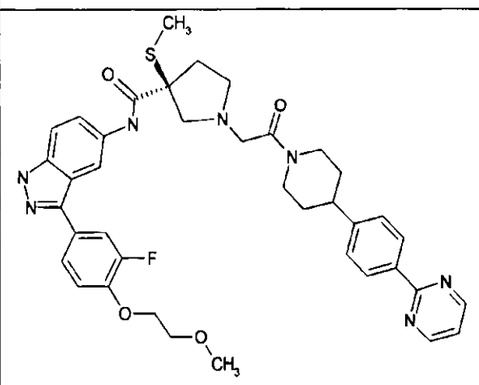
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
737		638,3	3,56
738		707,3	3,57
739		651.3	3,69

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
740	 (ver también Preparación 69)	724,4	3,16
741		706,4	3,24
742		713,4	2.7

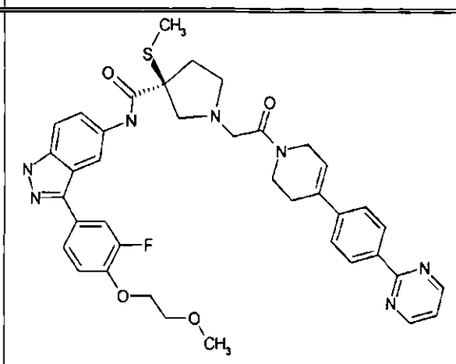
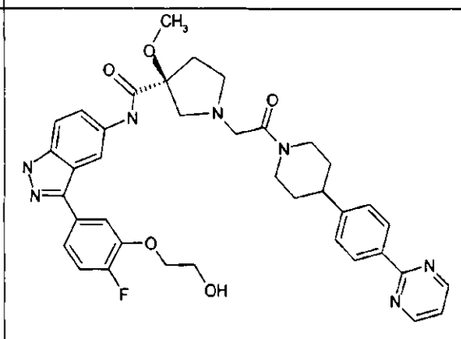
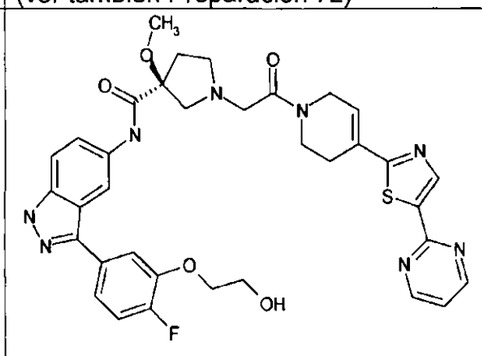
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
743	 (ver también Preparación 70)	678,4	3,2
744		676,4	3,18
745		683,4	2.71

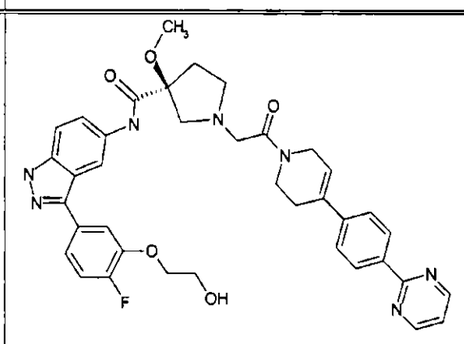
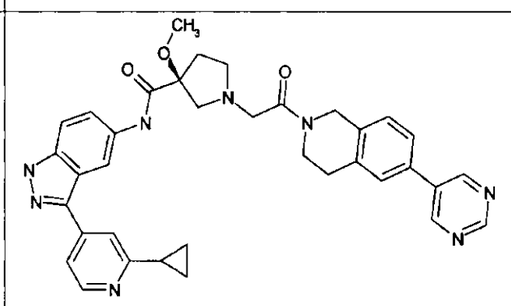
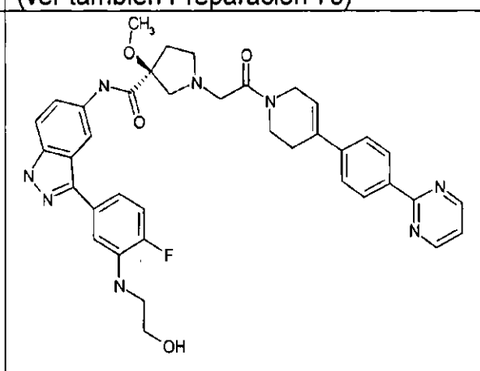
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
746		692.4	2.91
747		694,4	2.91
748		708,4	2.81

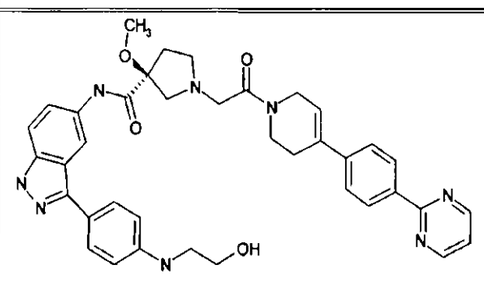
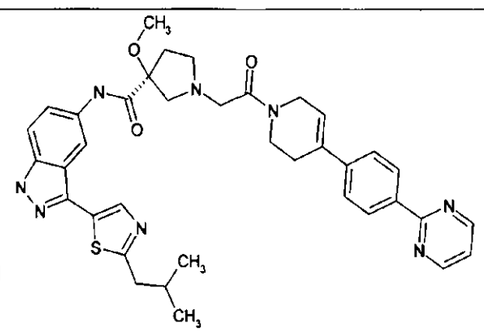
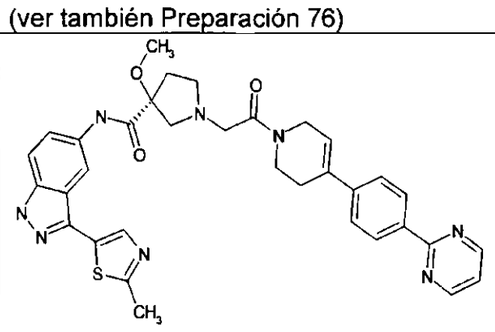
852

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
749	 (ver también Preparación 71)	706,4	2.85
750		713,4	2.68
751		724,4	2.94

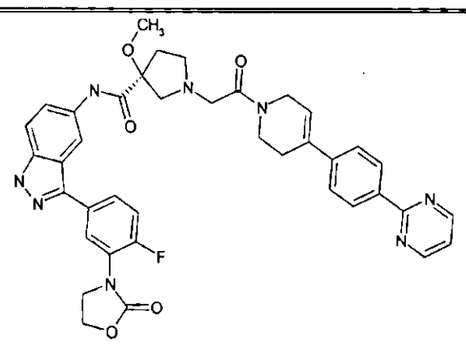
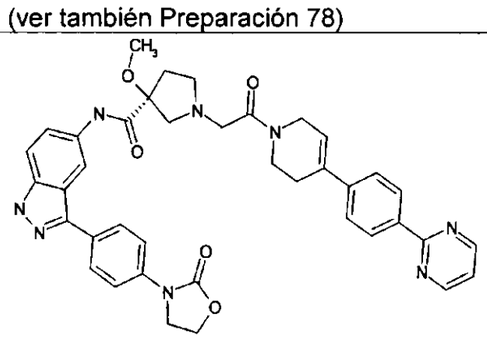
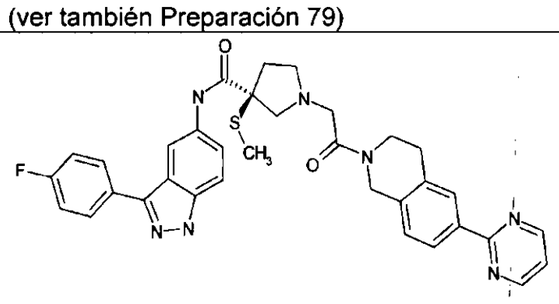
453

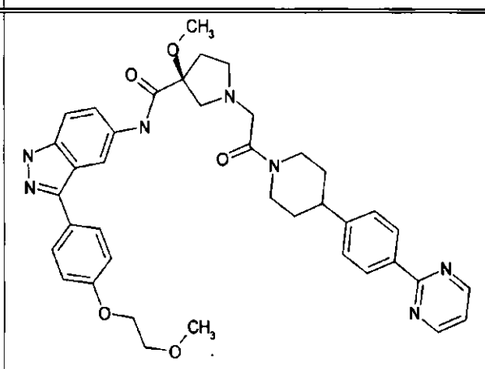
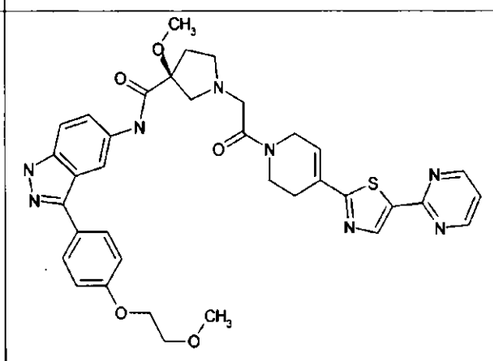
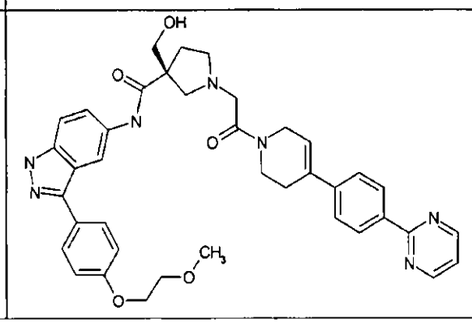
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
752		722.4	2.97
753	 (ver también Preparación 72)	694,4	2.62
754		699,4	2.44

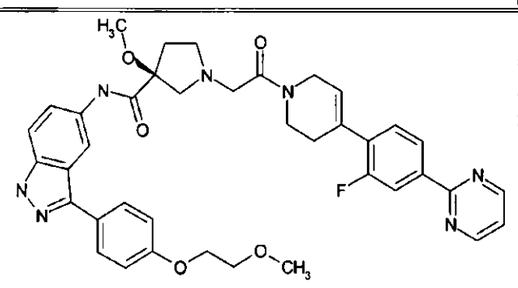
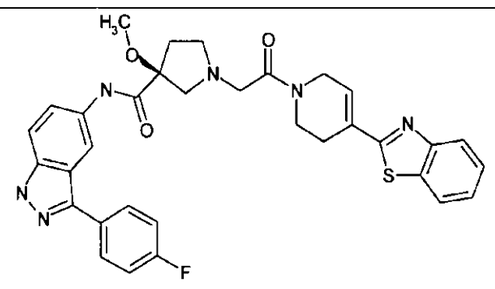
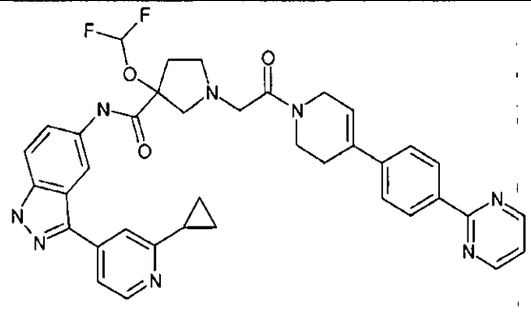
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
755		692.4	2.65
756	 (ver también Preparación 73)	629,7	2,57
757	 (ver también Preparación 74)	691.2	3,54

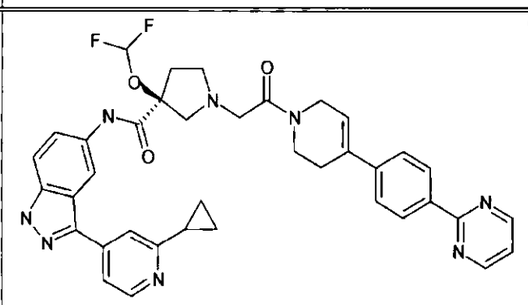
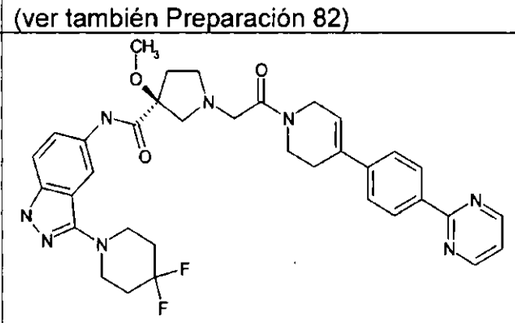
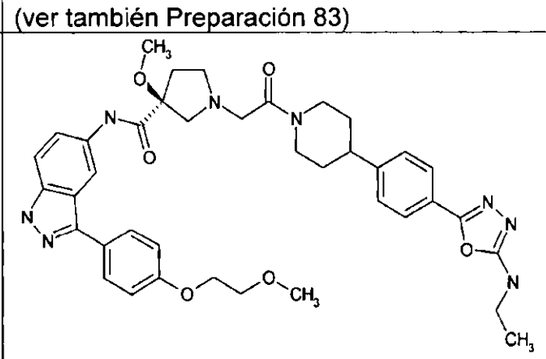
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
758		673,2	2.92
759	 (ver también Preparación 76)	677,2	3,93
760	 (ver también Preparación 77)	635,2	3,33

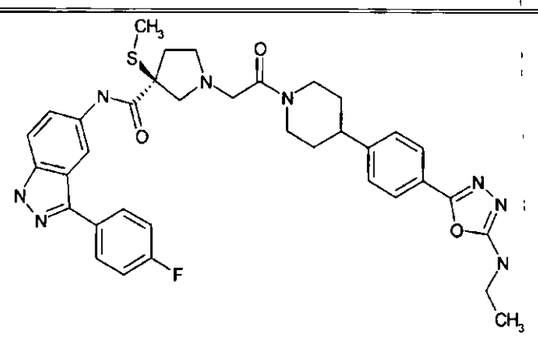
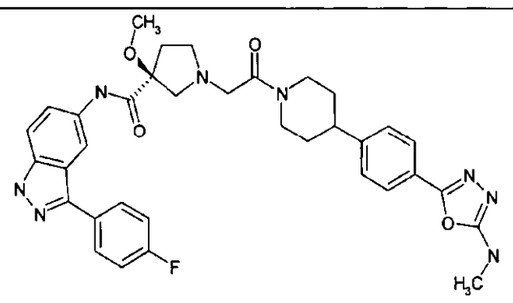
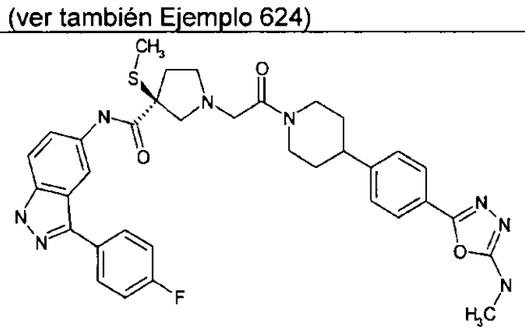
856

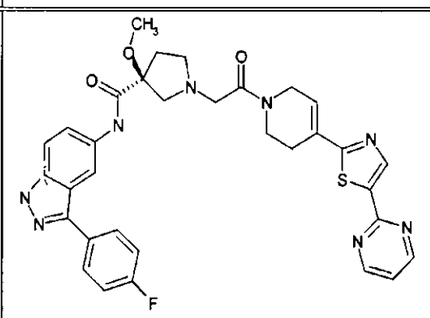
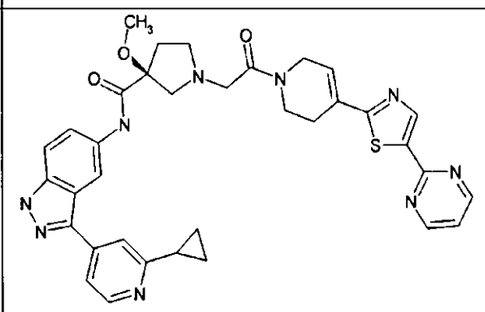
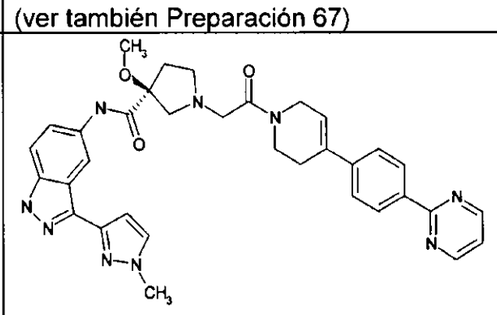
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
761	 (ver también Preparación 78)	717,2	3,8
762	 (ver también Preparación 79)	699,7	3,31
763	 (ver también Preparación 80)	622.3	3,52

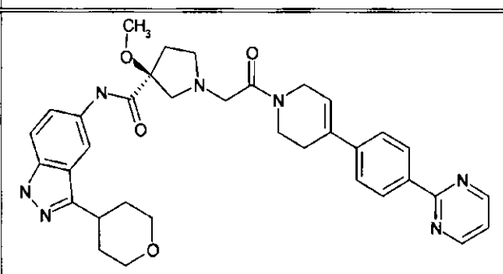
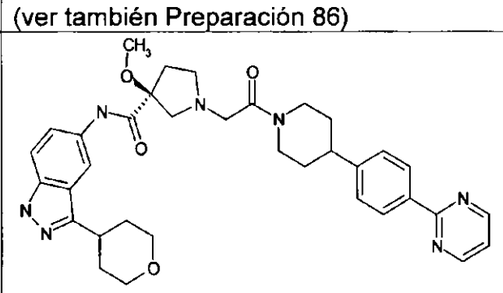
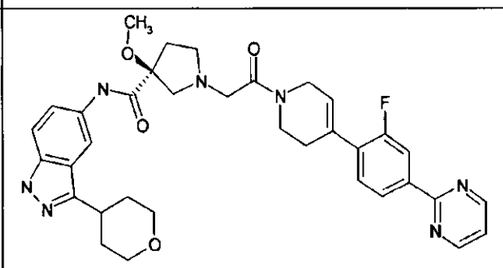
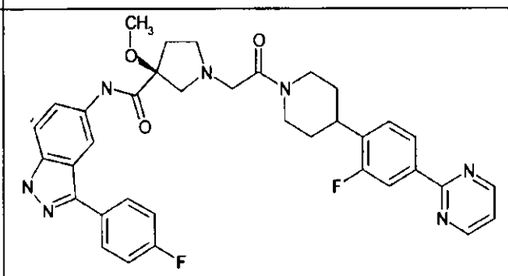
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
764		690,3	3,8
765		695,3	3,56
766		688,4	3,43

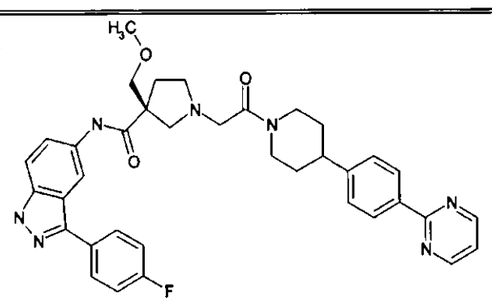
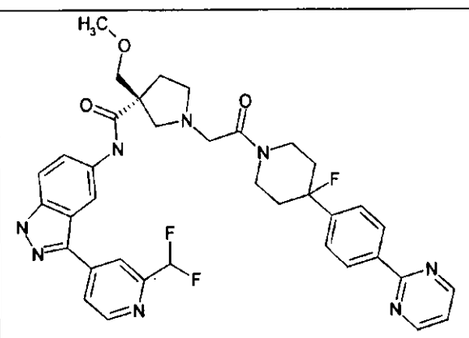
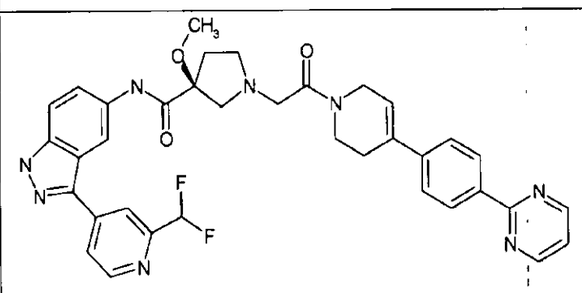
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
767		706,4	3,05
768	 (ver también Preparación 81)	611.3	3,17
769		691,4	2.44

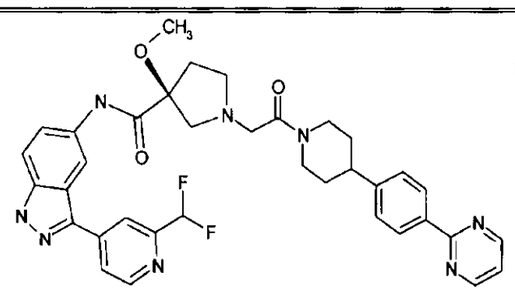
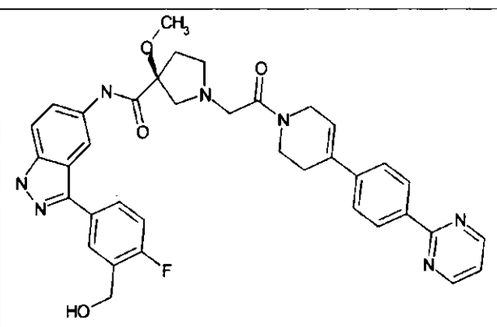
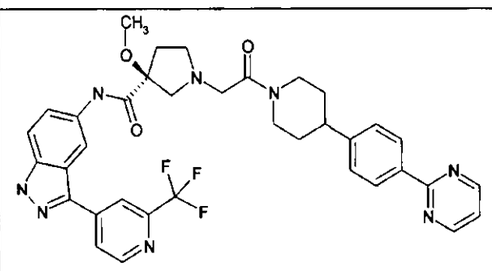
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
770	 (ver también Preparación 82)	691,4	2.31
771	 (ver también Preparación 83)	657,4	2.78
772		723,4	2.64

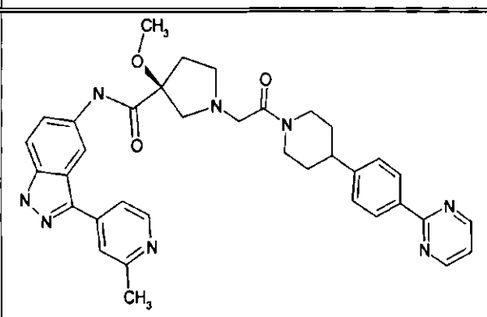
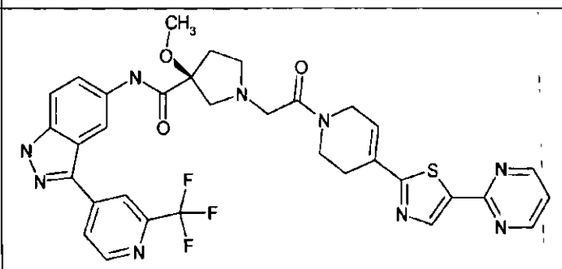
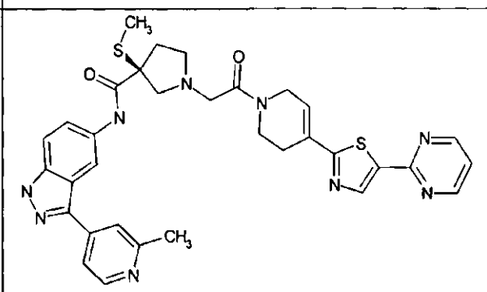
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
773		683,4	2.67
774	 (ver también Ejemplo 624)	653,4	2,54
775		669,4	2,58

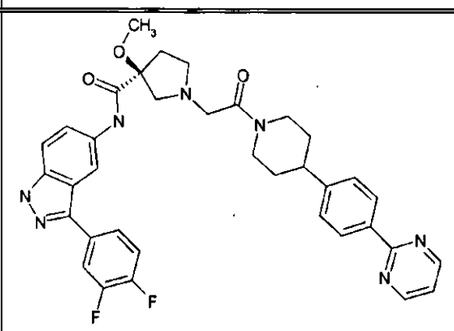
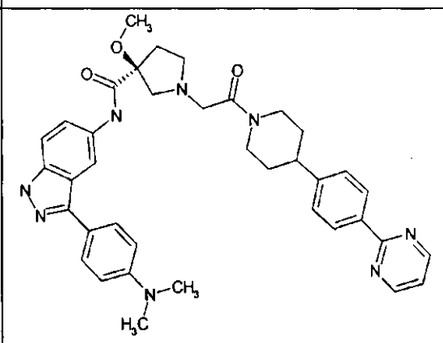
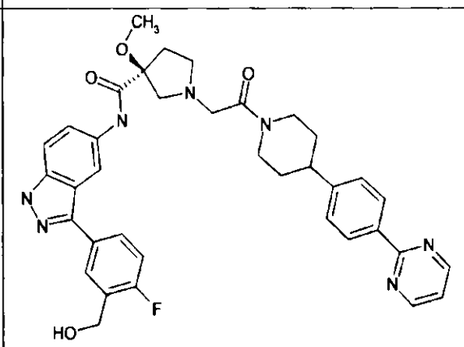
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
776		639,7	3,41
777	 (ver también Preparación 67)	662	2.72
778	 (ver también Preparación 85)	618	3,19

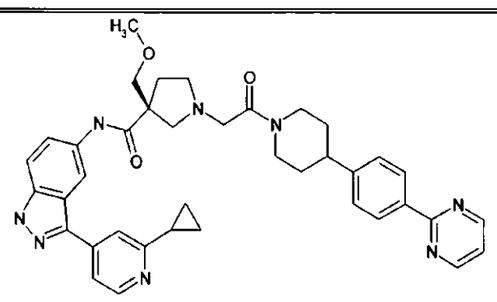
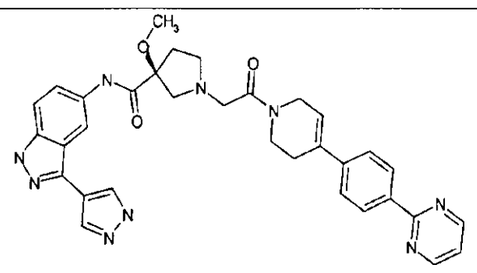
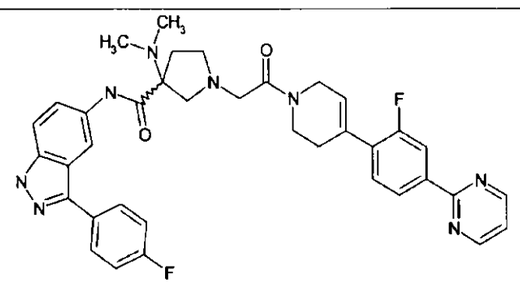
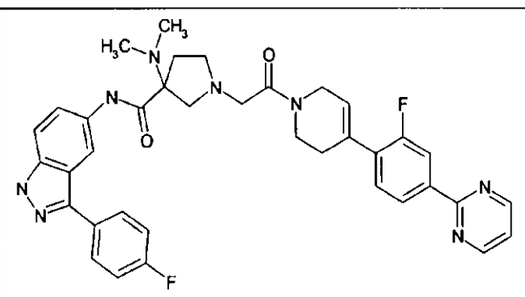
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
779	 (ver también Preparación 86)	622	3,16
780		624	3,13
781		640	3,37
782		652.4	3,35

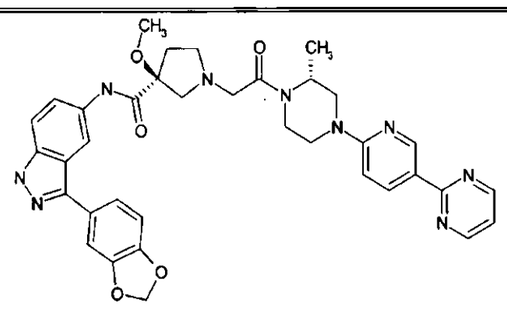
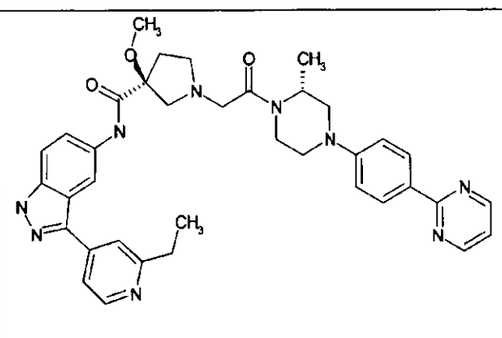
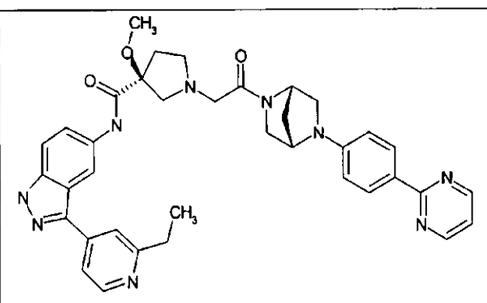
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
783		648,4	3,11
784		699,4	3
785		665,4	2.97

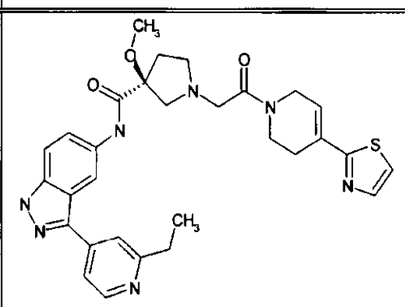
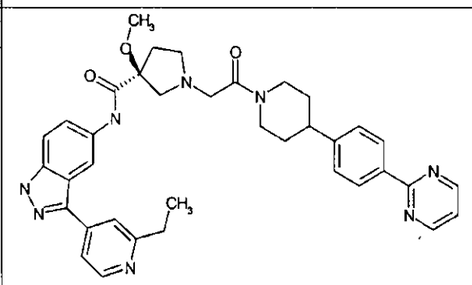
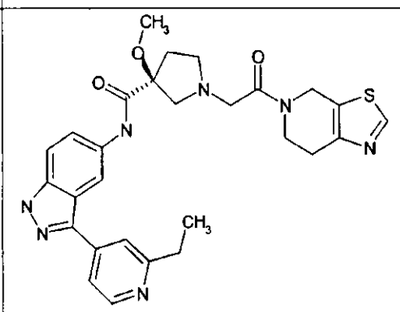
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
786		667,4	2.89
787		662.4	2.84
788		685,4	2.92

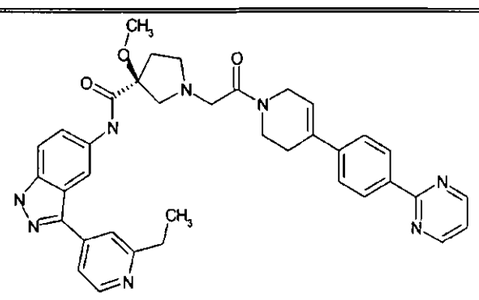
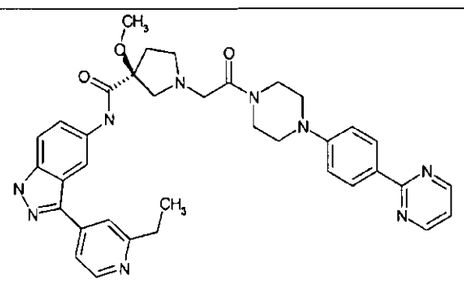
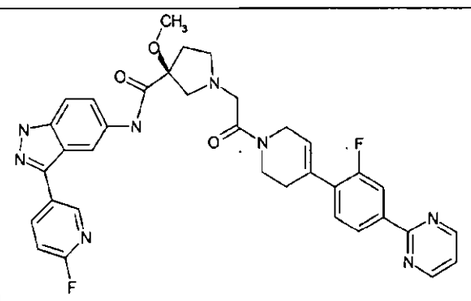
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
789		631.3	2.07
790		690,4	2.75
791		652.4	1,83

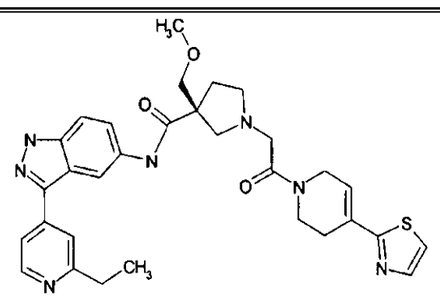
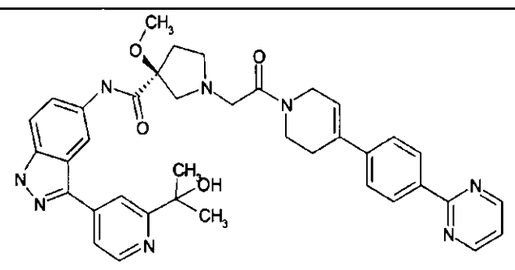
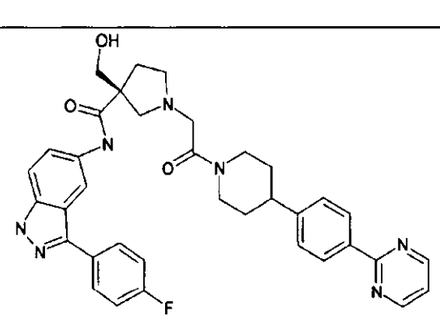
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
792		652.4	2.94
793		659,4	2.41
794		664,4	2.76

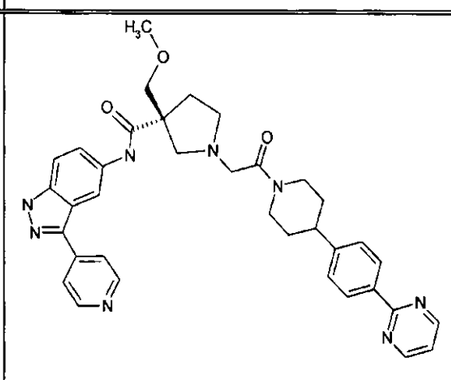
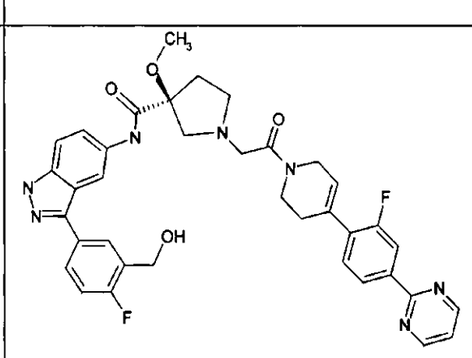
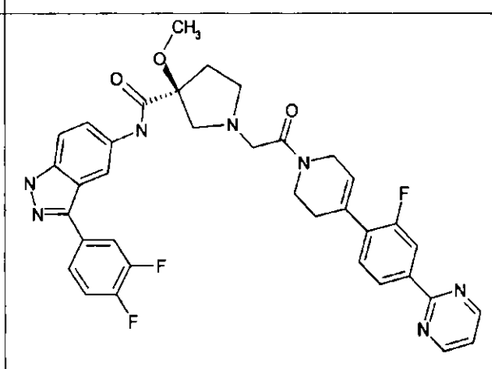
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
795		671	2,59
796		604	2.33
797		663	3,26
798		663	3,26

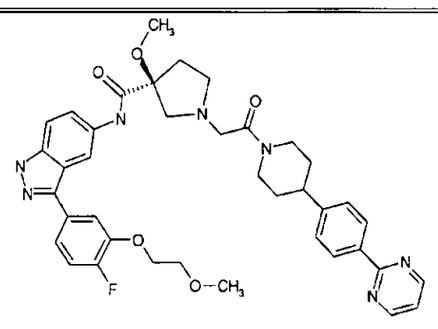
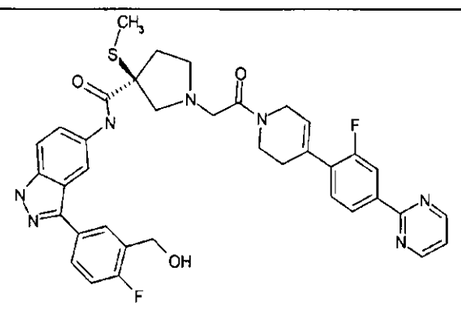
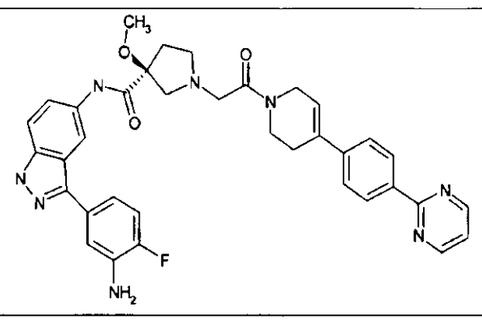
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
799		676	2.49
800		660,8	2.71
801		658,8	2,5

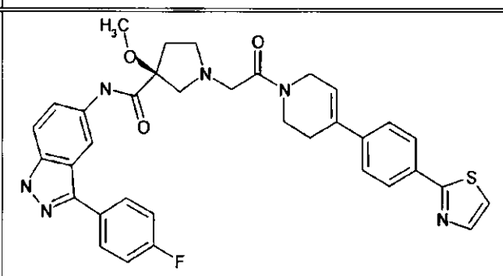
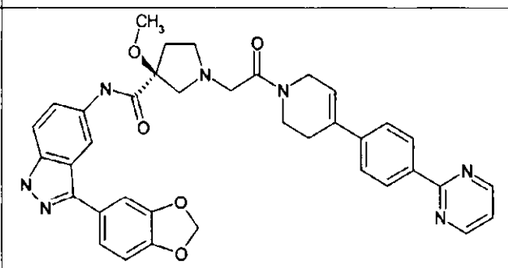
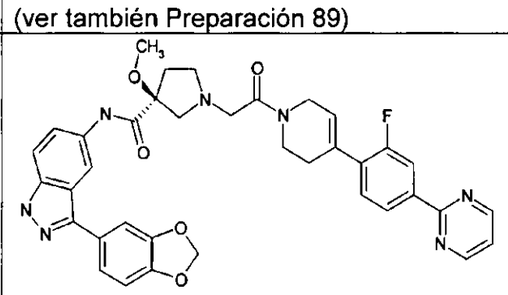
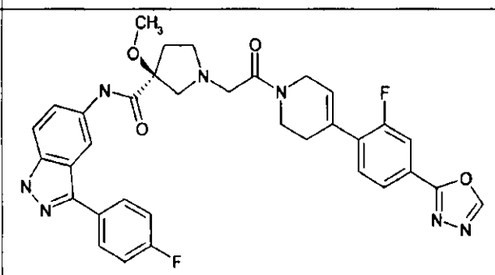
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
802		572.7	2.27
803		645,8	2.73
804		546,7	2.02

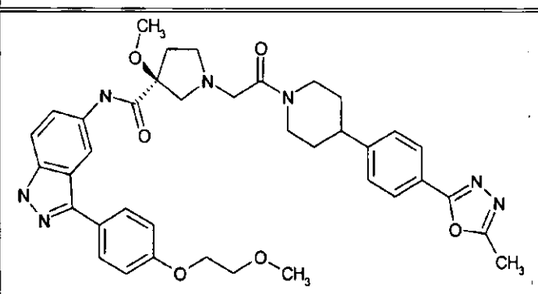
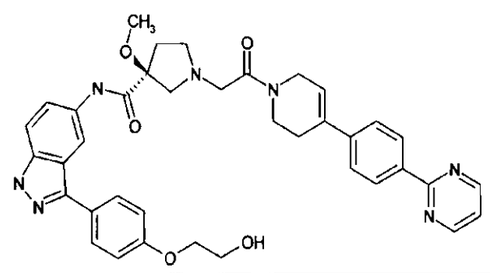
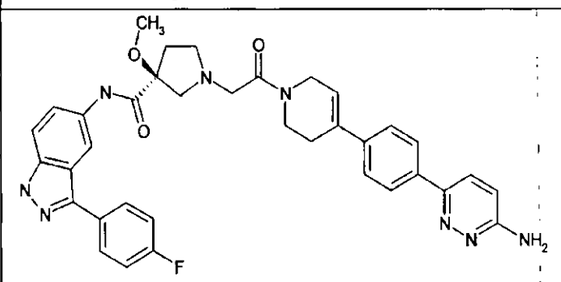
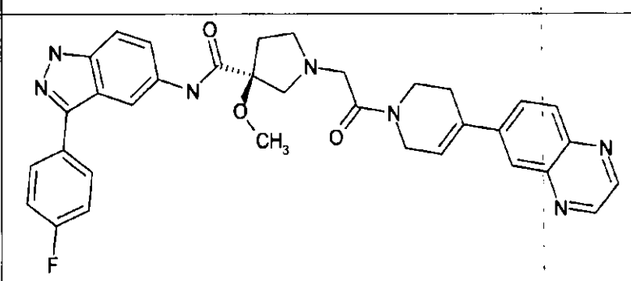
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
805		643,7	2.76
806		646,8	2,55
807		651,7	3,99

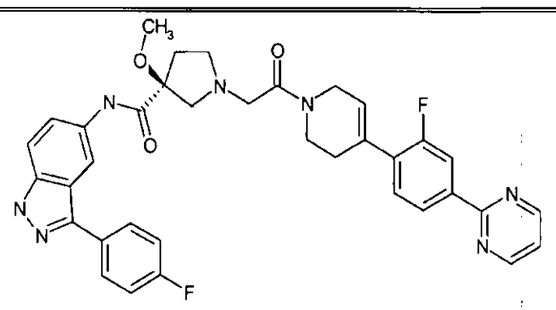
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
808		586,7	2.28
809		576,7	2.75
810		634,3	3,52

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
811		631.3	2.25
812		680,4	2.91
813		668,4	3,31

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
814		708,4	3,07
815		696,4	2.84
816		647,2	3,34

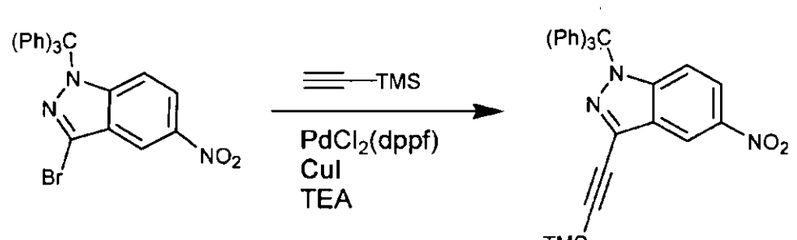
Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
817		637,4	3,34
818	 (ver también Preparación 89)	658,4	3,13
819		676,4	3,11
820		640,4	2.78

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
821		694,4	2.64
822		674,4	2,53
823		647,4	2.38
824	 (ver también Preparación 87)	606	3,32

Ej No.	COMPUESTO	M+1	Tiempo de Retención (min)
825		650,4	3,28

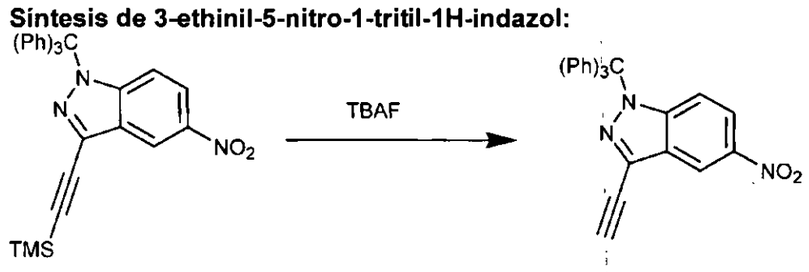
Ejemplos 826 y 827

Síntesis de 5-Nitro-3-trimetilsilaniletinil-1-tritil-1H-indazol:



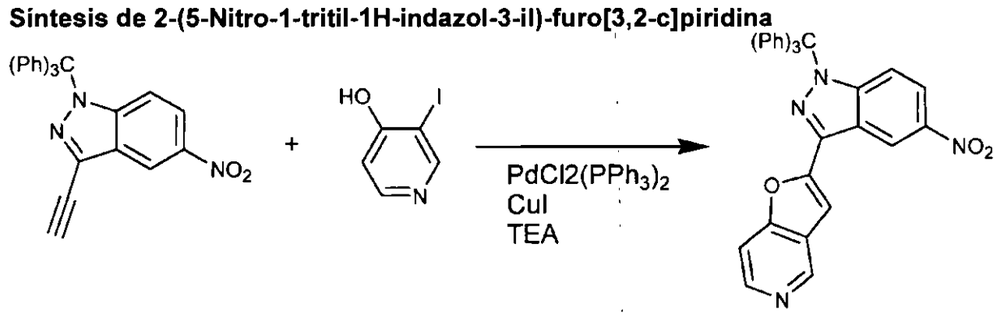
A mezcla de 3-bromo-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (4,83 g, 10 mmol), etinil-trimetil-silano (1g, 10 mmol), yoduro de cobre (I) (91 mg, 0,5 mmol), $PdCl_2$(dppf) (337 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (1.2 g, 12 mmol) en DMF (50 ml) se agitó hasta la mañana siguiente at 80 °C bajo argón. Luego se agregó acetato de etilo (100 ml), seguido de agua. La fase orgánica se recolectó y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fracción orgánica combinada se lavó con agua y luego salmuera. El solvente se eliminó bajo vacío y el producto se purificó usando cromatografía (20% hexano en diclorometano) para dar el producto deseado (3,4 g) en un 67% de Rendimiento.

Síntesis de 3-ethinil-5-nitro-1-tritil-1H-indazol:



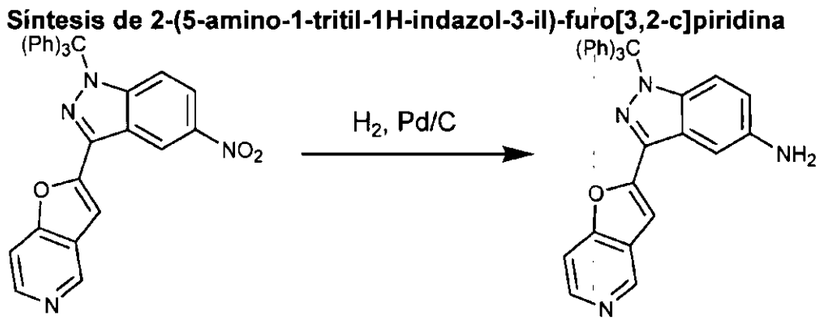
A una solución de 5-nitro-3-trimetilsilaniletinil-1-tritil-1H-indazol (700 mg, 1,4 mmol) en THF (5 ml) se agregó fluoruro de tributilamonio (1M, 2.8 ml, 2.8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC mostró la compleción de la reacción. Luego de la eliminación del Solvente al vacío, el producto se purificó usando sílice (20 hexano en diclorometano) para dar 560 mg del producto del título (93% de Rendimiento).

Síntesis de 2-(5-Nitro-1-tritil-1H-indazol-3-il)-furo[3,2-c]piridina



Una mezcla de reacción que contiene 3-etinil-5-nitro-1-tritil-1H-indazol (215 mg, 0,5 mmol), 3-yodo-piridin-4-ol (132 mg, 0,6 mmol), yoduro de cobre (I) (4,5 mg, 0,025 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ y trietilamina (120 mg, 1.2 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 100 °C hasta la mañana siguiente bajo argón. Luego de completar la reacción (mostrado por TLC), acetato de etilo (50 ml)se agregó y la mezcla de reacción se agregó a agua. La fase orgánica se recolectó, se lavó con agua, salmuera y se concentró bajo vacío. Luego de purificación usando sílice (7% metanol en diclorometano), se obtuvo el producto deseado (210 mg, 0,4 mmol) en 80% de Rendimiento.

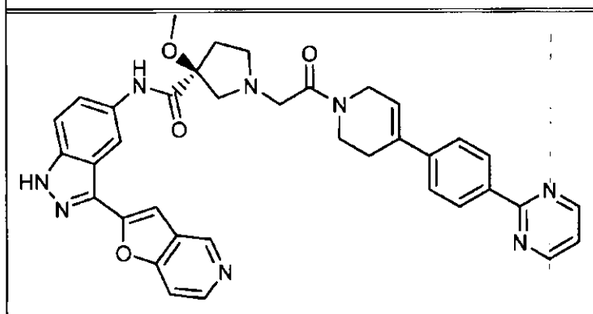
Síntesis de 2-(5-amino-1-tritil-1H-indazol-3-il)-furo[3,2-c]piridina

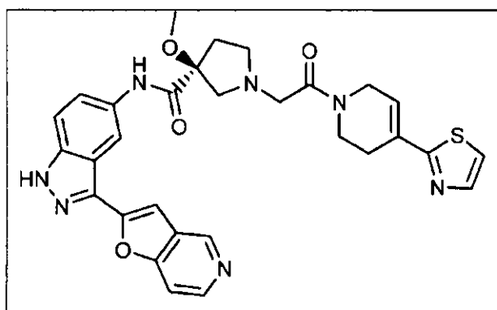


En un balón equipado con un globo, a mezcla 2-(5-Nitro-1-tritil-1H-indazol-3-il)-furo[3,2-c]piridina (210 mg, 0,4 mmol) y 5% Pd sobre carbón (21 mg) en acetato de etilo y metanol (10 ml, 1:1) se hidrogenó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente para dar 157 mg del producto deseado (80% de Rendimiento).

Siguiendo procedimientos descritos anteriormente se prepararon los compuestos en la Tabla 29.

Tabla 29

Compuesto	Tiempo de retención (min)	M+1
 (Ejemplo 826)	2.67	655

 (Ejemplo 827)	2.18	584

ENSAYOS

Ensayo de ERK2 Acoplado:

La actividad de los compuestos contra ERK2 inactivo se evaluó se evaluó en un ensayo de MEK1/ERK2 IMAP acoplado de la siguiente manera: Se diluyeron compuestos hasta 25x concentración final de prueba en 100% DMSO. Se agregó 14µl de buffer de quinasa (Tris.HCl 10mM pH 7,2. $MgCl_2$ 10mM, 0,01% Tween-20, 1mM DTT) que contiene 0,4ng proteína de ratón ERK2 no fosforilada a cada pocillo de una placa de ensayo de 384 pocillos. 1µl de 25x compuesto se agregó a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir una oportunidad de que el compuesto se una la enzima inactiva. La concentración de DMSO durante la incubación inicial es de 6,7%. Se determinó que la actividad de ERK2 es insensible a concentraciones de DMSO de hasta un 20%. ERK2 se activó luego y su actividad de quinasa se midió con la incorporación de 10µl de buffer de quinasa con los siguientes componentes (concentración final por reacción): 2ng de proteína MEK1 humana activa (fosforilada) y 4 µM (total) de péptidos de sustrato ERK2 IMAP (3,9µM IPTTPITTTYFFFK-$CONH_2$ no rotulado y 100nM IPTTPITTTYFFFK(5-carboxifluoresceína)-$CONH_2$) y 30 µM ATP. La concentración de DMSO durante la activación de ERK fue del 4%. Luego de una hora, las reacciones se terminaron con la incorporación de 60µl de detecciones de IMAP en buffer de unión

(Molecular Devices). Se dejó equilibrar la unión durante 30 minutos antes de leer la placa en un lector de placas LJL Analyst Fluorescence Polarization. Se calculó la inhibición del compuesto relativa a DMSO y estándares completamente inhibidos. Los compuestos activos se confirmaron nuevamente en un ensayo independiente.

Ensayo de ERK2 Activo:

La actividad de ERK2 activado también se determinó en el formato del ensayo IMAP usando el procedimiento como se indicó con anterioridad. 1µl de 25x compuesto se agregó a 14µl de buffer de quinasa que contiene 0,25ng de proteína totalmente fosforilada activa de Ratón ERK2. Luego de una incubación de 30 minutos, las reacciones se iniciaron por la incorporación de 10µl de buffer de quinasa que contenía 1µM de péptido de sustrato de ERK2 para IMAP (0,9µM IPTTPITTTYFFFK-$CONH_2$ no rotulado y 100nM IPTTPITTTYFFFK(5-carboxifluoresceína)-$CONH_2$) y 30µM ATP. Las reacciones procedieron durante 30 minutos antes de la terminación por la incorporación de 60µl de perlas de detección para IMAP en buffer de unión. Se leyeron las placas como anteriormente luego de 30 minutos de equilibrio de la unión. Los compuestos activos se re-confirmaron en un ensayo independiente.

Ensayo en Agar Blando:

El crecimiento independiente del anclaje es una característica de las líneas celulares tumorigénicas. Las células tumorales humanas pueden suspenderse en medio de cultivo que contiene 0,3% agarosa y una concentración indicada de un inhibidor de la farnesil transferasa. La solución puede superponerse sobre medio de crecimiento solidificado con 0,6% agarosa que contiene la misma concentración de inhibidor de ERK1 y ERK2 como capa superior. Luego de solidificar la fase superior, las placas pueden incubarse durante 10-16 días a 37°C

bajo 5% CO_2 para permitir el crecimiento de colonias. Luego de la incubación, las colonias pueden realizarse por superposición del agar con una solución de MTT (bromuro de 3—[4,5—dimetil—tiazol—2—il]—2,5—difeniltetrazolio, azul de Tiazolilo) (1 mg/m en PBS). Se realiza el recuento de las colonias y puede determinarse el valor de IC_{50}.

El ABC (área bajo la curva de concentración - tiempo durante las primeras 6 horas (ABC_{6hr}) en la Tabla 30 que sigue se determinó usando el Protocolo de la selección de Casete de Aceleración Rápida de Rata (CARRS)

Dosificación a los animales y recolección de la muestra

Se pre-canularon ratas macho de Sprague-Dawley (Charles River, Co.) (arteria femoral) para facilitar tiempos de extracción de sangre precisos, y para reducir el estrés de los animales provocado por los sangrados seriales. Luego del ayuno durante la noche, se administró a dos ratas por vía oral un compuesto a una dosis de 10 mg/kg en un volumen de dosis de 5- ml/kg. Se extrajo sangre en tubos que contienen heparina serialmente de cada animal a 0,5, 1, 2, 3, 4 y 6 h luego de la administración y se centrifugaron para generar plasma. Aproximadamente 100 µl de plasma se recolectaron en momentos individuales. Las muestras de plasma se analizaron a -20°C hasta el análisis.

Muestra de Plasma y preparación de la curva estándar

Se generó un conjunto de 12 muestras de plasma de rata para cada NCE (es decir 6 momentos y n = 2 ratas). Estas 12 muestras se agruparon en dos ratas en cada momento para suministrar 6 muestras en pool (una muestra por punto en el tiempo) para cada NCE. Las muestras en pool se evaluaron como casetes de seis (36 muestras en total) para proveer datos en los seis compuestos. Las alícuotas de 50 µl de las 36 muestras de plasma se colocaron en pocillos individuales de una placa de 96 pocillos. Un compuesto adicional (con frecuencia un análogo estructural de los compuestos de prueba) se seleccionó como

estándar interno. Se preparó una curva de mini calibración (tres puntos más un cero) para cada compuesto evaluado. Se midió el plasma de rata sin medicamento en alícuotas de 1 ml y cada alícuota se marcó con concentraciones conocidas de los compuestos para generar estándares de las concentraciones deseadas. Las concentraciones de los estándares se eligieron para separar la concentración esperada de las muestras en pool en base a los datos históricos de estudios anteriores en otros compuestos. Para este trabajo, se determinaron estándares que contienen concentraciones de 25, 250 y 2500 ng NCE/ mi de plasma. Los estándares de plasma se precipitaron por duplicado junto con las muestras. La precipitación de las proteínas ocurrió luego de la incorporación de 150 µl de acetonitrilo que contenía el estándar interno a una concentración de 1 ng/ ml en cada pocilio de muestra usando el sistema Tomtec Quadra 96. Las muestras precipitadas y estándares se pasaron por vórtex y se centrifugaron en una placa de 96 pocilios. Aproximadamente 50-100 µ del sobrenadante se retiraron y se colocaron en una placa fresca de 96 pocillos usando el sistema Tomtec Quadra 96. Un volumen de 5-10 µl del sobrenadante se usó para análisis por HPLC-MS/MS. La curva mini-estándar se corrió por duplicado, una vez antes y una vez después de las muestras. De este modo, un total de 14 muestras del estudio más estándares se analizaron por compuesto. Además, se inyectaron blancos de solvente antes y después de cada conjunto de 14 y luego de la mayor calibración estándar para cada compuesto; por lo tanto, un total de 103 inyecciones se realizó en cada sistema de HPLC para cada conjunto de seis compuestos. Se pudieron realizar múltiples inyecciones de blanco con solvente a partir de un pocillo único. Se diseñaron doce pocillos blanco de solvente en cada placa de 96 pocillos. De este modo, un lote (casete) de seis NCEs se preparó y se evaluó usando un formato de placa de 96 pocillos.

Análisis por HPLC-MS/MS

Todos los compuestos se analizaron usando métodos de monitoreo de reacción seleccionados (SRM) con instrumentos para LC/MS/MS. Una vez que el desarrollo del método se había completado, el ensayo se fijó rápidamente usando un patrón de secuencias de inyección estándar para el ensayo CARRS.

Los compuestos finales de los Ejemplos 1, 2. 4-61, 65-73, 77-84, 86, 88-98, 100, 102-114, 116-118, 120, 121, 124, 125, 151-155, 159-179, 183, 184, 186, 188-193, 196-199, 202-205, 250, 253-259, 260-299, 301-318, 320-323, 332-347, 356 (Isómero Z), 356 (Isómero E), 357-360, 362. 362 (compuesto 9P), 364, 368-436, 440-509, 511-602, 606, 607, 609-623, y 625 hasta 824 tenían un IC50 de AERK2 en el rango de 0,16 hasta 20.000 nM. Los compuestos finales de los Ejemplos 1 hasta 611 se describen en la WO2007/070398 (publicada el 21 de junio de 2007).

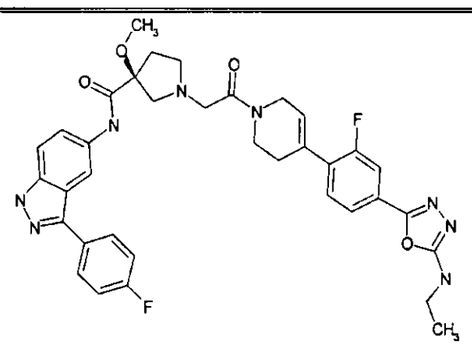
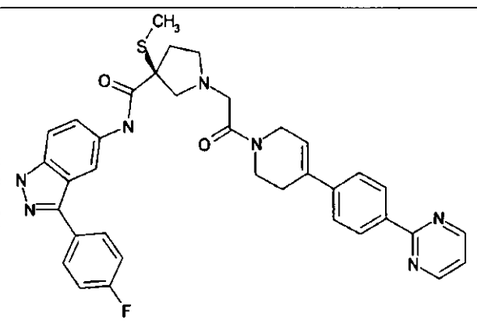
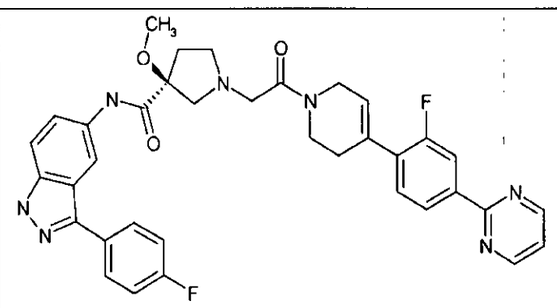
Los compuestos finales de los Ejemplos 1, 2. 4-28, 61, 86, 88, 89, 92, 95, 98, 100, 120, 125, 132. 142. 152. 154, 168, 176, 183, 184, 186, 188-193, 196-199, 202-205, 250, 251, 253-259, 261, 264, 269, 271, 274-276, 282. 286, 289, 290, 292, 294, 302. 303, 304, 306, 314-316, 332. 333, 335, 338, 343, 358, 362. 368-370, 384-390, 440-493, 510-558, 606, 611, 613-617, 620, 622, 623, 627-630, 634, 635, 639, 641, 643-645, 647, 651, 654-658, 661, 663, 666, 669, 670, 672, 673, 675-677, 679, 680, 682, 685, 688-694, 696-703, 705-707, 710-735, 737, 738, 740, 741, 743-745, 747, 749, 751-753, 755, 757, 758, 760-762. 764, 765, 767, 770-772, 776, 777, 779, 785, 786, 788, 789, 792. 793, 794, 796, 799, 802. 803-805, 807-809, 811-812. 814-816, 818-820, 822, y 823 tenían un IC_{50} de AERK2 en el rango de 0,16 hasta 18 nM. Los compuestos finales de los Ejemplos 1 hasta 611 se describen en la WO2007/070398 (publicada el 21 de junio de 2007).

Los compuestos finales de los Ejemplos 6, 100, 183, 184, 186, 188-192. 261, 440-450, 510-517 y 787 tenían un IC_{50} de AERK2en el rango de 0,16 hasta

1,5 nM. Los compuestos finales de 6, 100, 183, 184, 186, 188-192. 261, 440-450, 510-517 se describen en la WO2007/070398 (publicada el 21 de junio de 2007).

La Tabla 30 provee datos de IC_{50} de AERK2 y datos de ABC de Rata para los compuestos de esta invención.

Tabla 30

Ej.	Compuesto	IC50 AERK2 (nM)	ABC d Rata PO (nM.h)
622		5	1128
613		10	25914
825		20	1101

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, cachés, y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar comprendidos por aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95 por ciento de principio activo. Los vehículos sólidos apropiados se conocen en el arte, por ej., carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, cachés y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas apropiadas para administración oral. Los ejemplos de vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y métodos para la fabricación de varias composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice de Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse soluciones en agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral, o la incorporación de edulcorantes y opacantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden combinarse con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tales como un gas comprimido inerte, por ej., nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones de forma sólida que pretenden convertirse, inmediatamente antes de usar, en preparaciones de forma sólida para

administración ya sea oral o parenteral. Dichas formas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o depósito como los que son convencionales en el arte para este fin.

Con preferencia el compuesto se administra por vía oral.

Con preferencia, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, las preparaciones subdivididas en dosis unitarias de tamaños apropiados que contienen las cantidades apropiadas de principio activo, por ej., una cantidad efectiva para lograr la finalidad deseada.

La cantidad del Compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1000 mg, con preferencia desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 750 mg, con mayor preferencia desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 500 mg, y con la mayor preferencia desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 250 mg de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requerimientos del paciente y la severidad de la afección tratada. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular se encuentra dentro de la experiencia en el arte. Para conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

La cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico se

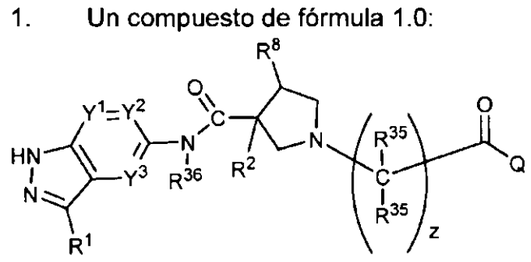
regularán de acuerdo con el criterio del médico tratante considerando factores tales como la edad, la condición y el tamaño del paciente como también la severidad de los síntomas tratados. Un régimen de dosificación diaria recomendada para administración oral puede variar desde aproximadamente 0,04 mg/día hasta aproximadamente 4000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Mientras que la presente invención has se ha descrito en conjunción con las realizaciones específicas establecidas con anterioridad, muchas alternativas, modificaciones y variaciones a la misma resultarán obvias para aquellos con experiencia normal en el arte. Todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones pretenden caer dentro del espíritu y el alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto de fórmula 1.0:



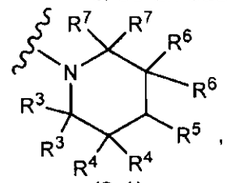
(1.0)

o sus sales, ésteres, y solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en los cuales:

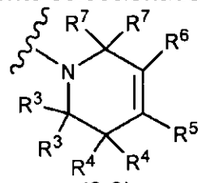
Y^1, Y^2 y Y^3 se seleccionan, cada uno en forma independiente, del grupo que consiste en: -CH=, -N= y $-CR^9$=;

z es de 1 hasta 3;

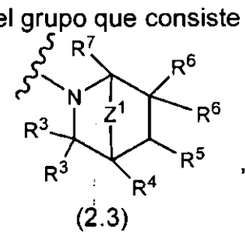
Q es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:



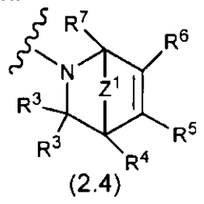
(2.1)



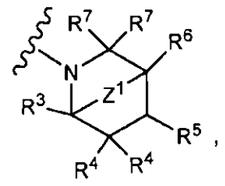
(2.2)



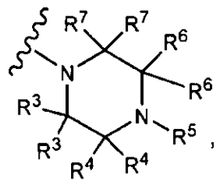
(2.3)



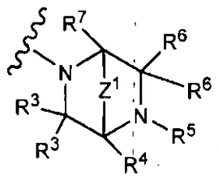
(2.4)



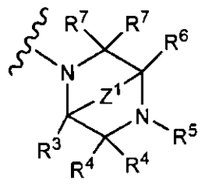
(2.5)



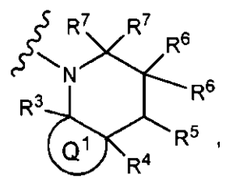
(2.6)

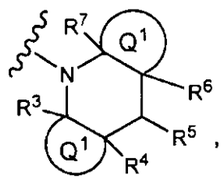


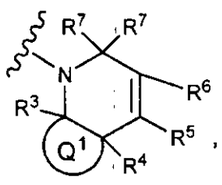
(2.7)

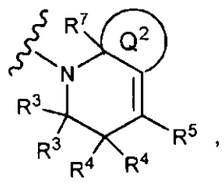


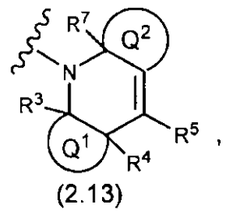
(2.8)

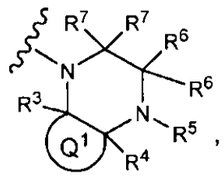

(2.9)

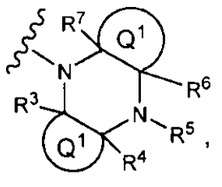

(2.10)

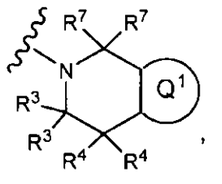

(2.11)

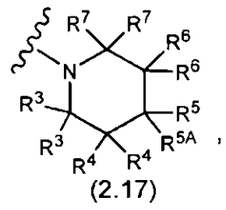

(2.12)

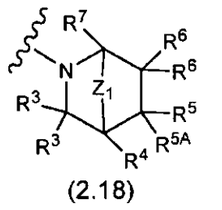

(2.13)

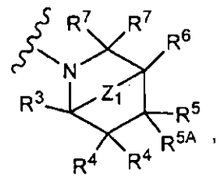

(2.14)

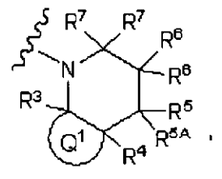

(2.15)

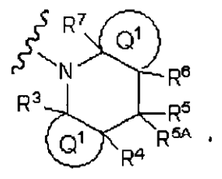

(2.16)


(2.17)

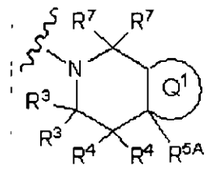

(2.18)


(2.19)


(2.20)


(2.21)

y


(2.22)

Cada Q^1 representa un anillo seleccionado en forma independiente del grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo,

heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido, donde dichos anillos sustituidos están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: halo y los restos R^{10}; siempre que cuando Q^1 es arilo, heteroarilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido entonces los átomos de carbono en la unión del anillo no están sustituidos;

Q^2 representa un anillo seleccionado del grupo que consiste en: cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilo sustituido, donde dichos anillos sustituidos están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: los restos R^{10};

Z^1 representa $-(C(R^{24})_2)_w-$ donde cada R^{24} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo y F, y donde w es 1, 2 o 3;

Z^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-N(R^{44})-$, -O- y $-C(R^{46})_2-$;

m es 1 hasta 6;

n es 1 hasta 6;

p es 0 hasta 6;

t es 0, 1, o 2;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(1) –CN,

(2) $-NO_2$,

(3) $-OR^{10}$,

(4) $-SR^{10}$,

(5) $-N(R^{10})_2$,

(6) R^{10},

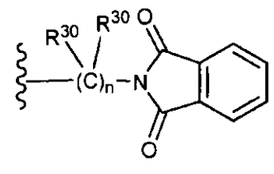
(7) $-C(O)R^{10}$,

(8) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-R^{10}$,

(9) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-S(O)_t-R^{10}$,

(10) $-(C(R^{30})_2)_n-NR^{32}-C(O)-N(R^{32})-R^{10}$,

(11)



(12) $-CF_3$,

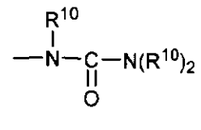
(13) $-C(O)OR^{10}$,

(14) $-(C(R^{30})_2)_nR^{13}$ (por ej., $-(CH_2)_nR^{13}$),

(15) alquenilo,

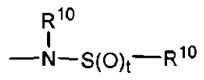
(16) $-NR^{32}-C(O)-R^{14}$,

(17)



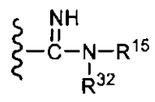
donde cada R^{10} se selecciona en forma independiente,

(18)



donde cada R^{10} se selecciona en forma independiente,

(19)



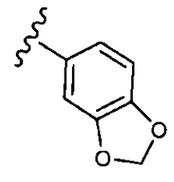
(20) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_p-OR^{10}$,

(21) $-C(O)N(R^{10})_2$ donde cada R^{10} se selecciona en forma independiente,

(22) $-C(O)-NR^{32}-C(R^{18})_3$,

(23) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-C(O)-N(R^{10})_2$.

(24) heterocicloalquenilo,

(25)  , y

(26) arilalquenilo-;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

(1) H,

(2) -CN,

(3) halo,

(4) alquilo,

(5) alquilo sustituido en el cual dicho alquilo sustituido está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: (a) -OH, (b) -O-alquilo (por ej., -O-(alquilo C_1-C_3), (c) -O-alquilo sustituido con 1 hasta 3 átomos F, y (d) $-N(R^{40})_2$ donde cada R^{40} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: (i) H, (ii) alquilo C_1-C_3, (iii) $-CF_3$, y (e) halo,

(6) alquinilo,

(7) alquenilo,

(8) $-(CH_2)_mR^{11}$,

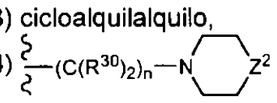
(9) $-N(R^{26})_2$.

(10) $-OR^{23}$,

(11) $-N(R^{26})C(O)R^{42}$.

(12) cicloalquilo,

(13) cicloalquilalquilo,

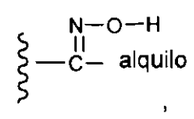
(14)  ,

(15) –O-(alquilo sustituido) en el cual dicho alquilo sustituido está sustituido con 1 hasta 3 átomos F,

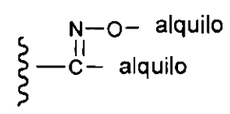
(16) -$S(O)_t$-alquilo,

(17) –C(O)-alquilo,

(18)

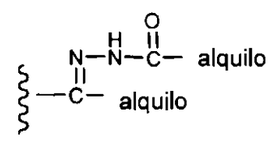


(19)



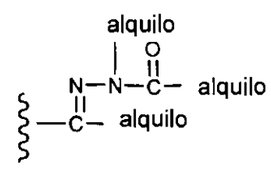
donde cada alquilo se selecciona en forma independiente,

(20)



con cada alquilo seleccionado en forma independiente,

(21)



donde cada alquilo se selecciona en forma independiente,

(22) –$N(R^{48})$-C(O)-R^{48} donde cada R^{48} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, y

(23) –C(O)-alquilo, tales como, por ejemplo, -C(O)-alquilo (C_1-C_6), tales como, por ejemplo, -$C(O)CH_3$;

cada R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en:

(1) H,

(2) alquenilo,

(3) alquenilo sustituido,

(4) alquilo,

(5) alquilo sustituido,

(6) cicloalquilo,

(7) cicloalquilo sustituido,

(8) cicloalquilalquilo-,

(9) cicloalquilalquilo sustituido-,

(10) heterocicloalquilo,

(11) heterocicloalquilo sustituido,

(12) heterocicloalquilalquilo-,

(13) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(14) $-C(O)R^{10}$,

(15) arilheteroarilo-,

(16) sustituido arilheteroarilo-,

(17) heteroarilarilo-,

(18) heteroarilarilo- sustituido,

(19) arilo,

(20) arilo sustituido,

(21) heteroarilo,

(22) heteroarilo sustituido,

(23) heteroarilheteroarilo-,

(24) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(25) arilaminoheteroarilo-,

(26) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(27) arilalquinilo-,

(28) arilalquinilo- sustituido,

(29) heteroarilalquinilo-,

(30) heteroarilalquinilo- sustituido, y

(31) benzoheteroarilo,

donde dichos grupos (7), (9), (11), (13), (16), (18), (20), (22), (24), (26), (28) y (30), R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 sustituidos, están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(R^{20})_2$ donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente, alquilo, alquenilo, halo, $-C(O)-NH-R^{28}$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)R^{28}$, y $-OR^{20}$, y

donde dichos grupos R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 sustituidos (3) y (5) están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-NH_2$, halo (por ej., F, Cl y Br, y en otro ejemplo F), $-C(O)-NH-R^{28}$ (por ej., $-C(O)-NH-CH_3$), $-C(O)OR^{28}$ (por ej., $-C(O)OC_2H_5$), y $-C(O)R^{28}$ (por ej., $-C(O)CH_3$);

R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en: halo, -OH, alquilo, y –O-alquilo;

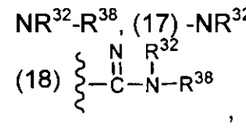
R^8 se selecciona del grupo que consiste en: H, -OH, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^{12}$, y alquilo;

cada R^9 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: halógeno, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{10})_2$, y R^{10};

cada R^{10} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo-, alquilarilo-, alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, sustituido heteroarilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroarilo- sustituido, alquilarilo- sustituido, heterocicloalquenilo, y heterocicloalquenilo sustituido, y donde:

dicho alquilo sustituido con R^{10} está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-NO_2$, -CN, $-OR^{26}$, halo, $-C(O)-NH-R^{26}$, $-C(O)OR^{26}$, y $-C(O)R^{26}$, y

dicho arilo sustituido con R^{10}, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido y alquilaril- sustituido están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: (1) $-NH_2$, (2) $-NO_2$, (3) -CN, (4) -OH, (5) $-OR^{20}$, (6) $-OCF_3$, (7) alquilo sustituido con 1 hasta 3 átomos halo, (8) $-C(O)R^{38}$, (9) alquilo, (10) alquenilo, (11) halo, (12) $-C(O)-NH-R^{26}$, (13) $-C(O)OR^{38}$, (14) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-N(R^{38})_2$, (15) $-S(O)_tR^{38}$, (16) $-C(O)-NR^{32}-R^{38}$, (17) $-NR^{32}-C(O)-R^{38}$,

(18) 

(19) $-NHR^{20}$, (20) cicloalquilo, (21) –O-alquil-O-R^{20}, (22) hidroxialquilo, (23) $-N(R^{20})_2$ donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente, (24) –alquil-OR^{20}, (25) –O-alquil-OH, (26) –NH(hidroxialquilo), y (27) oxazolidinona seleccionados en forma independiente;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: F, -OH, -CN, $-OR^{10}$, $-NHNR^1R^{10}$, $-SR^{10}$ y heteroarilo;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo-, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo-, alquilheteroaril- y alquilarilo-;

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en: H, -OH, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo-, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo-, alquilheteroaril- y alquilarilo-;

R^{20} representa alquilo;

R^{23} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo-;

cada R^{26} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo;

R^{28} es alquilo;

cada R^{30} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo, y F;

cada R^{32} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo, y donde cada R^{32} es en general H;

cada R^{35} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y alquilo C_1 hasta C_6;

R^{36} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, y –O-alquilo;

cada R^{38} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo-, alquilarilo-, alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, sustituido heteroarilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril- sustituido y alquilarilo- sustituido, y donde:

dicho alquilo sustituido R^{38} está sustituido con 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, $-OR^{26}$, halo, $-C(O)-NH-R^{28}$, $-C(O)OR^{28}$, y $-C(O)R^{28}$, y

dicho arilo sustituido R^{38}, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, sustituido heteroarilalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido, alquilheteroaril-sustituido y alquilaril- sustituido están sustituidos con 1 hasta 3 sustituyentes

seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en: (1) $-NH_2$, (2) $-NO_2$, (3) -CN, (4) -OH, (5) $-OR^{20}$, (6) $-OCF_3$, (7) $-CF_3$, (8) $-C(O)R^{26}$, (9) alquilo, (10) alquenilo, (11) halo, (12) $-C(O)-NH-R^{26}$, (13) $-C(O)OR^{26}$, (14) $-C(O)-NR^{32}-(C(R^{30})_2)_n-N(R^{26})_2$, (15) $-S(O)_tR^{26}$, (16) $-C(O)N(R^{32})(R^{26})$, (17) $-NR^{32}C(O)R^{26}$,

(18) ; y

(19) $-NHR^{20}$;

R^{42} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, heteroarilo, y cicloalquilo;

R^{44} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo;

cada R^{46} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H, alquilo, cicloalquilo, y cicloalquilalquilo; y

siempre que:

(1) Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos un sustituyente es halo; y/o

(2) R^2 está alquilo sustituido en el cual dicho sustituyente es $-OCH_3$, o R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$; y/o

(3) por lo menos uno de R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo-sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) sustituido arilheteroarilo-,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-NHR^{20}$, $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$; y/o

(4) R^{5A} es alquilo; y/o

(5) R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos uno sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) $-S(O)_tR^{38}$ donde R^{38} es isopropilo,

(b) $-O$-alquil-O-R^{20},

(c) hidroxialquilo,

(d) $-N(R^{20})_2$.

(e) $-$alquil-OR^{20},

(f) $-O$-alquil-OH,

(g) $-NH$(hidroxialquilo), y

(h) oxazolidinona; y/o

(6) R^{20} es isopropilo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual la salvedad es que:

(1) Q^1 es un anillo sustituido en el cual por lo menos uno sustituyente es halo; y/o

(2) R^2 está alquilo sustituido en el cual dicho sustituyente es $-OCH_3$, o R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$; y/o

(3) R^5 es:

(i) seleccionado del grupo que consiste en: oxadiazolilfenilo-, piridazinilfenilo-, pirimidinilpirazinilo-, oxadiazolilfenilo- sustituido, piridazinilfenilo-sustituido, pirimidinilpirazinilo- sustituido, y benzoheteroarilo; o

(ii) seleccionado del grupo que consiste en:

(a) cicloalquilo sustituido,

(b) cicloalquilalquilo sustituido-,

(c) heterocicloalquilo sustituido,

(d) heterocicloalquilalquilo sustituido-,

(e) arilheteroarilo- sustituido,

(f) heteroarilarilo- sustituido,

(g) arilo sustituido,

(h) heteroarilo sustituido,

(i) heteroarilheteroarilo- sustituido,

(j) arilaminoheteroarilo- sustituido,

(k) arilalquinilo- sustituido, y

(l) heteroarilalquinilo- sustituido, y

donde por lo menos un sustituyente en por lo menos uno por lo menos uno de dicho grupo (ii)(a) hasta (ii)(l) R^3, R^4, R^5, R^6, o R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-NHR^{20}$ (por ej., $-NHCH_2CH_3$ y $-NHCH_3$), $-N(R^{20})_2$ (donde cada R^{20} se selecciona en forma independiente), y $-OR^{20}$ (por ej., $-OCH_3$); y/o

(4) R^{5A} es alquilo (por ej., alquilo C_1 hasta C_6, tales como, por ejemplo, $-CH_3$); y/o

(5) R^{10} es un arilo sustituido, y por lo menos un sustituyente se selecciona del grupo que consiste en:

(a) –O-alquil-O-R^{20},

(b) hidroxialquilo,

(c) –$N(R^{20})_2$,

(d) –alquil-OR^{20},

(e) –O-alquil-OH,

(f) –NH(hidroxialquilo), y

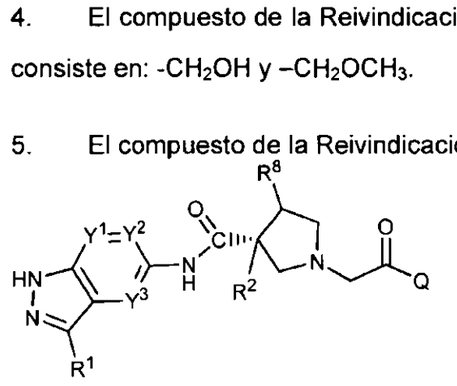
(g) oxazolidinona; y/o

(6) R^{20} es isopropilo.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^2 es alquilo sustituido en el cual dicho sustituyente es $-OCH_3$.

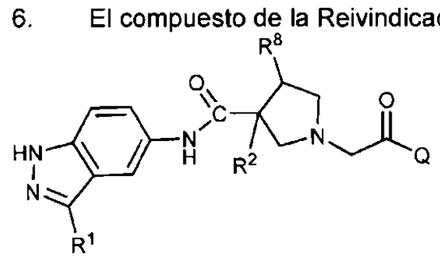
4. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en: $-CH_2OH$ y $-CH_2OCH_3$.

5. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la fórmula:



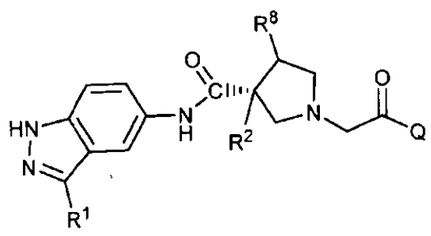
(1.1)

6. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la fórmula:



(1.2)

; o

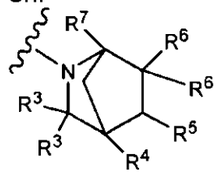


(1.3)

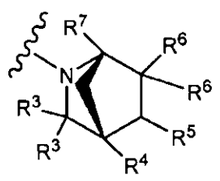
7. El compuesto de la Reivindicación 3 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.1, 2.2. 2.3, 2.4, 2,5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21, y 2.22.

8. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual Z^1 es $-CH_2-$, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

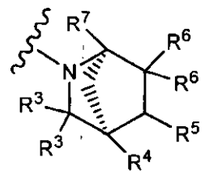
9. El compuesto de la Reivindicación 7 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.1, 2.2. y 2.3, y 2.3 se selecciona del grupo que consiste en:



(2.3A)



(2.3B) y

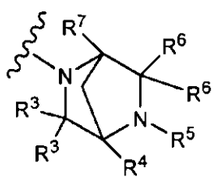


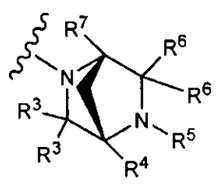
(2.3C), y

cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

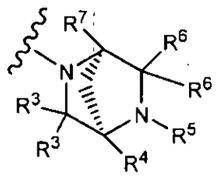
10. El compuesto de la Reivindicación 9 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H, y Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.1 y 2.3B.

11. El compuesto de la Reivindicación 7 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en: restos 2.6 y 2.7, y 2.7 se selecciona del grupo que consiste en:


(2.7A)


(2.7B)

y


(2.7C)

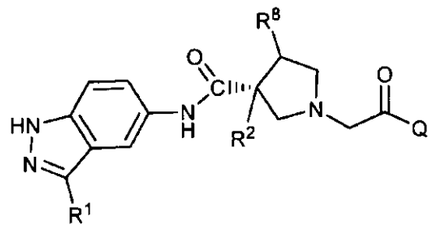
, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

12. El compuesto de la Reivindicación 11 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H, y Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.6, 2.7A, y 2.7B.

13. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual Q es 2.17, y cada R^3, R^4, R^6, y R^7 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en: H y metilo.

14. El compuesto de la Reivindicación 13 donde cada R^3, R^4, R^6, y R^7 es H.

15. El compuesto de la Reivindicación 10 donde el compuesto de fórmula 1.0 es:


(1.3)

16. El compuesto de la Reivindicación 12 donde el compuesto de fórmula 1.0 es:

(1.3)

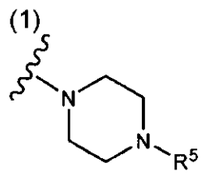
17. El compuesto de la Reivindicación 10 en el cual Q es 2.1, y R^3, R^4, R^6, y R^7 son cada uno H.

18. El compuesto de la Reivindicación 12 en el cual Q es 2.6.

19. El compuesto de la Reivindicación 12 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.7A y 2.7B.

20. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en:

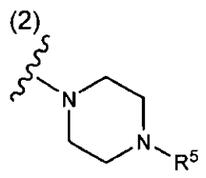
(1)



(2.6A)

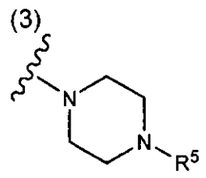
;

(2)



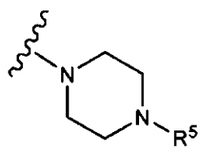
sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en grupos R^3, siempre que dicho uno o dos sustituyentes no son H;

(3)



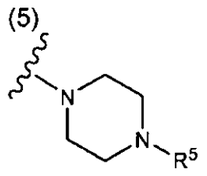
sustituido con uno o dos grupos alquilo;

(4)



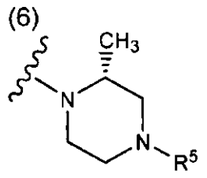
sustituido con uno o dos grupos metilo;

(5)



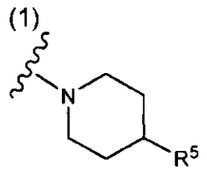
sustituido con un grupo metilo; y

(6)



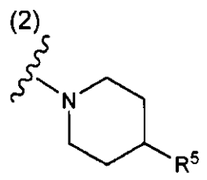
21. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en:

(1)



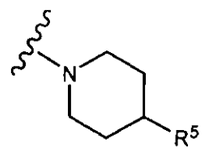
sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en grupos R^3, siempre que dicho uno o dos sustituyentes no son H;

(2)



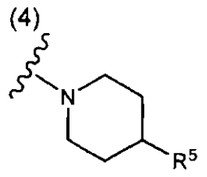
sustituido con uno o dos grupos alquilo;

(3)



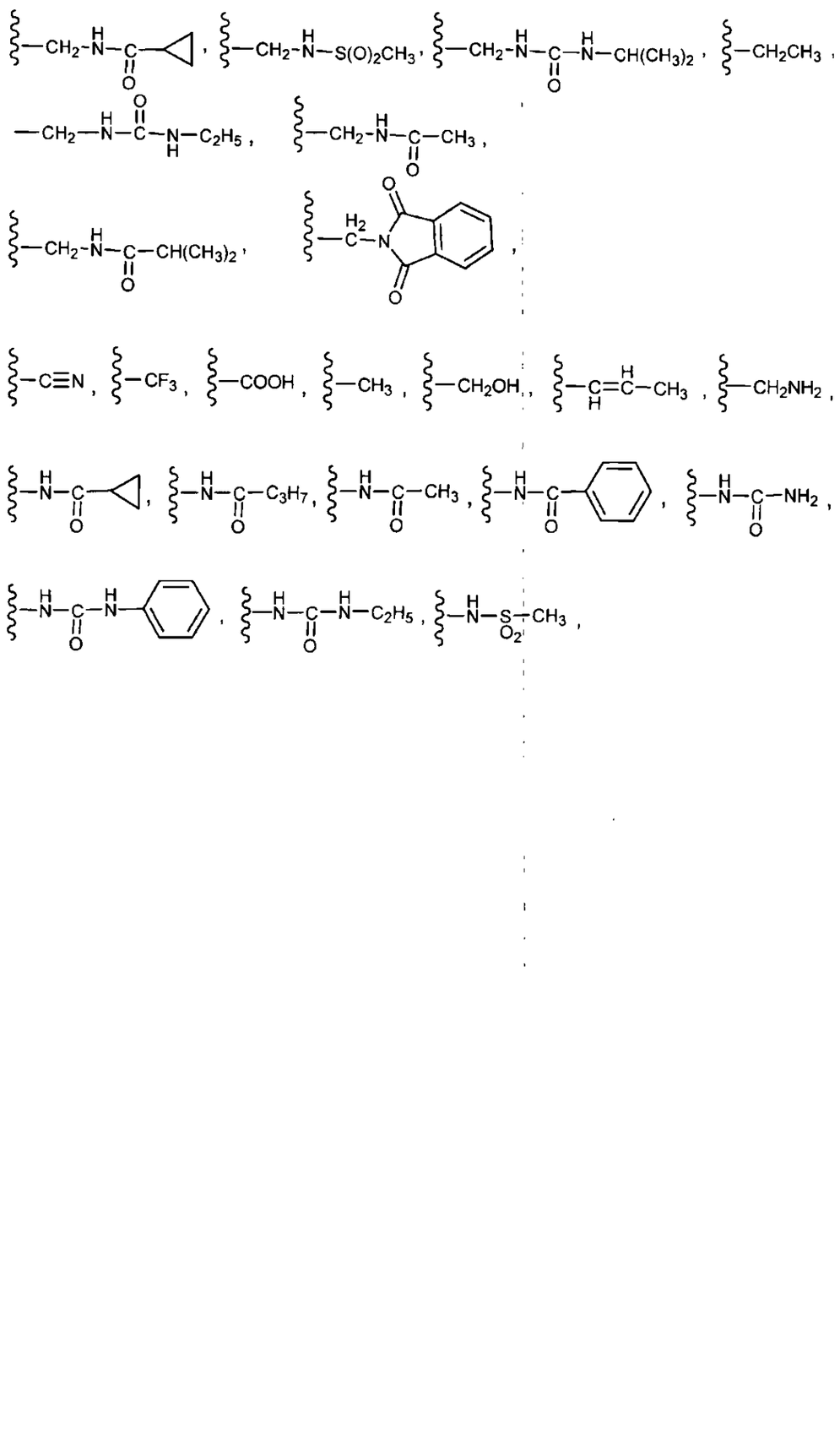
sustituido con uno o dos grupos metilo; y

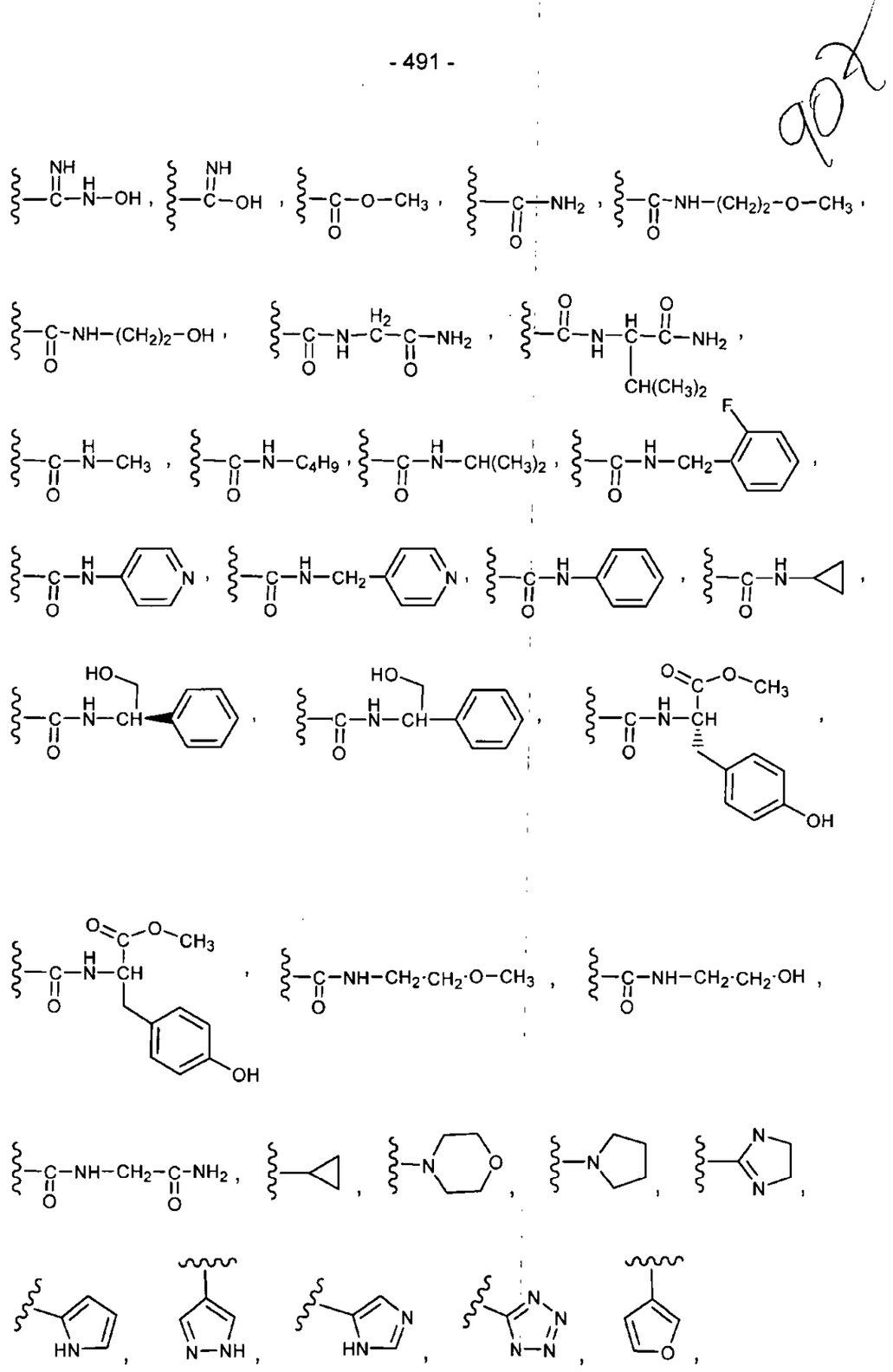
(4)

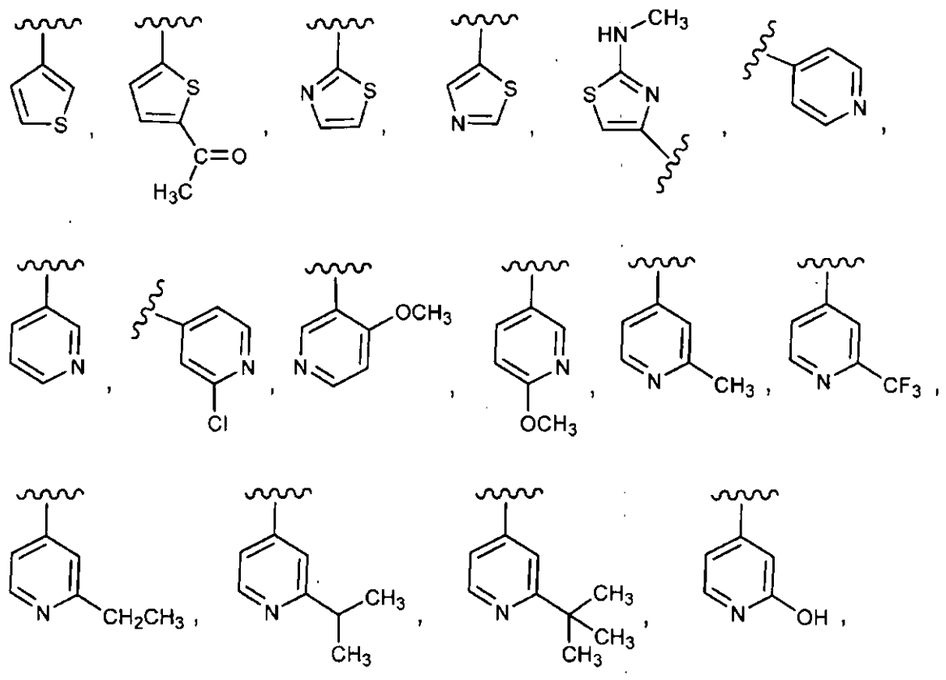


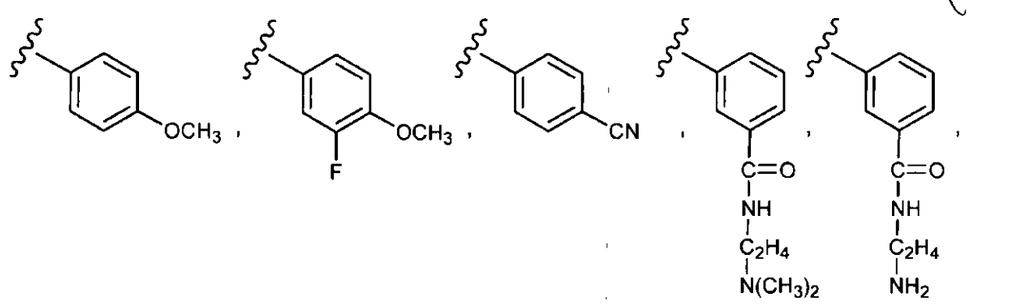
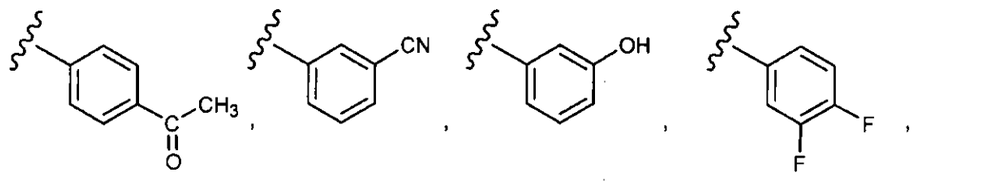
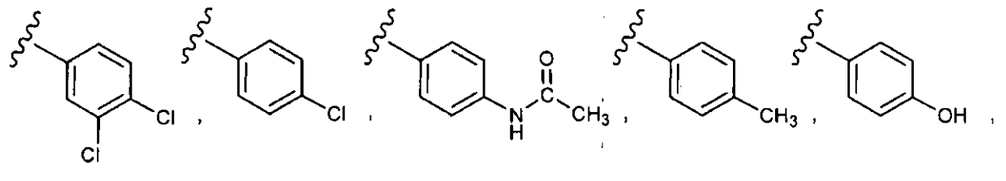
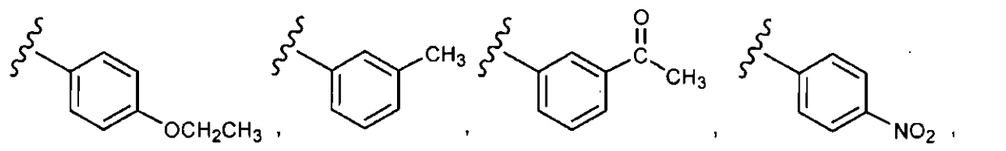
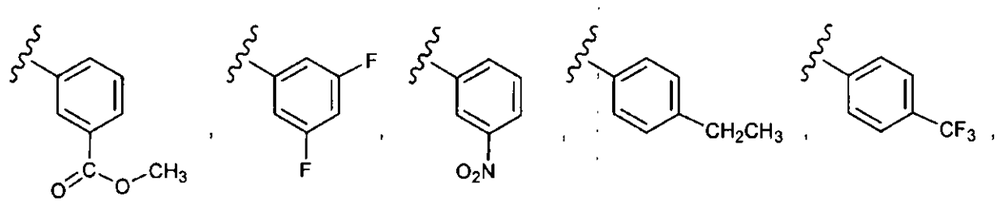
sustituido con un grupo metilo.

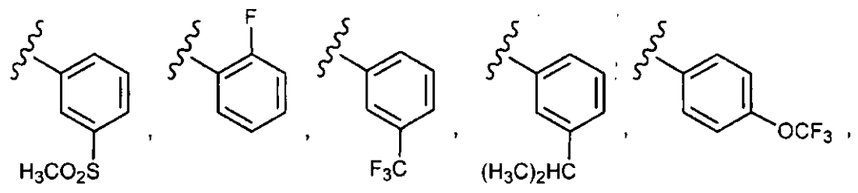
22. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

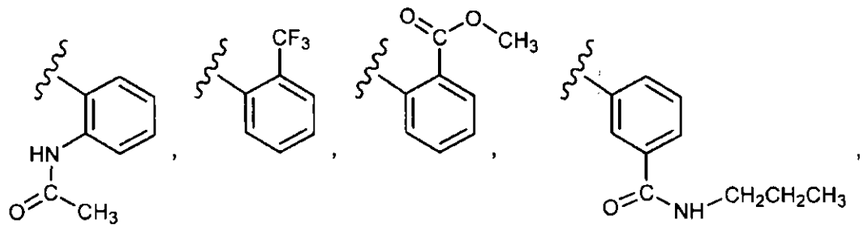


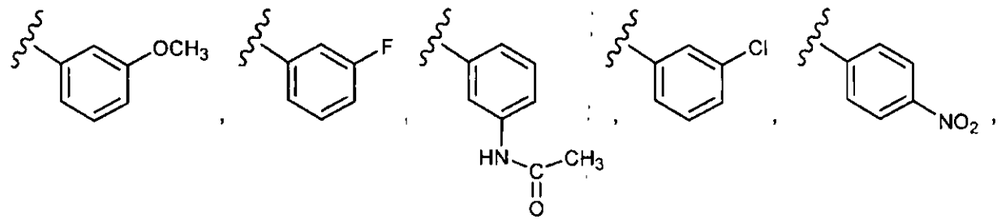


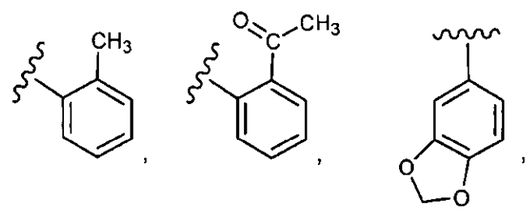

HN
CH3
S
N
O
H3C
OCH3
Cl
F
OH

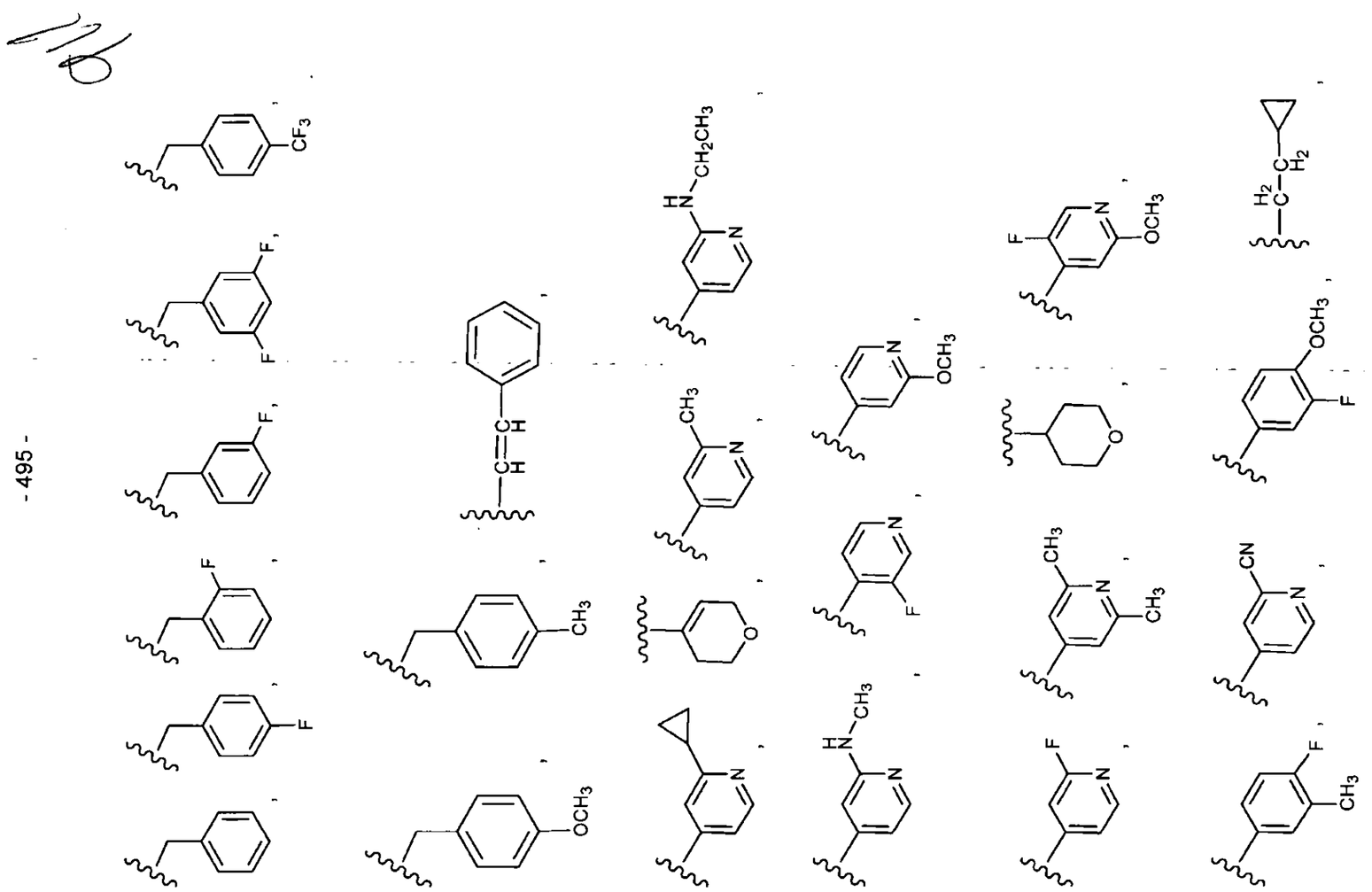






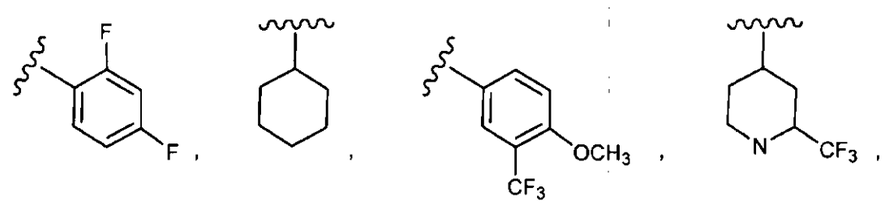

F
H_3CO_2S
F_3C
$(H_3C)_2HC$
OCF_3
$CH(CH_3)_2$
OCH_3
OCH_3
Cl
F
F

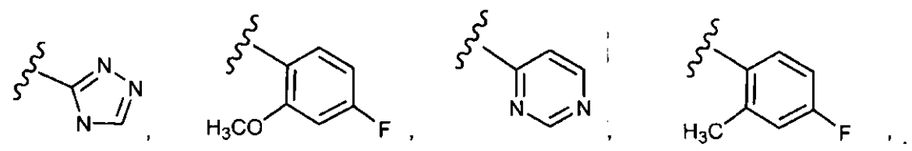

HN
CH_3
CF_3
CH_3
$CH_2CH_2CH_3$
NH

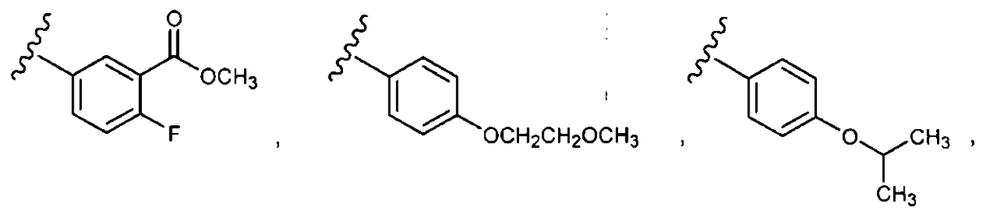

OCH_3
F
HN
CH_3
Cl
NO_2

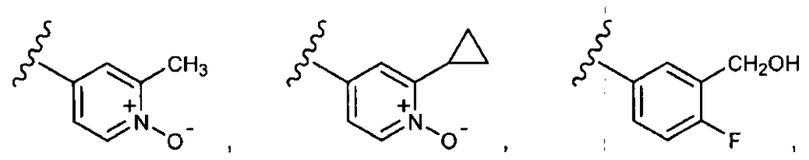

CH_3
CH_3

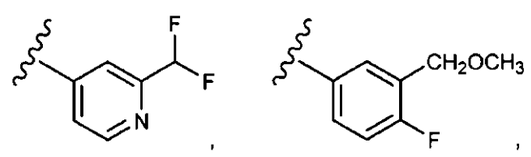


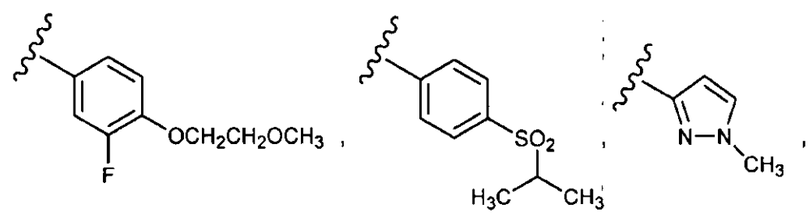


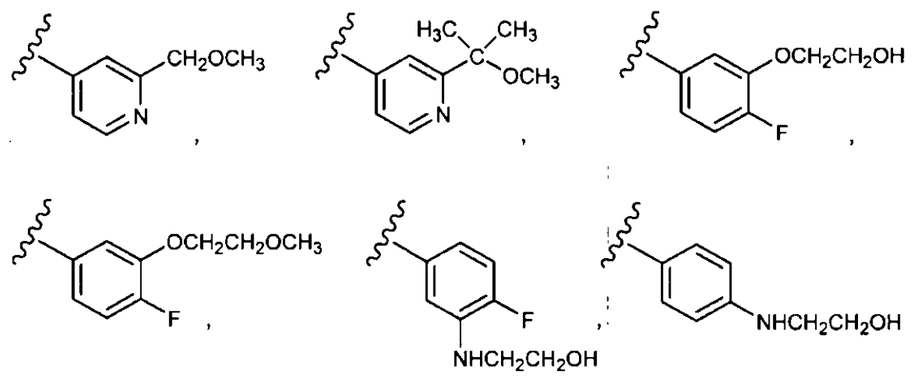


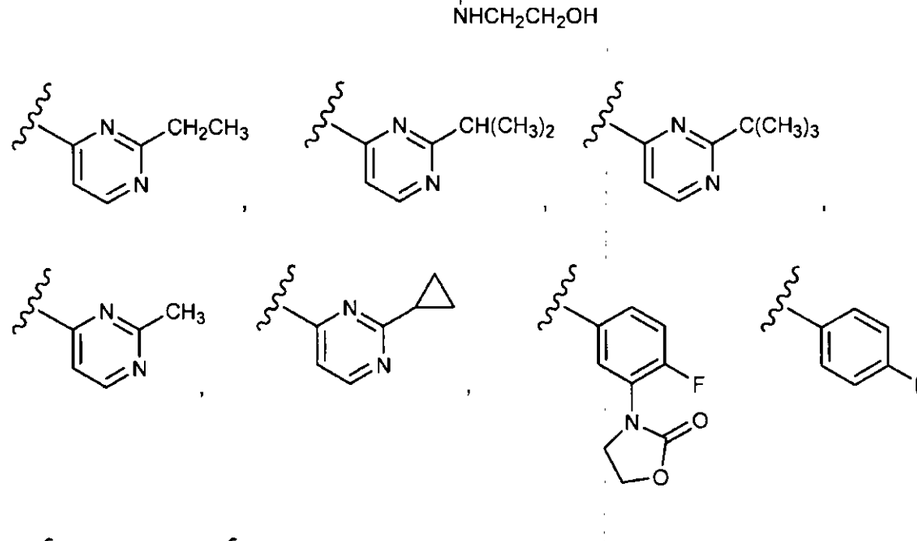


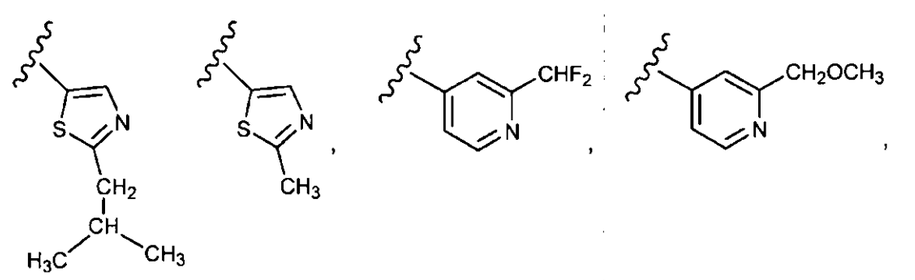




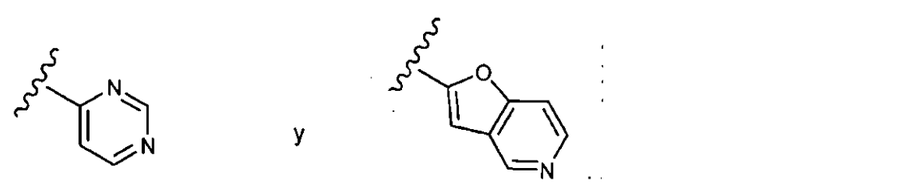




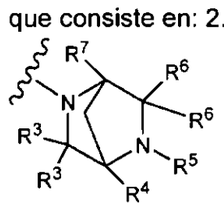


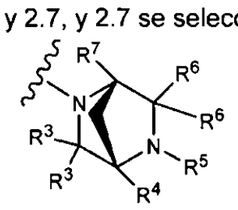


y

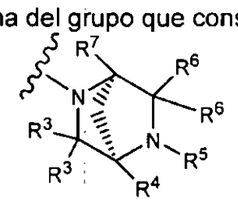


30. El compuesto de la Reivindicación 22 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en: 2.6 y 2.7, y 2.7 se selecciona del grupo que consiste en:


(2.7A)


(2.7B)

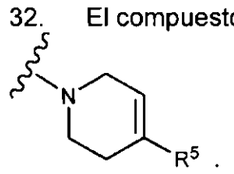
y


(2.7C)

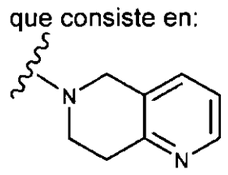
y R^3, R^4, R^6, y R^7 se seleccionan, cada uno en forma independiente, del grupo que consiste en: H y alquilo.

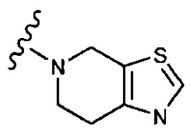
31. El compuesto de la Reivindicación 30 donde R^3, R^4, R^6, y R^7 son cada uno H, y Q se selecciona del grupo que consiste en; 2.6 y 2.7B.

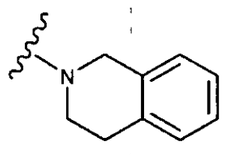
32. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual Q es

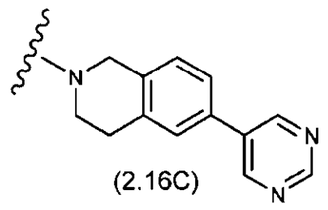


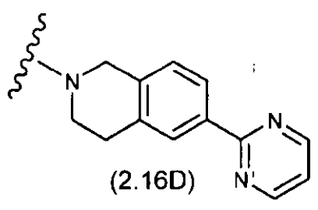
33. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en:


(2.16A)

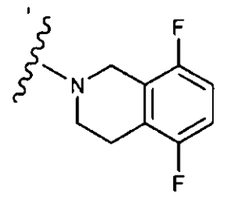

(2.16A1)


(2.16B)

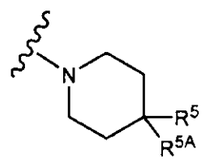

(2.16C)


(2.16D)

y


(2.16E)

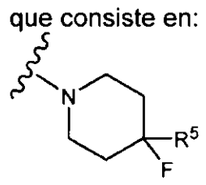
34. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual Q es:



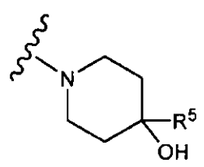
(2.17A)

y R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en: halo, -OH, alcoxi, y alquilo.

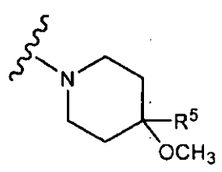
35. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en:



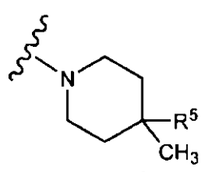
(2.17B)



(2.17C)

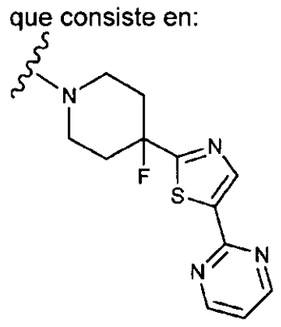


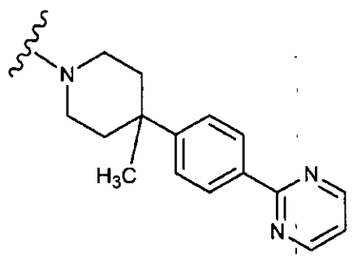
(2.17E) y

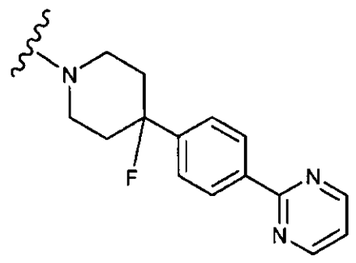


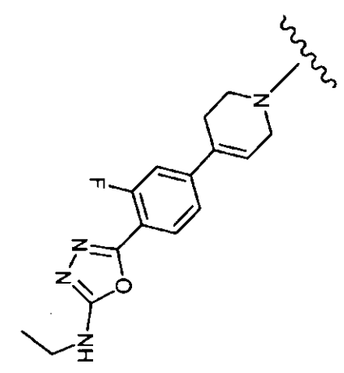
(2.17G)

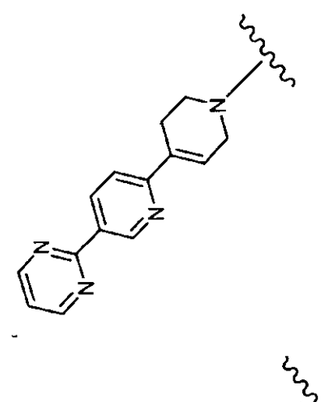
36. El compuesto de la Reivindicación 1 en el cual Q se selecciona del grupo que consiste en:

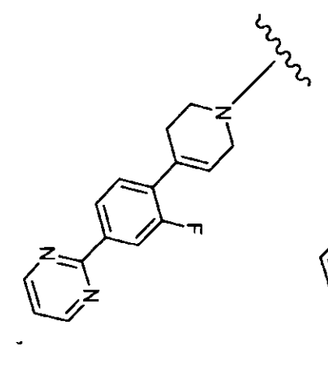


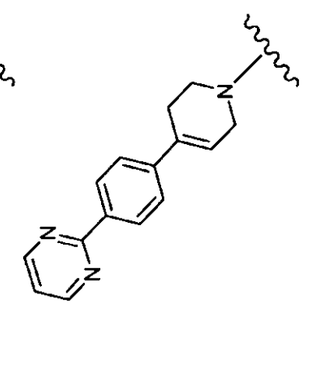


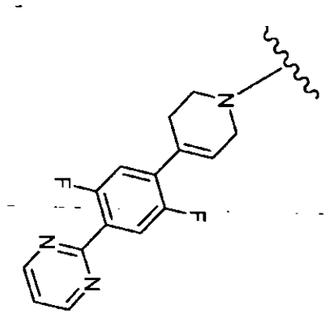


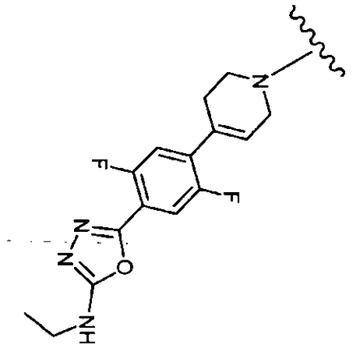


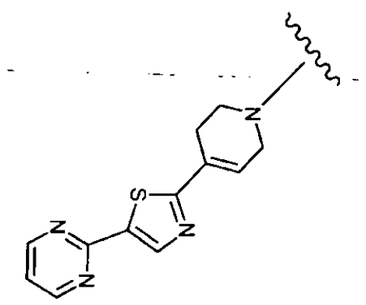




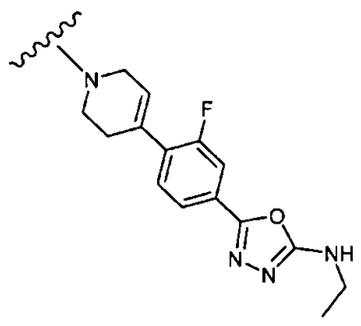




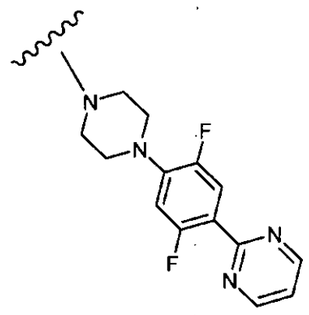




96



y



37. El compuesto de la Reivindicación 1 donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula 1.0.

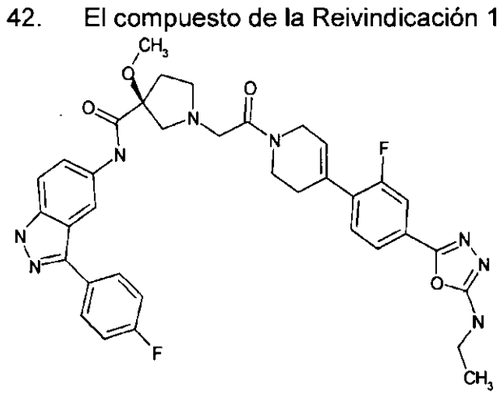
38. El compuesto de la Reivindicación 1 donde dicho compuesto es una sal del compuesto de fórmula 1.0.

39. El compuesto de la Reivindicación 1 donde dicho compuesto es un éster del compuesto de fórmula 1.0.

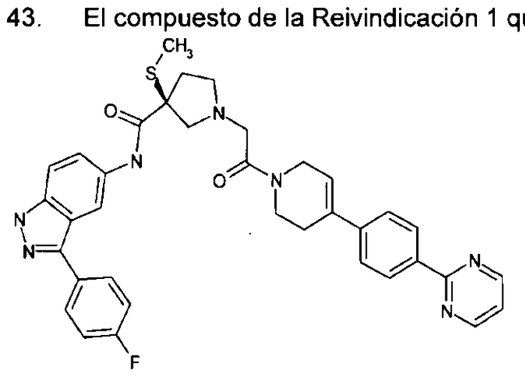
40. El compuesto de la Reivindicación 1 donde dicho compuesto es un solvato del compuesto de fórmula 1.0.

41. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos finales de los Ejemplos 612 hasta 827.

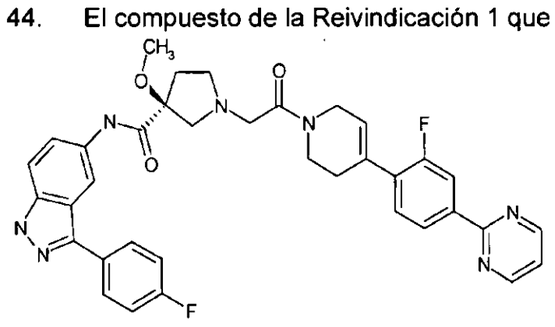
42. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la fórmula;



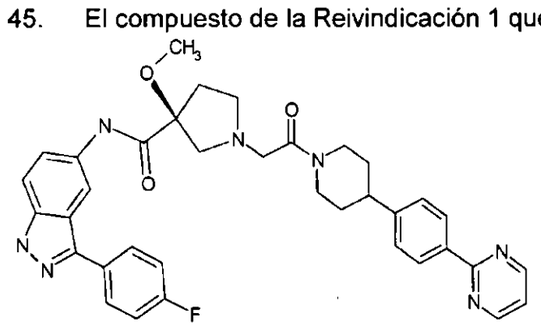
43. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la fórmula



44. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la fórmula



45. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la fórmula



46. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 hasta 45 y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

47. Un uso de por lo menos uno compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 hasta 45:

(1) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer; o

(2) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(3) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico, y terapia de rayos; o

(4) para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: (1) taxanos, (2) compuestos coordinadores de platino, (3) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (FCE) que son anticuerpos, (4) inhibidores del FCE que son moléculas pequeñas, (5) inhibidores del factor de crecimiento endolitial vascular (VEGF) que son anticuerpos, (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), (8) derivados de nucleósidos anti-tumorales, (9) epotilonas, (10) inhibidores de topoisomerasa, (11) alcaloides vinca, (12) anticuerpos que son inhibidores de αVβ3 integrinas, (13) antagonistas de folato, (14) inhibidores de la ribonucleótido reductasa, (15) antraciclinas, (16) agentes biológicos; (17) inhibidores de la angiogénesis y/o supresores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) tales como talidomida (o imida relacionada), (18) inhibidores de la quinasa Bcr/abl, (19) inhibidores de MEK1 y/o MEK 2 que son moléculas pequeñas, (20) inhibidores de IGF-1 y IGF-2 que son moléculas pequeñas, (21) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas RAF y BRAF, (22) inhibidores de moléculas pequeñas de quinasas dependientes del ciclo

(11) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de páncreas; o

(12) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de páncreas, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(13) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de tiroides; o

(14) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de tiroides, dicho medicamento se usa, en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(15) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer colo-rectal; o

(16) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer colo-rectal, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(17) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de pulmón; o

(18) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de pulmón, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(19) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de mama; o

(20) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de mama, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(21) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de ovario; o

(22) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de ovario, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(23) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas, dicho medicamento se usa en combinación con agentes anti-hormonales; o

(24) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas, dicho medicamento se usa en combinación con agentes anti-hormonales, y por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(25) para la fabricación de un medicamento para prevenir el cáncer de mama dependiente de hormonas, dicho medicamento se usa en combinación con agentes anti-hormonales; o

(26) para la fabricación de un medicamento para prevenir el cáncer de mama dependiente de hormonas, dicho medicamento se usa en combinación con agentes anti-hormonales, y por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(27) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de cerebro; o

(28) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de cerebro, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(29) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de cerebro, dicho medicamento se usa en combinación con un agente quimioterapéutico en el cual dicho agente quimioterapéutico es temozolomida; o

(30) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de próstata; o

(31) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de próstata, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(32) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del síndrome mielodisplásico; o

(33) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del síndrome mielodisplásico, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(34) para la fabricación de un medicamento para tratamiento de las leucemias mieloides; o

(35) para la fabricación de un medicamento para tratamiento de las leucemias mieloides, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(36) para la fabricación de un medicamento para tratamiento de la leucemia mielógena aguda; o

(37) para la fabricación de un medicamento para tratamiento de la leucemia mielógena aguda, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(38) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del leucemia mielomonocítica crónica; o

(39) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del leucemia mielomonocítica crónica, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(40) para la fabricación de un medicamento para tratamiento de la leucemia mielógena crónica; o

(41) para la fabricación de un medicamento para tratamiento de la leucemia mielógena crónica, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(42) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de vejiga; o

(43) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del cáncer de vejiga, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

(44) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del linfoma de no Hodgkin; o

(45) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del linfoma de no Hodgkin, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico; o

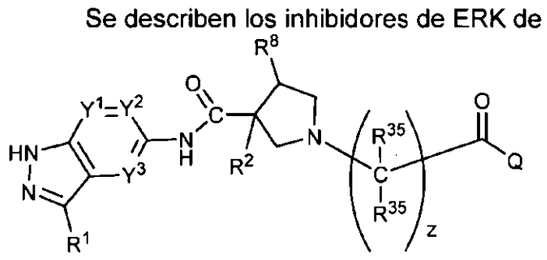
(46) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del mieloma múltiple; o

(47) para la fabricación de un medicamento para tratamiento del mieloma múltiple, dicho medicamento se usa en combinación con por lo menos un agente quimioterapéutico.

p. p. de: SCHERING CORPORATION

RESUMEN

Se describen los inhibidores de ERK de fórmula 1.0:



(1.0)

y sus sales, ésteres y solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Q es un anillo de piperidina o piperazina que pueden tener un puente o anillo fusionado. El anillo de piperidina puede tener un enlace doble en el anillo. Todos los demás sustituyentes son como se los define aquí. También se describen métodos de tratamiento para el cáncer usando los compuestos de fórmula 1.0.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/006979

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D403/14 C07D407/14 C07D409/14 C07D413/14
C07D417/14 C07D491/056 A61K31/4245 A61K31/444 A61K31/506
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/113541 A (VERTEX PHARMA [US]; MARTINEZ-BOTELLA GABRIEL [US]; HALE MICHAEL R [US]) 1 December 2005 (2005-12-01) paragraph [0011] paragraph [0014] example 6 example 7 -----	1-47
A	WO 02/064586 A (VERTEX PHARMA [US]; CAO JINGRONG [US]; GREEN JEREMY [US]; HALE MICHAEL) 22 August 2002 (2002-08-22) page 6, line 12 - page 7, line 31 page 16, line 18 - page 17, line 11 ----- -/--	1-47

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 September 2008	08/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Koch, Kristian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/006979

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/088090 A (VERTEX PHARMA [US]; HALE MICHAEL ROBIN [US]) 7 November 2002 (2002-11-07) page 3, line 12 - page 5, line 15	1-47
P,X	WO 2007/070398 A (SCHERING CORP [US]; COOPER ALAN [US]; DENG YONGQI [US]; SHIPPS GERALD) 21 June 2007 (2007-06-21) cited in the application claim 1 examples 422,424,427-429,431,432,465,563	1-40,46, 47

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/006979

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005113541 A	01-12-2005	AR 051735 A1	07-02-2007
		AU 2005245885 A1	01-12-2005
		BR PI0511111 A	27-11-2007
		CA 2566461 A1	01-12-2005
		CN 1976919 A	06-06-2007
		EP 1753738 A1	21-02-2007
		JP 2007537295 T	20-12-2007
WO 02064586 A	22-08-2002	AR 049239 A1	12-07-2006
		BR 0207114 A	25-02-2004
		CA 2437767 A1	22-08-2002
		CN 1494541 A	05-05-2004
		EP 1363906 A2	26-11-2003
		HU 0304052 A2	28-04-2004
		JP 2004520402 T	08-07-2004
		JP 2008163045 A	17-07-2008
		MX PA03007049 A	18-11-2003
		NO 20033491 A	08-10-2003
		NZ 527251 A	29-09-2006
		PL 364565 A1	13-12-2004
		RU 2300377 C2	10-06-2007
WO 02088090 A	07-11-2002	CA 2445357 A1	07-11-2002
		EP 1461334 A2	29-09-2004
		JP 2004538266 T	24-12-2004
		MX PA03009847 A	12-02-2004
WO 2007070398 A	21-06-2007	AR 056891 A1	31-10-2007
		AU 2006326616 A1	21-06-2007
		EP 1966151 A1	10-09-2008
		US 2007191604 A1	16-08-2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-139231- -00000-0000

Fecha: 2009-12-04 16:59:34 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 928

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐