

CSA236768

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

SOLICITUD

**PCT****PATENTE DE INVENCION****08-46006**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

INHIBIDORES DE CINASAS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 471/04, 471/12; A61K 31/437;  
A61P 25/16, 25/28, 35/00.

SOLICITANTE

TAKEDA SAN DIEGO, INC.

DOMICILIO

SAN DIEGO, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,

5



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: TAKEDA SAN DIEGO, INC.

Dirección: 10410 Science Center Drive San  
Diego, California 92121, Estados Unidos de  
América

Nacionalidad o domicilio: San Diego,  
California, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO  
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ  
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882  
TP 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No: PCT/US2006/039667 Fecha: 10 de octubre de 2006

Publicación Internacional No: WO-2007/044779 A1 Fecha: 19 de abril de 2007

6

TÍTULO (54)

INHIBIDORES DE CINASAS

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 471/04

471/04

261K 31/437; 261P 25/16,  
261P 25/28, 35/00.

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

07 de octubre de 2005

(31) Número de Solicitud

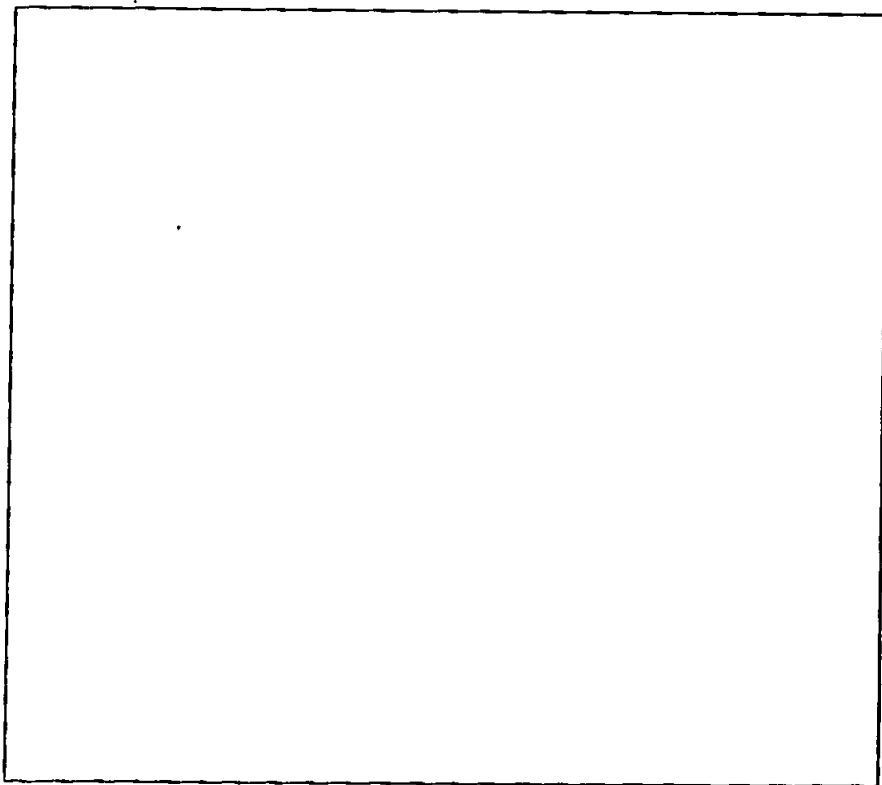
60/724,619

9

Comprobante de pago No. 08 - 33.861

Fecha: 25 de abril de 2008

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ 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 de 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 deposito 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
- ☐ Otros Opinión escrita, IB304, IB308.

**11 FIGURA CARACTERÍSTICA****12 S licito la concesión de la patente**NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-046006- -00000-0000

Fecha: 2008-05-07 15:27:06 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 596

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 33,861  
FECHA : ABRIL 25 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| CLARKE MODET Y CO. COLOMB | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 693033   | 25/04/2008 | 33,000,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|       |             | 1 TRAHITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | 501,000.00     |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

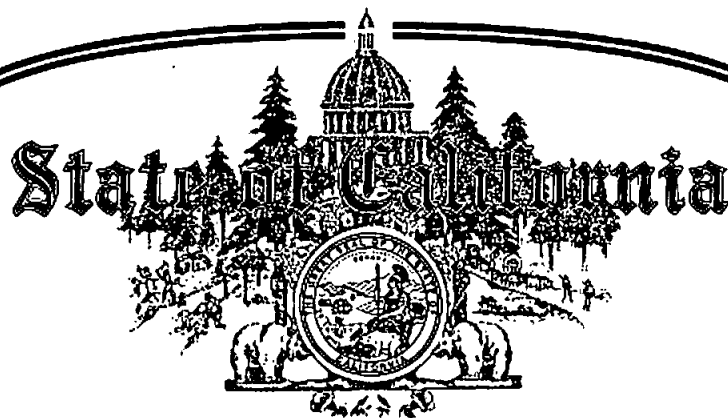
RESPONSABLE : \_\_\_\_\_



## ANEXOS

### INVENTORES

- 1.) **DAS, Sanjib** ✓  
( 4178 Decoro Street, # 39, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América );
- 2.) **BROWN, Jason, W.** ✓  
( 3826 Dixon Place, San Diego, California 92107, Estados Unidos de América );
- 3.) **DONG, Qing** ✓  
( 12935 Flintwood Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América );
- 4.) **GONG, Xianchang** ✓  
( 9505 Genesee Avenue, Apt. 524, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América );
- 5.) **KALDOR, Stephen, W.** ✓  
( 4887 Del Mar Mesa Road, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América );
- 6.) **LIU, Yan** ✓  
( 5382 Greenwillow Lane, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América );
- 7.) **PARASELLI, Bheema, R.** ✓  
( 6323 Oleander Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América );
- 8.) **SCORAH, Nicholas** ✓  
( 4623 Torrey Circle, #Q303, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América );
- 9.) **STAFFORD, Jeffrey, A.** ✓  
( 12752 Sandy Crest Court, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América );
- 10.) **WALLACE, Michael, B.** ✓  
( 3766 Tomahawk Lane, San Diego, California 92117, Estados Unidos de América ).



## SECRETARY OF STATE

### APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America  
This public document
2. has been signed by Gregory J. Smith
3. acting in the capacity of Assessor/Recorder/County Clerk, County of San Diego,  
State of California
4. bears the seal/stamp of the County of San Diego,  
State of California

### CERTIFIED

5. At San Diego, California
6. the 18th day of March 2008
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 511799
9. Seal/Stamp:

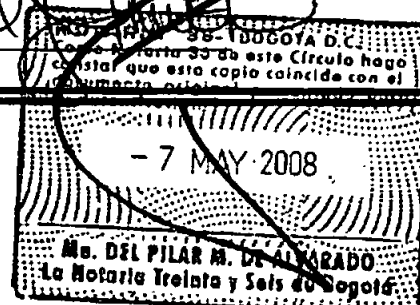


10. Signature

TRADUCCION OFICIAL No. 08 / 192  
JUAN PABLO FIEDRASHA AGUILERA  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
REC. 718 DE MAYO 2003  
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA

*Jana Bowen*  
Secretary of State

BY *Reguel*





**Gregory J. Smith**

**COUNTY OF SAN DIEGO**

**ASSESSOR / RECORDER / COUNTY CLERK**



**ASSESSOR'S OFFICE**

1600 Pacific Highway, Room 103  
San Diego, CA 92101-2480  
Tel. (619) 236-3771 • Fax (619) 557-4056

[www.sdarcc.com](http://www.sdarcc.com)

**RECORDER / COUNTY CLERK'S OFFICE**

1600 Pacific Highway, Room 260  
P.O. Box 121750 • San Diego, CA 92112-1750  
Tel. (619) 237-0502 • Fax (619) 557-4155

I, **GREGORY J. SMITH**, Assessor/Recorder/County Clerk of the County of San Diego, State of California, having by law a Seal, DO HEREBY CERTIFY that:

MEGUMI NOVAK whose name is subscribed to the oath or Certificate of Proof or Acknowledgement of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such oath, or Proof or Acknowledgement, a Notary Public, in and for said County, duly commissioned and sworn and duly authorized by the laws of said State to take the same and administer oaths and to take the Acknowledgements and Proofs of Deeds and other instruments in writing to be recorded in this State. I am acquainted with the handwriting of such Notary Public and believe that the signature to said oath or Certificate of Proof Acknowledgement is genuine. I further certify that under the laws of the State of California the said oath or Certificate of Proof or Acknowledgement is required to be under seal, but the impression of said seal is not required by the laws of the State of California to be filed in my office or in any other place.

DATED: March 18, 2008

Witness by hand



08 / 19 2

*[Signature of Gregory J. Smith]*

COMISION OFICIAL No. \_\_\_\_\_ **GREGORY J. SMITH**, County Assessor/Recorder/Clerk  
JO PIEDRAHITA, Notario Público  
INTERPRETE OFICIAL  
18 DE MAYO 2008  
INTERIOR Y DE JUSTICIA

*Branch Offices Available To Serve You*

**CHULA VISTA**

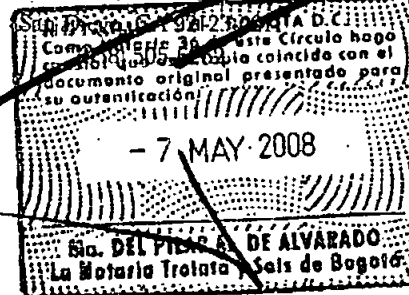
590 Third Avenue  
Chula Vista, CA 91910-5617  
(619) 498-2200

**EL CAJON**

200 S. Magnolia Avenue  
El Cajon, CA 92020-4524  
(619) 401-5700

**KEARNY MESA**

9225 Clairemont Mesa Blvd.



**SAN MARCOS**

141 E. Carmel St.  
San Marcos, CA 92078-4309  
(760) 940-6868

# Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

## COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

### PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

David J. Weitz

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

TAKEDA SAN DIEGO, INC.,

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Delaware (US)

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

### POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

David J. Weitz

legal representative(s) of

TAKEDA SAN DIEGO, INC.

an organization existing under the laws of

Delaware, (US)

and in present execution of its business activity, domiciled at

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

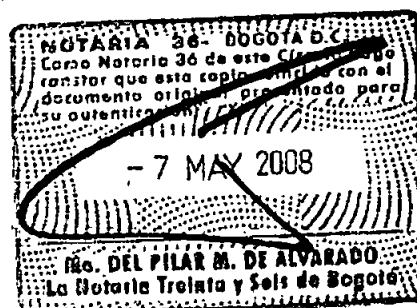
Dado y firmado en

a los 18 días de Marzo de 2008

Granted and signed at

on the 18th day of March of 2008

Firma / signature



# CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of

San Diego

SS.

On March 18, 2008 before me, Megumi Novak, Notary Public  
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared David J. Wultz  
Name(s) of Signer(s)

- ☐ personally known to me  
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity(ies), and that by his/~~her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal

[Signature]  
Signature of Notary Public

## OPTIONAL

*Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.*

### Description of Attached Document

Title or Type of Document:

Power of Attorney

Document Date:

Number of Pages: 1

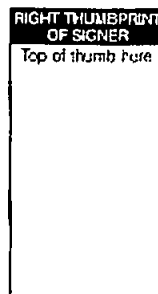
Signer(s) Other Than Named Above:

### Capacity(ies) Claimed by Signer

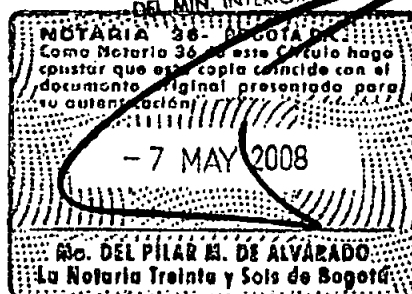
Signer's Name:

- ☐ Individual  
☐ Corporate Officer — Title(s): \_\_\_\_\_  
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General  
☐ Attorney-in-Fact  
☐ Trustee  
☐ Guardian or Conservator  
☐ Other: \_\_\_\_\_

Signer Is Representing:



TRADUCCION OFICIAL No. 08-192  
 JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA  
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
 RES. 718 DE MAYO 2003  
 DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA



# Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

## Certified

5. at Dover, Delaware

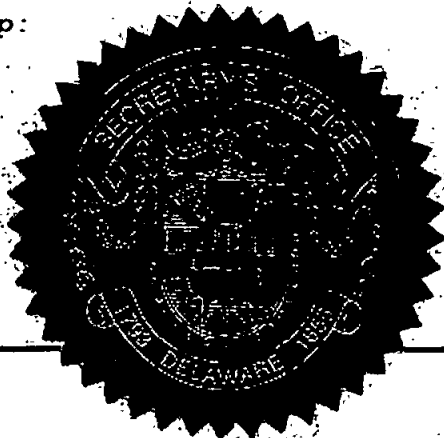
6. the twenty-third day of January, A.D. 2008

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0340442

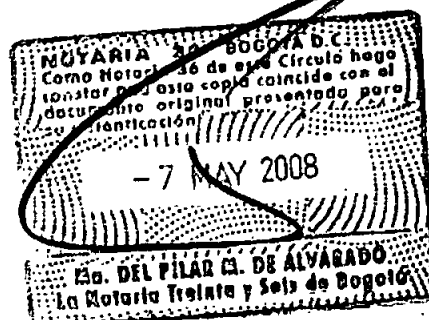
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Harriet Smith Windsor  
Secretary of State

TRADUCCION OFICIAL No. 08 / 157  
JUAN PABLO MEDRANO  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
RES. 718 DE MAYO 2003  
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA



# Delaware

PAGE 1

*The First State*

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "TAKEDA SAN DIEGO, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE TWENTY-THIRD DAY OF JANUARY, A.D. 2008.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE ANNUAL REPORTS HAVE BEEN FILED TO DATE.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE FRANCHISE TAXES HAVE BEEN PAID TO DATE.

08 / 19 2

TRADUCCION OFICIAL No. \_\_\_\_\_  
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUIRRE  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
REG. 716 DE MAYO 2003  
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA



3445582 8300

080074356

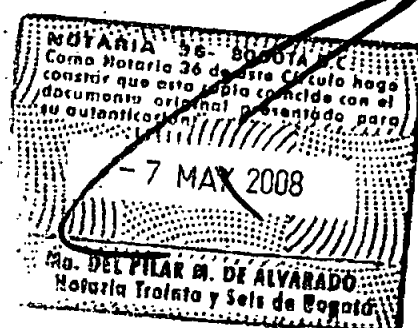
You may verify this certificate online  
at [corp.delaware.gov/authver.shtml](http://corp.delaware.gov/authver.shtml)

*Harriet Smith Windsor*

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 6331011

DATE: 01-23-08



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08/192 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Juan Pablo Piedrahita Aguilera, Traductor e Intérprete Oficial debidamente reconocido por el Ministerio del Interior y de Justicia, por resolución número 718 de 2003 y autorizado por el Ministerio de relaciones Exteriores de Colombia.

(Se traduce un certificado de existencia de la compañía TAKEDA SAN DIEGO INC., certificado notarial, legalización y Apostillas Nos.: 0340442 y 511799, escritos en inglés, adjuntos a un poder otorgado por la compañía, firmado por David J. Weitz, con fecha 18 de marzo, 2008 escrito en inglés y español.)

(En español e inglés, poder otorgado por la compañía, firmado por David J. Weitz, con fecha 18 de marzo, 2008, una (1) hoja).

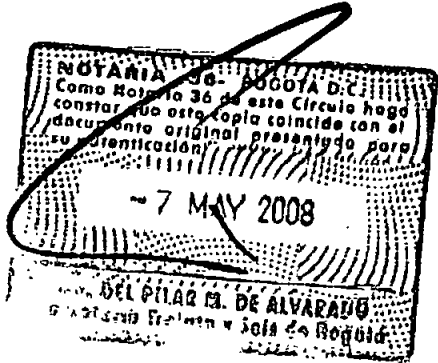
**CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES**  
**ESTADO DE CALIFORNIA**  
**CONDADO DE LOS ANGELES } D.J.**

El día 18 de Marzo, 2008, ante mí, Megumi Novak, Notario Público (Nombre y Cargo del Funcionario (p.ej. "Jane Doe, Notario Público"), compareció personalmente David J. Weitz, (Nombre(s) de el (los) firmante(s)),

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (en blanco) | a quien(es) conozco personalmente o                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| X           | quien presentó pruebas basadas en evidencia suficiente quien es (son) la(s) persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) suscrito(s) en el instrumento adjunto y reconoció (eron) ante mí que él(ellos) suscribió(eron) el mismo en su(s) calidad(es) de autorizado(s) y que por su(s) firma(s) sobre el instrumento la(s) persona(s) o la entidad a nombre de quien la(s) persona(s) actúa(n) suscribió(eron) el instrumento. |

DA FE mi firma y sello oficial.  
Firma: (Firmado) Megumi Novak  
Firma del Notario Público,

08 / 192  
TRADUCCION OFICIAL No. \_\_\_\_\_  
JUAN PABLO PIEDRAHITA AGUILERA  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL  
RES. 718 DE MAYO 2003  
DEL MIN. INTERIOR Y DE JUSTICIA





(Sello a Tinta: Megumi Novak, Comisión # 1516793, Notario Público - California,  
Condado de los Angeles, mi comisión vence Octubre 9,2008).

Estampe el Sello Oficial Arriba

**OPCIONAL**

*Aunque la información a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa  
para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente se  
desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este formulario.*

**Descripción del Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: (en blanco) Número de Páginas 1

Firmante(s) distintos a los arriba mencionados: (en blanco)

**Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante**

Nombre del Firmante: (en blanco)

|           |                                              |
|-----------|----------------------------------------------|
| en blanco | INDIVIDUO                                    |
| en blanco | FUNCIONARIO CORPORATIVO-CARGO(S):            |
| en blanco | SOCIO-- en blanco LIMITADO en blanco GENERAL |
| en blanco | APODERADO                                    |
| en blanco | SÍNDICO                                      |
| en blanco | CUSTODIO                                     |
| en blanco | OTRO:                                        |

EL FIRMANTE REPRESENTA:

(en blanco)

(Sello Redondo en Relieve y Sello de Oblea Dorada)

|          |          |     |
|----------|----------|-----|
| HUELLA   | DACTILAR | DEL |
| PULGAR   | DERECHO  | DEL |
| FIRMANTE |          |     |

Parte Superior del Pulgar Aquí

2 / 6

TRADUCCION OFICIAL No. 08 / 192  
JUAN PABLO PIEDRAHITA A. BARRERA  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL





familiarizado con la caligrafía de dicho Notario Público y creo que la firma sobre dicho juramento o Certificado de Prueba de Reconocimiento s auténtica. Además certifico que bajo las leyes del Estado de California se requiere que dicho juramento o Certificado de Prueba de Reconocimiento esté bajo un sello, pero no se requiere que la impresión de dicho sello se encuentre archivada en mi oficina o en cualquier otra parte.

FECHA: Marzo 18, 2008.

Da fe mi firma: (Firmado) GREGORY J. SMITH,

Asesor del Condado / Registrador/Escribano

Sello Pre-impreso

*Oficinas Sucursales Disponibles para Servirle*

| CHULA VISTA                                                     | EL CAJÓN                                                              | KEARNY MESA                                                                   | SAN MARCOS                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 590 Third Avenue<br>Chula Vista CA 91910-5617<br>(619) 498-2200 | 200 S. Magnolia Avenue<br>El Cajón CA<br>92020-4524<br>(619) 401-5700 | 9225 Clairemont<br>Mesa Blvd.<br>San Diego CA<br>92123-1211<br>(858) 505-6262 | 334 Via vera Cruz, Suite 150<br>San Marcos CA 92078-2638<br>(760) 940-6868 |

**Estado de California**

(Sello Pre-Impreso)

**SECRETARIO DE ESTADO**

**APOSTILLA**

(Convención de La Haya de Octubre 5 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*

Este documento público

2. Ha sido firmado por *Gregory J. Smith*

4 / 6

TRADUCCION OFICIAL No. 08 / 192  
JUAN PABLO PIÉDRAHITA RODRÍGUEZ  
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL



3. Obrando en calidad de Asesor/Registrador/Escribano del Condado/  
Condado de San Diego, Estado de California
4. Lleva el sello/estampilla del Condado de San Diego, Estado de California

**CERTIFICADA**

5. En San Diego, California
6. El 18 de Marzo, 2008
7. Por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. **511799**
9. Sello/Estampilla  
(Sello de Oblea Dorada del Estado de California)  
(Sello Redondo a Tinta del Secretario de Estado)
10. Firma (Firmado) Debra Bowen  
Secretario de Estado  
Por (Firmado) Ilegible

NP-24 A (Rev 1-07)

OSP 07 104059

## Estado de Delaware

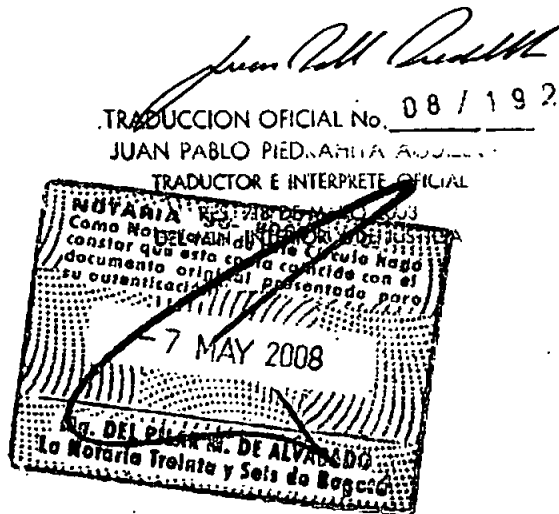
### El Primer Estado

PAG 1

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE "TAKEDA SAN DIEGO, INC." SE ENCUENTRA DEBIDAMENTE CONSTITUIDA BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, CUMPLE CON SU OBJETO SOCIAL Y LEGALMENTE TIENE EXISTENCIA SOCIAL, COMO LO INDICAN LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA, HOY DÍAVEINTITRES DE ENERO, 2008, A.D.

Y ADEMÁS CERTIFICO QUE LOS INFORMES ANUALES SE HAN PRESENTADO DEBIDAMENTE A LA FECHA.

516



NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

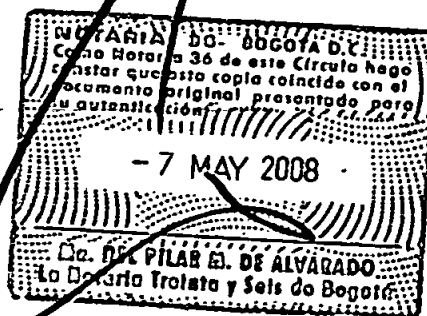
2008 APR 15 P 11:41

*pi*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

013089

*Juan P. Piedrahita*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENHA  
LAS FUNCIONES INDICADAS



Y ADEMÁS CERTIFICO QUE LOS IMPUESTOS DE FRANQUICIA SE HAN  
PAGADO DEBIDAMENTE A LA FECHA.

(Gran Sello preimpreso del Estado de Delaware)

(FIRMADO) *Harriet Smith Windsor*

Secretario de Estado

3445582 8300

AUTENTICACIÓN: 6331011

080074356

FECHA:

01-23-08

## Apostilla

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*  
*Este documento público*
2. *Ha sido firmado por Harriet Smith Windsor*
3. *Obrando en calidad de Secretario de Estado del Estado de Delaware.*
4. *Lleva el sello/estampilla Oficial de la Secretaría de Estado.*

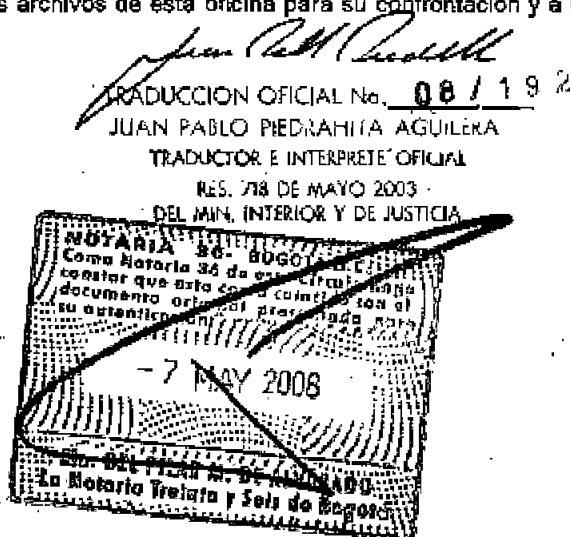
## Certificada

5. *En Dover, Delaware*
6. *Hoy 23 de Enero, 2008 A.D.*
7. *Por El Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware*
8. **Número 0340442**
9. *Sello (Sello Redondo de Oblea, de la a Secretaria de Estado, Estado de Delaware)*
10. *Firma (Firmado)*  
*Harriet Smith Windsor*  
**Secretario de Estado**

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, Abril 15, 2008.

6 / 6



NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

2008 APR 15 P 11:41

*mae*

JEFE DE LEGALIZACIONES  
A. BOGOTA D.C.

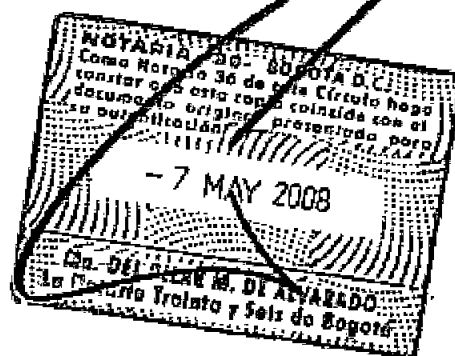
MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

013090

*Juan Piedrahíta*

ESTA FIRMA ATUECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

1. EL SEÑOR VOTANTE  
2. EL SEÑOR VOTANTE  
3. EL SEÑOR VOTANTE  
4. EL SEÑOR VOTANTE



(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
19 April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/044779 A1**

## (51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)  
C07D 471/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

Jeffrey, A. [US/US]; 12752 Sandy Crest Court, San Diego, California 92130 (US). WALLACE, Michael, H. [US/US]; 3766 Tomahawk Lane, San Diego, California 92117 (US).

## (21) International Application Number:

PCT/US2006/039667

(74) Agent: WEITZ, David, J.; TAKEDA SAN DIEGO, INC., 10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US).

## (22) International Filing Date: 10 October 2006 (10.10.2006)

## (25) Filing Language:

English

## (26) Publication Language:

English

## (30) Priority Data:

60/724,619 7 October 2005 (07.10.2005) US

(71) Applicant (for all designated States *ex. epa* US): TAKEDA SAN DIEGO, INC. [US/US]; 10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US).

## (71) Applicant and

(72) Inventor: DAS, Sanjib [IN/US]; 4178 Decoro Street, #39, San Diego, California 92122 (US).

## (72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, Jason, W. [US/US]; 3826 Dixon Place, San Diego, California 92107 (US). DONG, Qing [CN/US]; 12935 Flintwood Way, San Diego, California 92130 (US). GONG, Xianchang [US/US]; 9505 Genesee Avenue, Apt. 524, San Diego, California 92121 (US). KALDOR, Stephen, W. [US/US]; 4887 Del Mar Mesa Road, San Diego, California 92130 (US). LIU, Yan [US/US]; 5382 Greenwillow Lane, San Diego, California 92130 (US). PARASELLI, Bheema, R. [IN/US]; 6323 Oleander Way, San Diego, California 92130 (US). SCORAH, Nicholas [GB/US]; 4623 Torrey Circle, #Q303, San Diego, California 92130 (US). STAFFORD,

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

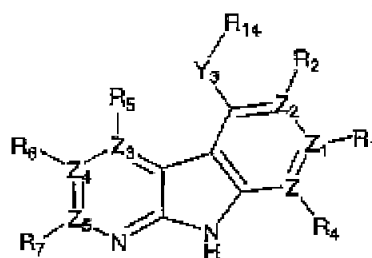
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Compounds, pharmaceutical compositions, kits and methods are provided for use with kinases that comprise a compound selected from the group consisting of formula (I) wherein the variables are as defined herein



## INHIBIDORES DE CINASAS

### CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con compuestos que  
5 pueden usarse para inhibir cinasas así como composiciones  
de materia y equipos que comprenden estos compuestos. La  
presente invención también se relaciona con métodos para  
inhibir cinasas, así como métodos de tratamiento usando  
compuestos de acuerdo con la presente invención.

10

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La invención se relaciona con inhibidores de  
enzimas que catalizan la transferencia de fosforilos y/o  
que se unen a nucleótidos ATP/GTP, composiciones que  
15 comprenden los inhibidores, y métodos para usar los  
inhibidores y composiciones de inhibidores. Los inhibidores  
y composiciones que los comprenden son útiles para tratar o  
modular una enfermedad en la cual pueden involucrarse las  
fosforilo transferasas, incluyendo cinasas, síntomas de tal  
20 enfermedad o el efecto de otros eventos fisiológicos  
mediados por las fosforilo transferasas, incluyendo  
cinasas. La invención también hace posible métodos para  
elaborar los compuestos inhibidores y métodos para tratar  
enfermedades en las cuales se involucra una o más  
25 actividades fosforilo transferasa, incluyendo cinasa.

Las fosforilo transferasas son una gran familia de enzimas que transfieren grupos que contienen fósforo de un sustrato a otro. Por las convenciones establecidas por el Comité de Nomenclatura de la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB), las enzimas de este tipo tienen números de la Comisión de Enzimas (EC) que inician con 2.7.-.- (Véase, Bairoch A., The ENZYME database en Nucleic Acids Res. 28:204-305 (2000)). Las cinasas son una clase de enzimas que funcionan en la catálisis de transferencia de fosforilos. Las cinasas de proteínas constituyen la subfamilia más grande de fosforilo transferasas estructuralmente relacionadas y son responsables del control de una amplia diversidad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. (Véase, Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book, I y II, Academic Press, San Diego, CA). Se considera que las cinasas de proteínas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las cinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las cinasas de proteínas pueden categorizarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, histidina, etc.). Se han identificado motivos de secuencias de cinasas de proteínas que corresponden generalmente a cada una de

estas familias de cinasas (Véase, por ejemplo, Hanks, S.K.; Hunter, T., FASEB J. 9:576-596 (1995); Kington et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles et al., Cell 70:419-429 (1992); Kunz et al., Cell, 73:585-596 (1993); García-Bustos et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)). Las cinasas de lípidos (por ejemplo PI3K) constituyen un grupo separado de cinasas con similitud estructural a las cinasas de proteínas.

Las cinasas de proteínas y de lípidos regulan muchos procesos celulares diferentes incluyendo, pero no limitados a, proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, eventos del ciclo celular, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, al agregar grupos fosfato a objetivos tales como proteínas o lípidos. Los eventos de fosforilación catalizados por cinasas actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína objetivo. La fosforilación de proteínas objetivo se presenta en respuesta a una diversidad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, tensiones ambientales o nutricionales, etc. Las cinasas de proteínas y de lípidos pueden funcionar en rutas de señalización para activar o inactivar, o modular la actividad (ya sea directa

o indirectamente) de los objetivos. Estos objetivos pueden incluir, por ejemplo, enzimas metabólicas, proteínas reguladoras, receptores, proteínas citoesqueléticas, canales o bombas de iones o factores de transcripción. La  
5 señalización incontrolada, debido a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas, se ha implicado en una serie de enfermedades y padecimientos de enfermedad, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y padecimientos del sistema inmune, enfermedad  
10 y condiciones del sistema nervioso central (CNS), enfermedad cardiovascular, dermatología y angiogénesis.

El interés inicial en las cinasas de proteínas como objetivos farmacológicos se estimuló por los hallazgos de que muchos oncogenes virales codifican cinasas de  
15 proteínas celulares, modificadas estructuralmente, con una actividad enzimática constitutiva. Estos hallazgos apuntaron hacia la implicación potencial de las cinasas de proteínas relacionadas con oncogenes en los trastornos proliferativos humanos. Subsecuentemente, la actividad de  
20 cinasa de proteínas desestabilizada en regulación, que resulta de una diversidad de mecanismos más sutiles, se ha implicado en la patofisiología de una serie de trastornos humanos importantes incluyendo, por ejemplo, cáncer, padecimientos del CNS y enfermedades relacionadas  
25 inmunológicamente. El desarrollo de inhibidores selectivos

de cinasas de proteínas que puedan bloquear las patologías y/o síntomas de la enfermedad que resultan de una actividad proteína cinasa aberrante por lo tanto ha generado mucho interés.

5 El cáncer resulta de la desestabilización en regulación de los procesos normales que controlan la división celular, diferenciación y muerte celular apoptótica. Las cinasas de proteínas representan un papel crítico en este proceso regulador. Una lista parcial no  
 10 limitante de tales cinasas incluye abl, Aurora-A, Aurora-B, Aurora-C, ATK, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-Kit, c-Met, c-Src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, Flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R,  
 15 INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, Ros, Tiel, Tie2, Trk, Yes y Zap70. En biología de mamíferos, tales cinasas de proteínas comprenden rutas de señalización de cinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAPK). Las rutas de señalización de MAPK se  
 20 activan de manera inapropiada por una diversidad de mecanismos comunes asociados a enfermedades, tales como mutación de los genes ras y desestabilización en regulación de los receptores del factor de crecimiento (Magnuson et al., Seminars in Cancer Biology 5:247-252 (1994)). Por lo  
 25 tanto, la inhibición de las cinasas de proteínas es un

objeto de la presente invención.

Las cinasas Aurora (Aurora-A, Aurora-B, Aurora-C) son cinasas de proteínas de serina/treonina que se han implicado en cáncer humano, tales como tumores de colon, mama y otros sólidos. Se cree que Aurora-A (algunas veces también referida como AIK) está involucrada en eventos de fosforilación de proteínas que regulan el ciclo celular. Específicamente, Aurora-A puede representar un papel en controlar la segregación precisa de cromosomas en el transcurso de la mitosis. La regulación errónea del ciclo celular puede conducir a proliferación celular y otras anormalidades. En tejido de cáncer de colon humano, se ha encontrado que Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C se sobreexpresan (Véase, Bischoff et al., EMBO J., 17:3052-3065 (1998); Schumacher et al., J. Cell Biol. 143:1635-1646 (1998); Kimura et al., J. Biol. Chem., 272:13766-13771 (1997)).

Hay una necesidad continua de encontrar nuevos agentes terapéuticos para tratar enfermedades humanas. Las cinasas de proteínas, específicamente pero no limitadas a Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C, son objetivos especialmente atractivos para el descubrimiento de nuevas sustancias terapéuticas debido a su importante papel en cáncer, diabetes, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades.

### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos que tienen actividad para inhibir cinasas. La presente invención también proporciona composiciones, artículos de  
5 fabricación y equipos que comprenden estos compuestos.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de cinasas, de acuerdo con la presente invención, como un ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la  
10 invención pueden comprender opcionalmente de 0.001%-100% de uno o más inhibidores de cinasas de esta invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse o coadministrarse por una amplia diversidad de rutas, incluyendo por ejemplo, de manera oral, parenteral,  
15 intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante suministro local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutánea, intraadiposa,  
20 intraarticular o intratecalmente. Las composiciones también pueden administrarse o coadministrarse en formas de dosificación de liberación lenta.

La invención también se dirige a equipos y otros artículos de fabricación para tratar estados de enfermedad  
25 asociados con cinasas.

En una modalidad, se proporciona un equipo que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de cinasas de la presente invención, en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden 5 indicar el estado de enfermedad para el cual debe administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones en cuanto a cómo administrar la composición. El equipo también puede comprender materiales de empaque.

10 El material de empaque puede comprender un recipiente para alojar la composición. El equipo también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para la administración de la composición. El equipo puede comprender la composición en formas de dosis únicas o

15 múltiples.

En otra modalidad, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de cinasas de la presente invención, en combinación con materiales de empaque. El material de

20 empaque puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado de enfermedad para el cual debe administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o

25 instrucciones en cuanto a cómo administrar la composición.



El equipo también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas para la administración de la composición. El equipo puede comprender la composición en formas de dosis únicas o  
5 múltiples.

También se proporcionan métodos para preparar los compuestos, composiciones y equipos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, se proporcionan en la presente varios esquemas sintéticos para sintetizar los  
10 compuestos de acuerdo con la presente invención.

También se proporcionan métodos para usar los compuestos, composiciones, equipos y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención.

En una modalidad, los compuestos, composiciones, equipos y artículos de fabricación se usan para inhibir  
15 cinasas.

En otra modalidad, los compuestos, composiciones, equipos y artículos de fabricación se usan para tratar un estado de enfermedad para el cual las cinasas poseen una  
20 actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad.

En otra modalidad, se administra un compuesto a un sujeto en donde la actividad cinasa dentro del sujeto se altera, de preferencia se reduce.

25 En otra modalidad, se administra a un sujeto un

profármaco de un compuesto, que se convierte al compuesto *in vivo* donde inhibe las cinasas.

En otra modalidad, se proporciona un método para inhibir cinasas, que comprende poner en contacto las  
5 cinasas con un compuesto de acuerdo con la presente invención.

En otra modalidad, se proporciona un método para inhibir cinasas, que comprende hacer que un compuesto, de acuerdo con la presente invención, se presente en un sujeto  
10 con el fin de inhibir las cinasas *in vivo*.

En otra modalidad, se proporciona un método para inhibir cinasas, que comprende administrar a un sujeto un primer compuesto que se convierte *in vivo* a un segundo compuesto, en donde el segundo compuesto inhibe las cinasas  
15 *in vivo*. Se advierte que los compuestos de la presente invención pueden ser el primer o segundo compuesto.

En otra modalidad, se proporciona un método terapéutico que comprende administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención.

20 En otra modalidad, se proporciona un método para inhibir la proliferación celular, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

En otra modalidad, se proporciona un método para  
25 inhibir la proliferación celular en un paciente, que

comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

En otra modalidad, un método para tratar un  
5 padecimiento en un paciente, el cual se sabe que está mediado por cinasas, o el cual se sabe que debe tratarse por inhibidores de cinasas, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

10 En otra modalidad, se proporciona un método para usar un compuesto de acuerdo con la presente invención, con el fin de fabricar un medicamento para su uso en el tratamiento de un estado de enfermedad, el cual se sabe que está mediado por cinasas, o el cual se sabe que debe  
15 tratarse por inhibidores de cinasas.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad para el cual las cinasas poseen una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método  
20 comprende: hacer que un compuesto, de acuerdo con la presente invención, se presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

En otra modalidad, se proporciona un método para  
25 tratar un estado de enfermedad para el cual las cinasas

poseen una actividad que contribuye a la patología y/o  
sintomatología del estado de enfermedad, el método  
comprende: administrar a un sujeto un primer compuesto que  
se convierte *in vivo* a un segundo compuesto, de tal manera  
5 que el segundo compuesto se presente en el sujeto en una  
cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de  
enfermedad. Se advierte que los compuestos de la presente  
invención pueden ser el primer o segundo compuesto.

En otra modalidad, se proporciona un método para  
10 tratar un estado de enfermedad para el cual las cinasas  
poseen una actividad que contribuye a la patología y/o  
sintomatología del estado de enfermedad, el método  
comprende: administrar a un sujeto un compuesto de acuerdo  
con la presente invención, de tal manera que el compuesto  
15 se presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente  
efectiva para el estado de enfermedad.

Se advierte, en cuanto a todas las modalidades en  
lo anterior, que la presente invención pretende abarcar  
todas las formas ionizadas (por ejemplo, sales) y solvatos  
20 (por ejemplo, hidratos) farmacéuticamente aceptables de los  
compuestos, independientemente de si se especifican tales  
formas ionizadas y solvatos, puesto que en la técnica se  
conoce bien administrar agentes farmacéuticos en una forma  
ionizada o solvatada. También se advierte que, a menos que  
25 se especifique una estereoquímica particular, la relación

de un compuesto pretende abarcar todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros, dependiendo del número de centros quirales), independiente de si el compuesto se presenta como un isómero individual o  
5 una mezcla de isómeros. Además, a menos que se especifique de otra manera, la relación de un compuesto pretende abarcar todas las formas de resonancia y tautómeros posibles. En consideración a las reivindicaciones, el lenguaje "compuesto que comprende la fórmula" pretende  
10 abarcar el compuesto y todas las formas ionizadas y solvatos farmacéuticamente aceptables, todos los estereoisómeros posibles y todas las formas de resonancia y tautómeros posibles, a menos que se especifique de otra manera específicamente en la reivindicación particular.

15 Se advierte además que también pueden administrarse profármacos, los cuales se alteran *in vivo* y llegan a ser un compuesto de acuerdo con la presente invención. Los diversos métodos para usar los compuestos de la presente invención, independientemente de si se  
20 especifica el suministro de profármacos, pretenden abarcar la administración de un profármaco que se convierte *in vivo* a un compuesto de acuerdo con la presente invención. También se advierte que ciertos compuestos de la presente invención pueden alterarse *in vivo* antes de inhibir las  
25 cinasas y, de esta manera, por sí mismos pueden ser

profármacos para otro compuesto. Tales profármacos de otro compuesto por sí mismos pueden o pueden no tener independientemente actividad inhibitoria de cinasas.

## 5 DEFINICIONES

A menos que se estipule de otra manera, los siguientes términos usados en la especificación y reivindicaciones deberán tener los siguientes significados para los propósitos de esta Solicitud.

10 "Alicíclico" significa una porción que comprende una estructura de anillos no aromáticos. Las porciones alicíclicas pueden ser saturadas o parcialmente insaturadas con uno, dos o más enlaces dobles o triples. Las porciones alicíclicas también pueden comprender opcionalmente  
15 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse u oxidarse opcionalmente y los átomos de azufre pueden oxidarse opcionalmente. Los ejemplos de porciones alicíclicas incluyen, pero no se limitan a, porciones con anillos de  
20  $C_{3-8}$  tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno y ciclooctadieno.

"Alifático" significa una porción caracterizada  
25 por una disposición de cadena lineal o ramificada de átomos

de carbono constituyentes y puede ser saturada o parcialmente insaturada con uno, dos o más enlaces dobles o triples.

"Alcoxi" significa una porción de oxígeno que  
5 tiene un sustituyente alquilo adicional. Los grupos alcoxi de la presente invención pueden sustituirse opcionalmente.

"Alquilo", representado por sí mismo, significa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene una cadena de átomos de carbono,  
10 opcionalmente con oxígeno (Véase "oxaalquilo"), oxoalquilo (Véase "oxoalquilo"), azufre (Véase "tioalquilo") o átomos de nitrógeno (Véase "azaalquilo") entre los átomos de carbono. Típicamente se usan alquilo de  $C_x$  y alquilo de  $C_{x-y}$ , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en  
15 la cadena. Por ejemplo, alquilo de  $C_{1-6}$  incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo,  
20 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y similares). Alquilo, representado junto con otro radical (por ejemplo, como en arilalquilo, heteroarilalquilo) significa un radical divalente alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene el número de  
25 átomos indicados o, cuando no se indican átomos, significa

un enlace (por ejemplo,  $(C_{6-10})$ arilo $(C_{1-3})$ alquilo incluye bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares).

5 "Alquenilo" significa una cadena de carbonos, lineal o ramificada, que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares.

10 "Alquinilo" significa una cadena de carbonos, lineal o ramificada, que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

15 "Alquileno", a menos que se indique de otra manera, significa un radical divalente lineal o ramificado, saturado o insaturado, alifático. Típicamente se usan alquileno de  $C_x$  y alquileno de  $C_{x-y}$ , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo,  
 20 alquileno de  $C_{1-6}$  incluye metileno  $(-CH_2-)$ , etileno  $(-CH_2CH_2-)$ , trimetileno  $(-CH_2CH_2CH_2-)$ , tetrametileno  $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ , 2-butenileno  $(-CH_2CH=CHCH_2-)$ , 2-metiltetrametileno  $(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-)$ , pentametileno  $(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$  y similares.

25 "Alquenileno" significa una cadena divalente de



carbonos, lineal o ramificada, que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de alquenileno incluyen eten-1,2-diilo, propen-1,3-diilo, metilen-1,1-diilo y similares.

5            "Alquinileno" significa una cadena divalente de carbonos, lineal o ramificada, que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de alquinileno incluyen etin-1,2-diilo, propin-1,3-diilo y similares.

          "Alquilideno" significa un radical alifático  
10 lineal o ramificado, saturado o insaturado, conectado a la molécula progenitora por un enlace doble. Típicamente se usan alquilideno de  $C_x$  y alquilideno de  $C_{x-y}$ , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno de  $C_{1-6}$  incluye metileno ( $=CH_2$ ),  
15 etilideno ( $=CHCH_3$ ), isopropilideno ( $=C(CH_3)_2$ ), propilideno ( $=CHCH_2CH_3$ ), alilideno ( $=CH-CH=CH_2$ ) y similares.

          "Amino" significa una porción de nitrógeno que tiene dos sustituyentes adicionales donde, por ejemplo, un átomo de hidrógeno o carbono se une al nitrógeno. Por  
20 ejemplo, grupos amino representativos incluyen  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHC_{1-10}$ -alquilo,  $-N(C_{1-10}$ -alquilo) $_2$ ,  $-NH$ arilo,  $-NH$ heteroarilo,  $-N$ (arilo) $_2$ ,  $-N$ (heteroarilo) $_2$  y similares. Opcionalmente, los dos sustituyentes junto con el nitrógeno también pueden formar un anillo. A menos que  
25 se indique de otra manera, los compuestos de la invención

que contienen porciones amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Grupos de protección adecuados para porciones amino incluyen acetilo, ter-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

5            "Azaalquilo" significa un alquilo, como se define en lo anterior, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena alquilo se reemplazan con átomos de nitrógeno (-N-) sustituidos o no sustituidos. Por ejemplo, un (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo se refiere a una cadena que  
10    comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de nitrógeno.

          "Animal" incluye humanos, mamíferos no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos, venados y similares) y no  
15    mamíferos (por ejemplo, aves y similares).

          "Aromático" significa una porción en donde los átomos constituyentes conforman un sistema de anillos insaturados, todos los átomos en el sistema de anillos se hibridizan  $sp^2$  y el número total de electrones  $\pi$  es igual  
20    a  $4n+2$ . Un anillo aromático puede ser de tal manera que los átomos del anillo sean sólo átomos de carbono o puede incluir átomos de carbono y no de carbono (véase Heteroarilo).

          "Arilo" significa un ensamble de anillos,  
25    monocíclicos o policíclicos, en donde cada anillo es

aromático o, cuando se fusiona con uno o más anillos, forma un ensamble de anillos aromáticos. Si uno o más átomos del anillo no son carbono (por ejemplo, N, S), el arilo es un heteroarilo. Típicamente se usan arilo de  $C_x$  y arilo de  $C_{x-y}$ , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo.

"Bicicloalquilo" significa un ensamble de anillos saturados o parcialmente insaturados, bicíclicos fusionados o policíclicos conectados.

10 "Bicicloarilo" significa un ensamble de anillos bicíclicos, en donde los anillos se enlazan por un enlace sencillo o se fusionan, y por lo menos uno de los anillos que comprenden el ensamble es aromático. Típicamente se usan bicicloarilo de  $C_x$  y bicicloarilo de  $C_{x-y}$ , donde X e Y  
15 indican el número de átomos de carbono en el ensamble de anillos bicíclicos y unidos directamente al anillo.

"Anillo de conexión", como se usa en la presente, se refiere a un anillo que se enlaza a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica, donde dos átomos de anillo, que son comunes para ambos  
20 anillos, no se unen directamente entre sí. Ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo de conexión incluyen borneol, norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano y similares. Uno o ambos anillos  
25 del sistema bicíclico también pueden comprender

heteroátomos.

"Carbamoilo" significa el radical  $-OC(O)NR_aR_b$  donde  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno, independientemente, dos sustituyentes adicionales, donde un átomo de hidrógeno o  
5 carbono se une al nitrógeno.

"Carbociclo" significa un anillo que consiste de átomos de carbono.

"Derivado carbocíclico de cetona" significa un derivado carbocíclico, en donde el anillo contiene una  
10 porción  $-CO-$ .

"Carbonilo" significa el radical  $-CO-$ . Se advierte que el radical carbonilo además puede sustituirse con una diversidad de sustituyentes para formar diferentes grupos carbonilo incluyendo ácidos, haluros ácidos,  
15 aldehídos, amidas, ésteres y cetonas.

"Carboxi" significa el radical  $-CO_2-$ . Se advierte que los compuestos de la invención que contienen porciones carboxi pueden incluir derivados protegidos de los mismos, es decir, donde el oxígeno se sustituye con un grupo de  
20 protección. Grupos de protección adecuados para porciones carboxi incluyen bencilo, ter-butilo y similares.

"Ciano" significa el radical  $-CN$ .

"Cicloalquilo" significa un ensamble de anillos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados,  
25 monocíclicos, bicíclicos fusionados o policíclicos

conectados. Típicamente se usan cicloalquilo de  $C_x$  y cicloalquilo de  $C_{x-y}$ , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el ensamble de anillos. Por ejemplo, cicloalquilo de  $C_{3-10}$  incluye ciclopropilo, ciclobutilo, 5 ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilo y similares.

10 "Cicloalquileno" significa un ensamble de anillos divalentes, saturados o parcialmente insaturados, monocíclicos o policíclicos. Típicamente se usan cicloalquileno de  $C_x$  y cicloalquileno de  $C_{x-y}$ , donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el ensamble de 15 anillos.

"Enfermedad" incluye específicamente cualquier condición enfermiza de un animal o parte de la misma, e incluye una condición enfermiza que puede provocarse por, o ser incidente a, una terapia médica o veterinaria aplicada 20 a ese animal, es decir, los "efectos colaterales" de tal terapia.

"Anillo fusionado", como se usa en la presente, se refiere a un anillo que se enlaza a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica 25 cuando los átomos de anillo, que son comunes para ambos

anillos, se unen directamente entre sí. Ejemplos no exclusivos de anillos fusionados comunes incluyen decalin, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina y similares. Los compuestos que  
 5 tienen sistemas de anillos fusionados pueden ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y similares.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo sustituido con halo", como un grupo  
 10 aislado o parte de un grupo más grande, significa "alquilo" sustituido por uno o más átomos "halo", como se definen tales términos en esta Solicitud. Alquilo sustituido con halo incluye haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquilo y similares (por ejemplo, (C<sub>1-3</sub>)alquilo  
 15 sustituido con halo incluye clorometilo, diclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dicloroetilo y similares).

"Heteroátomo" se refiere a un átomo que no es un  
 20 átomo de carbono. Ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno y azufre.

"Porción de heteroátomo" incluye una porción donde el átomo, por el cual se une la porción, no es un  
 25 carbono. Los ejemplos de porciones de heteroátomo incluyen

$-N=$ ,  $-NR_c-$ ,  $-N^+(O^-)=$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  o  $-S(O)_2-$ , en donde  $R_c$  es sustituyente adicional.

"Heteroalquilo" significa alquilo, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro de la cadena alquilo sea un heteroátomo.

"Heterobicicloalquilo" significa bicicloalquilo, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, como se usa en esta solicitud, incluye, pero no se limita a, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo y similares

"Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos de carbono del miembro de anillo se reemplacen por un heteroátomo.

"Heteroarilo" significa un grupo aromático, monocíclico o policíclico, en donde por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo y los átomos restantes del anillo son carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos aromáticos cíclicos que tienen cinco o seis átomos del anillo, en donde por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo y los átomos restantes del anillo son carbono. Los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente y los átomos de azufre

pueden oxidarse opcionalmente. Los grupos heteroarilo de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, 5 piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. "Heteroarilo" también incluye, pero no se limita a, anillos bicíclicos o tricíclicos, en donde el anillo heteroarilo se fusiona a uno o dos anillos independientemente seleccionados del

10 grupo que consiste de un anillo arilo, un anillo cicloalquilo, un anillo cicloalqueno y otro anillo monocíclico heteroarilo o heterocicloalquilo. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5-c]piridina, 15 quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2-a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, 20 imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, 25 pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina,



|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| pirrolo[2,3-d]pirimidina, | pirrolo[3,2-d]pirimidina, |
| pirrolo[2,3-b]pirazina,   | pirazolo[1,5-a]piridina,  |
| pirrolo[1,2-b]piridazina, | pirrolo[1,2-c]pirimidina, |
| pirrolo[1,2-a]pirimidina, | pirrolo[1,2-a]pirazina,   |

5 triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol,  
 acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina,  
 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-hi]indol, indolizina,

pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. Los anillos heteroarilo bicíclicos o tricíclicos pueden unirse a la  
 10 molécula progenitora a través de ya sea el grupo heteroarilo en sí o el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo al cual se fusiona. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden ser sustituidos o no sustituidos.

15 "Heterobicicloarilo" significa bicicloarilo, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, como se usa en esta Solicitud, incluye, pero no se limita a, 2-amino-4-oxo-3,4-  
 20 dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo  
 25 seleccionado independientemente de N, O o S. Ejemplos no

exclusivos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizinilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, tetrazolilo y similares.

5 "Hidroxi" significa el radical -OH.

"IC<sub>50</sub>" significa la concentración molar de un inhibidor que produce 50% de inhibición de la enzima objetivo.

10 "Derivado de iminocetona" significa un derivado que comprende la porción -C(NR)-, en donde R comprende un átomo de hidrógeno o carbono unido al nitrógeno.

"Isómeros" significa cualquier compuesto que tiene fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la  
15 disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros." Los estereoisómeros que no son imágenes de espejo entre sí se denominan "diastereómeros", y los estereoisómeros que son imágenes de espejo que no  
20 pueden superponerse se denominan "enantiómeros" o, algunas veces, "isómeros ópticos." Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral." Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos  
25 formas enantioméricas se denomina una "mezcla racémica." Un

compuesto que tiene más de un centro quiral tiene  $2^{n-1}$  pares enantioméricos, donde  $n$  es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir ya sea como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada una "mezcla diastereomérica."

5 Cuando se presenta un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al

10 centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las reglas de secuenciación  $R$ - y  $S$ - de Cahn, Ingold y Prelog. Las convenciones para la nomenclatura estereoquímica, los métodos para la determinación de la

15 estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (por ejemplo, véase "Advanced Organic Chemistry", 4a edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992).

"Nitro" significa el radical  $-\text{NO}_2$ .

20 "Oxaalquilo" significa un alquilo, como se define en lo anterior, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena alquilo se reemplazan con átomos de oxígeno ( $-\text{O}-$ ). Por ejemplo, un  $(\text{C}_{1-10})$ oxaalquilo se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos

25 y uno o más átomos de oxígeno.

"Oxoalquilo" significa un alquilo, sustituido además con un grupo carbonilo. En particular, "oxoalquilo" se refiere a un alquilo, como se define en lo anterior, en donde uno o más de los átomos de carbono que forman la  
5 cadena alquilo se sustituyen con un grupo oxo ( $=O$ ). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o cloruro ácido. Por ejemplo, un  $(C_{2-10})$ oxoalquilo se refiere a una cadena que comprende entre 2 y 10 átomos de carbono, en donde uno o más de los  
10 átomos de carbono se sustituye con un grupo oxo para formar un carbonilo.

"Oxi" significa el radical  $-O-$ . Se advierte que el radical oxi además puede sustituirse con una diversidad de sustituyentes para formar diferentes grupos oxi  
15 incluyendo hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o carboniloxi.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aquello que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de  
20 otra manera indeseable, e incluye aquello que es aceptable para uso veterinario, así como uso farmacéutico humano.

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de los compuestos de la presente invención, las cuales son farmacéuticamente aceptables, como se define en  
25 lo anterior, y las cuales poseen la actividad farmacológica

deseada. Tales sales incluyen sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos

5 orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

10 benzoico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido p-

15 toluensulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucuheptónico, 4,4'-metilenbis(ácido 3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido

20 laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de base, las cuales pueden

25 formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces

de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas  
5 aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

"Profármaco" significa un compuesto que puede convertirse metabólicamente *in vivo* en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. El profármaco en sí  
10 puede o puede no tener también actividad inhibitoria de cinasas. Por ejemplo, un inhibidor que comprende un grupo hidroxí puede administrarse como un éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* al compuesto hidroxí. Los ésteres adecuados que pueden convertirse *in vivo* en compuestos  
15 hidroxí incluyen acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, p-  
20 toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos y similares. De manera similar, un inhibidor que comprende un grupo amina puede administrarse como una amida que se convierte por hidrólisis *in vivo* al compuesto amina.

25 "Derivados protegidos" significa derivados de

inhibidores en los cuales un sitio o sitios reactivos se bloquean con grupos de protección. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o por sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Una lista comprensiva de grupos de protección adecuados puede encontrarse en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3a edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Anillo" significa un sistema carbocíclico o uno heterocíclico.

"Sustituido o no sustituido" significa que una porción dada puede consistir sólo de sustituyentes hidrógeno a través de las valencias disponibles (no sustituido) o puede comprender además uno o más sustituyentes no hidrógeno a través de las valencias disponibles (sustituido) que no se especifican de otra manera por el nombre de la porción dada. Por ejemplo, el isopropilo es un ejemplo de una porción etileno que se sustituye por  $-\text{CH}_3$ . En general, un sustituyente no hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que pueda unirse a un átomo de la porción dada que se especifica que está sustituida. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, grupo aldehído, alicíclico, alifático,  $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromático, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo,

carbonilo, porciones cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo, y

5 oxaalquilo, cada una de las cuales también puede ser opcionalmente sustituida o no sustituida. En una modalidad particular, los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,

10 hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxilo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

15 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

20 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo. Además, el

25 sustituyente en sí mismo se sustituye opcionalmente por un



sustituyente adicional. En una modalidad particular, los ejemplos del sustituyente adicional incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi, hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxi(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo.

"Sulfinilo" significa el radical -SO-. Se advierte que el radical sulfinilo además puede sustituirse con una diversidad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfinicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinilo y sulfóxidos.

"Sulfonilo" significa el radical -SO<sub>2</sub>-. Se

advierteré que el radical sulfonilo además puede sustituirse con una diversidad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

5 "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa aquella cantidad la cual, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad.

"Tioalquilo" significa un alquilo, como se define  
10 en lo anterior, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena alquilo se reemplazan con átomos de azufre (-S-). Por ejemplo, un (C<sub>1-10</sub>)tioalquilo se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de azufre.

15 "Tiocarbonilo" significa el radical -CS-. Se advierte que el radical tiocarbonilo además puede sustituirse con una diversidad de sustituyentes para formar diferentes grupos tiocarbonilo incluyendo tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.

20 "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

(1) evitar que la enfermedad se presente en un animal, el cual puede predisponerse a la enfermedad pero  
25 todavía no experimenta o muestra la patología o

sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología), o

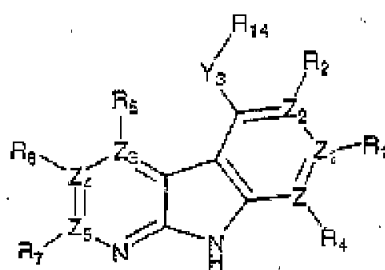
(3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

Se advierte, en cuanto a todas las definiciones proporcionadas en la presente, que las definiciones deben interpretarse como indefinidas en el sentido de que pueden incluirse sustituyentes adicionales, además de aquellos especificados. Por consiguiente, un alquilo de  $C_1$  indica que hay un átomo de carbono, pero no indica cuáles son los sustituyentes en el átomo de carbono. Por consiguiente, un alquilo de  $C_1$  comprende metilo (es decir,  $-CH_3$ ) así como  $-CR_aR_bR_c$ , donde  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  pueden ser cada uno, independientemente, hidrógeno o cualquier otro sustituyente donde el átomo unido al carbono es un heteroátomo o ciano. Por tanto,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$  y  $CH_2CN$ , por ejemplo, son todos alquilos de  $C_1$ .

#### INHIBIDORES DE CINASAS

En una modalidad, los inhibidores de cinasas de

la presente invención comprenden la fórmula:



en donde

$Z$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_1$  es  $-Y_1-R_{12}$ , o  $R_1$  se ausenta cuando  $Z_1$  es N;

10  $R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N, o  $R_1$  y  $R_2$  se toman juntos para formar un anillo;

$Y_1$ ,  $Y_2$  e  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo  
15 al cual se une  $Y_1$ ,  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-5})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-5})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no  
20 sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el  
25

átomo al cual se une sea N;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxí, alcoxi, amino y  $(C_{1-5})$ alquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_7$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

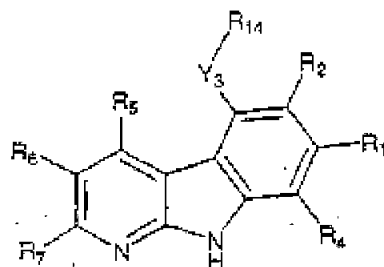
halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi,  
 heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 5 tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 10 hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para  
 15 formar un anillo; y

R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 20 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
5 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

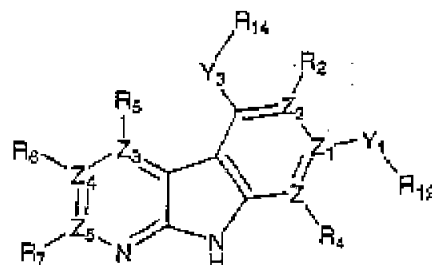
En una variación de la modalidad anterior, -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub>  
no es H cuando Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>5</sub> son todos C; R<sub>5</sub> es un  
grupo amino sustituido; y R<sub>2</sub> es metoxi o R<sub>7</sub> es metilo o  
10 amino. En otra variación de la modalidad y variación  
anterior, R<sub>14</sub> no es 3-clorofenilo cuando R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son  
cada uno H; Z y Z<sub>2</sub> son cada uno N; R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se ausentan; Z<sub>1</sub>,  
Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son todos C; e Y<sub>3</sub> es NH.

En otra modalidad, los inhibidores de cinasas de  
15 la presente invención comprenden la fórmula:



20

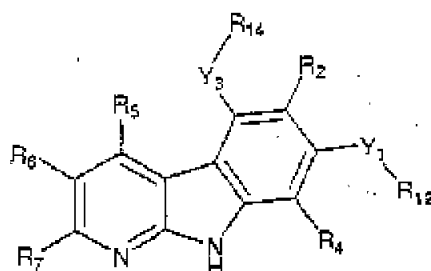
Aún en otra modalidad, los inhibidores de cinasas  
de la presente invención comprenden la fórmula:



25

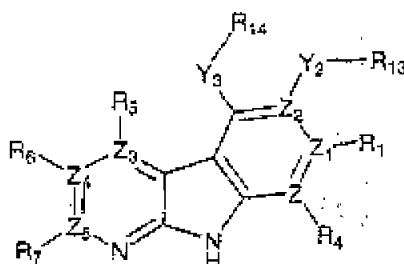
Todavía en otra modalidad, los inhibidores de  
cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

5



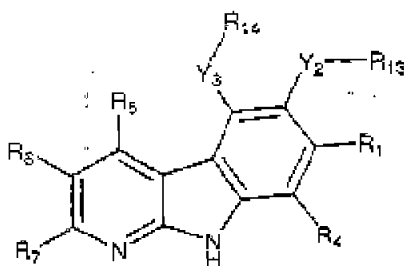
En una modalidad adicional, los inhibidores de  
10 cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

15



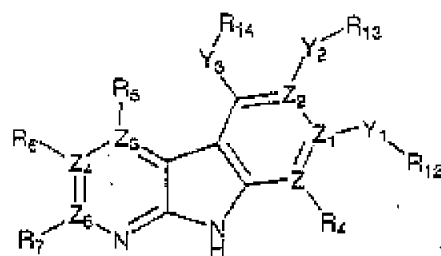
Aún en una modalidad adicional, los inhibidores  
de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

20



Todavía en una modalidad adicional, los  
inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden  
25 la fórmula:

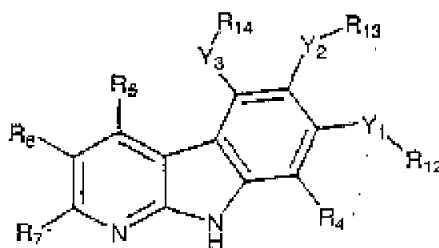




5

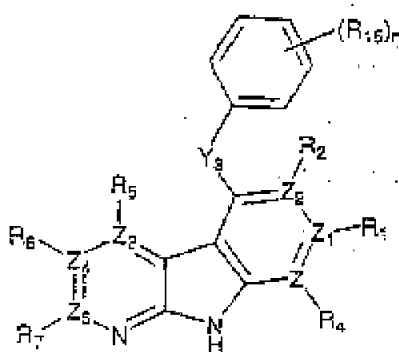
En una variación de la modalidad anterior,  $-Y_1-R_{12}$  se ausenta cuando  $Z_1$  es N y  $-Y_2-R_{13}$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N.

En otra modalidad, los inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:



15

Aún en otra modalidad, los inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:



20

en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1,

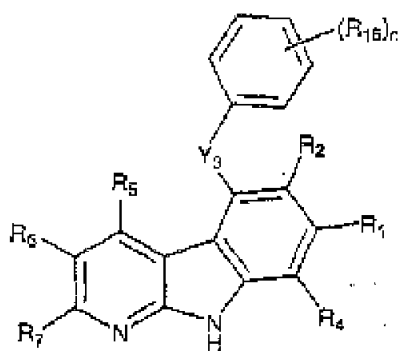
25 2, 3, 4 y 5; y

- $R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, 5 sulfonilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, 10 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, 15  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualesquiera se toman juntos para formar un anillo.

En una variación de la modalidad anterior,  $R_{15}$  no es 3-cloro cuando  $n$  es 1;  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son cada uno H;  $Z$  20 y  $Z_2$  son cada uno N;  $R_2$  y  $R_4$  se ausentan;  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son todos C; e  $Y_1$  es NH.

Todavía en otra modalidad, los inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

5



en donde

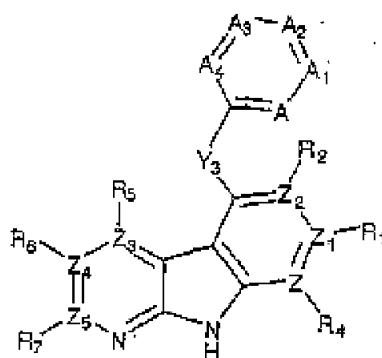
n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1,  
10 2, 3, 4 y 5; y

$R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
( $C_{1-10}$ )alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
15 sulfinilo, ( $C_{1-10}$ )alquilo, halo( $C_{1-10}$ )alquilo,  
carbonil( $C_{1-3}$ )alquilo, tiocarbonil( $C_{1-3}$ )alquilo,  
sulfonil( $C_{1-3}$ )alquilo, sulfinil( $C_{1-3}$ )alquilo,  
amino( $C_{1-10}$ )alquilo, imino( $C_{1-3}$ )alquilo,  
( $C_{3-12}$ )cicloalquil( $C_{1-5}$ )alquilo,  
20 hetero( $C_{3-12}$ )cicloalquil( $C_{1-5}$ )alquilo, aril( $C_{1-10}$ )alquilo,  
heteroaril( $C_{1-5}$ )alquilo, ( $C_{3-12}$ )bicicloaril( $C_{1-5}$ )alquilo,  
hetero( $C_{3-12}$ )bicicloaril( $C_{1-5}$ )alquilo, ( $C_{3-12}$ )cicloalquilo,  
hetero( $C_{3-12}$ )cicloalquilo, ( $C_{3-12}$ )bicicloalquilo,  
hetero( $C_{3-12}$ )bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
25 ( $C_{3-12}$ )bicicloarilo y hetero( $C_{4-12}$ )bicicloarilo, cada uno

sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualesquiera se toman juntos para formar un anillo.

En una modalidad adicional, los inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

5



10

en donde

$A$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  y  $A_4$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de  $CR_{25}$  y  $N$ ; y

$R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste de

15 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,

20 sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,

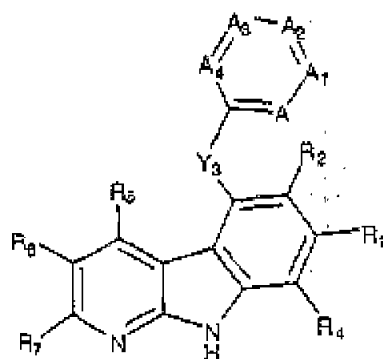
25 hetero  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
5 juntos para formar un anillo.

En una variación de la modalidad anterior, A<sub>1</sub> no  
es CCl cuando A, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> son cada uno CH; R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>  
son cada uno H; Z y Z<sub>2</sub> son cada uno N; R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se ausentan;  
Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son todos C; e Y<sub>3</sub> es NH.

10. Aún en una modalidad adicional, los inhibidores  
de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

15



en donde

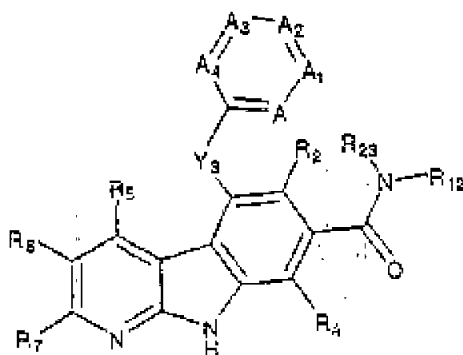
A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan cada uno  
20 independientemente del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N; y

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
25 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

- carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 5 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,                      arilo,                      heteroarilo,  
 10 (C<sub>3-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
 juntos para formar un anillo.

Todavía en una modalidad adicional, los  
 inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden  
 15 la fórmula:

20



en donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N;

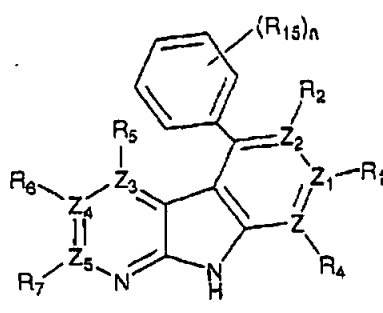
R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 25 hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,

- carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 5   hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
      heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
      hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
      sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>12</sub> se toman juntos para  
      formar un anillo; y  
 10                      R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
      hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi,  
      ariloxi,                      heteroariloxi,                      carbonilo,                      amino,  
      (C<sub>1-10</sub>) alquilamino,                      sulfonamido,                      imino,                      sulfonilo,  
      sulfinilo,                      (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 15   carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
      sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
      amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
      hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 20   heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
      hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
      hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,  
      hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,                      arilo,                      heteroarilo,  
      (C<sub>3-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo; cada uno  
 25   sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman

juntos para formar un anillo.

En otra modalidad, los inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

5



en donde

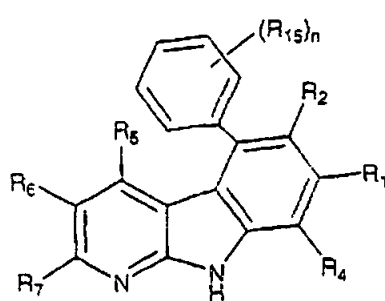
10            n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

          R<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, 20 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, 25



(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman juntos para formar un anillo.

Aún en otra modalidad, los inhibidores de cinasas  
5 de la presente invención comprenden la fórmula:



10

en donde

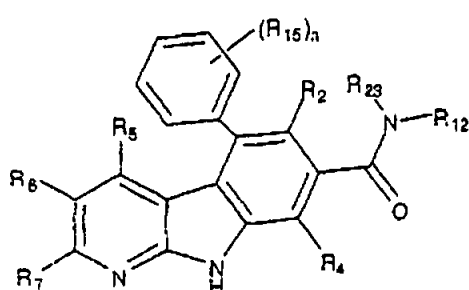
n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1,  
2, 3, 4 y 5; y

R<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
15 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
20 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
25 hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman  
5 juntos para formar un anillo.

Todavía en otra modalidad, los inhibidores de  
cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

10



en donde

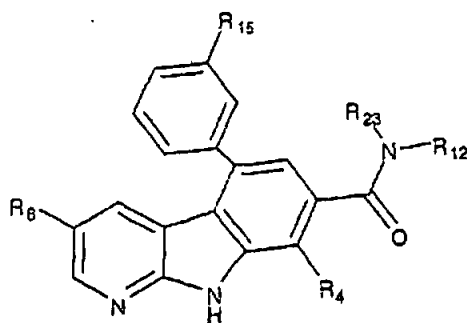
n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1,  
15 2, 3, 4 y 5;

R<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
20 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
hetero (C<sub>8-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
5 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman  
juntos para formar un anillo; y

R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
10 carbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino (C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
15 heteroaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>12</sub> se toman juntos para  
formar un anillo.

En una modalidad adicional, los inhibidores de  
20 cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:



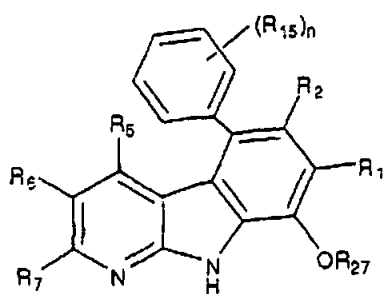
en donde

$R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, 5 sulfínilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfínil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, 10 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, 15 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

$R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, 20 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfínil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, 25 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>12</sub> se toman juntos para formar un anillo.

Aún en una modalidad adicional, los inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:



en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

R<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,

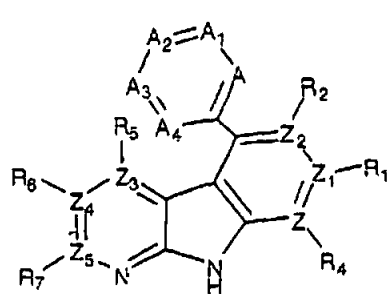
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman  
 5 juntos para formar un anillo; y

R<sub>27</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil,  
 carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 10 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 15 (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)  
 5)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 20 hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

25 Todavía en una modalidad adicional, los

inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

5



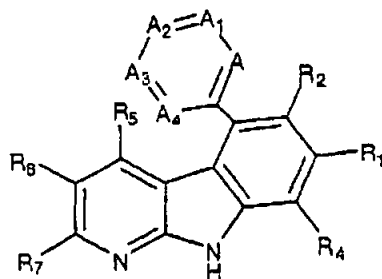
en donde

- A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N; y
- 10 R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,
- 15 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,
- 20 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno
- 25 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman

juntos para formar un anillo.

En otra modalidad, los inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

5



en donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan cada uno  
10 independientemente del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N; y

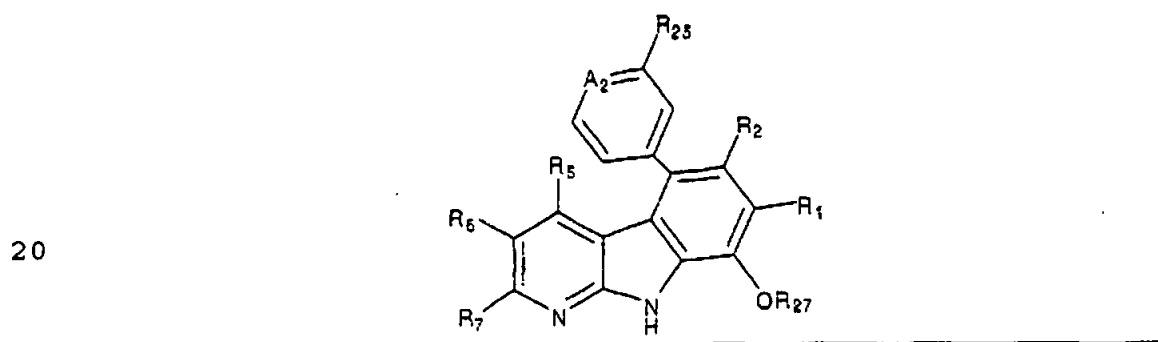
R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
15 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
20 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
25 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno





(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 5 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 10 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
 juntos para formar un anillo.

15 Todavía en otra modalidad, los inhibidores de  
 cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:



en donde

A<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y  
 N;

25 R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de

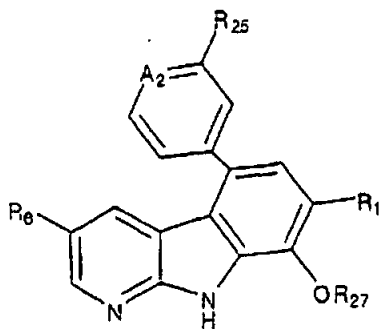
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 5 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 15 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
 juntos para formar un anillo; y

R<sub>27</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
 carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
 20 hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxí(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 25 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

(C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxoalquilo,  
 imino (C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 hetero (C<sub>1-10</sub>)aril (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 5 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
 (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero (C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y  
 10 hetero (C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 sustituido.

En una modalidad adicional, los inhibidores de  
 cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

15



en donde

20

A<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y

N;

25

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,

sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 5 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 10 hetero (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
 juntos para formar un anillo; y

R<sub>27</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 15 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil,  
 carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
 hetero (C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 20 halo (C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxil (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
 imino (C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 25 hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>)alquilo,

hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

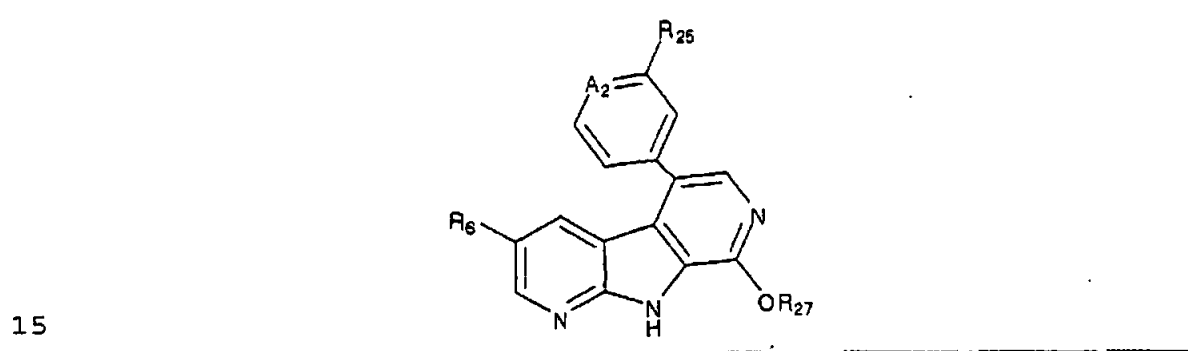
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,

5 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,

(C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y

hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Aún en una modalidad adicional, los inhibidores  
10 de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:



en donde

A<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N;

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
20 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
25 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

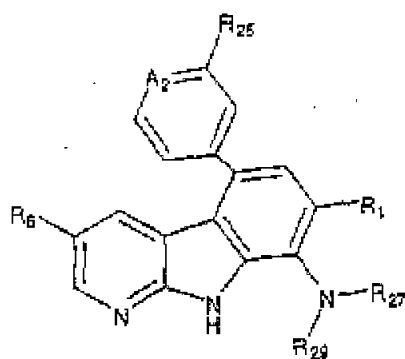
amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 5 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
 10 juntos para formar un anillo; y

R<sub>27</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil,  
 carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 15 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 20 (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 25 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,  
 (C<sub>4-12</sub>) arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>) arilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y  
 hetero(C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 5 sustituido.

Todavía en una modalidad adicional, los  
 inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden  
 la fórmula:

10



15

en donde

A<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y

N;

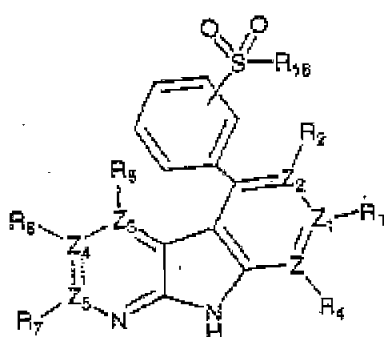
R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 20 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 25 amino(C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>) alquilo,



$(C_{3-12})$  cicloalquil  $(C_{1-5})$  alquilo,  
hetero  $(C_{3-12})$  cicloalquil  $(C_{1-5})$  alquilo, aril  $(C_{1-10})$  alquilo,  
heteroaril  $(C_{1-5})$  alquilo,  $(C_{9-12})$  bicicloaril  $(C_{1-5})$  alquilo,  
hetero  $(C_{8-12})$  bicicloaril  $(C_{1-5})$  alquilo,  $(C_{3-12})$  cicloalquilo,  
5 hetero  $(C_{3-12})$  cicloalquilo,  $(C_{9-12})$  bicicloalquilo,  
hetero  $(C_{3-12})$  bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 $(C_{9-12})$  bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$  bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualesquiera se toman  
juntos para formar un anillo; y  
10  $R_{27}$  y  $R_{28}$  se seleccionan cada uno  
independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi,  
 $(C_{1-10})$  alcoxi,  $(C_{4-12})$  ariloxi, hetero  $(C_{1-10})$  ariloxi, carbonilo,  
oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$  alquilamino,  
15 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$  alquilo,  
halo  $(C_{1-10})$  alquilo, hidroxilo  $(C_{1-10})$  alquilo,  
carbonil  $(C_{1-10})$  alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-10})$  alquilo,  
sulfonil  $(C_{1-10})$  alquilo, sulfinil  $(C_{1-10})$  alquilo,  
 $(C_{1-10})$  azaalquilo,  $(C_{1-10})$  oxaalquilo,  $(C_{1-10})$  oxoalquilo,  
20 imino  $(C_{1-10})$  alquilo,  $(C_{3-12})$  cicloalquil  $(C_{1-5})$  alquilo,  
hetero  $(C_{3-12})$  cicloalquil  $(C_{1-5})$  alquilo, aril  $(C_{3-10})$  alquilo,  
hetero  $(C_{3-10})$  aril  $(C_{1-5})$  alquilo,  
 $(C_{9-12})$  bicicloaril  $(C_{1-5})$  alquilo,  
hetero  $(C_{8-12})$  bicicloaril  $(C_{1-5})$  alquilo, hetero  $(C_{1-10})$  alquilo,  
25  $(C_{3-12})$  cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$  cicloalquilo,

(C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
(C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y  
hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
sustituido, o R<sub>27</sub> y R<sub>29</sub> se toman juntos para formar un  
5 anillo sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, los inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:



en donde

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste de

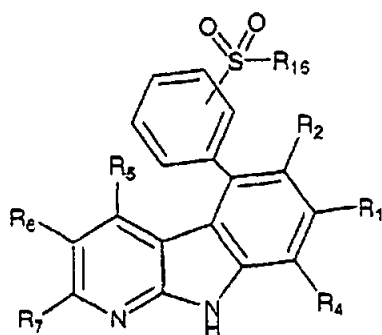
15 amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo,  
hidroxi  $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,

20 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo,  
heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

Aún en otra modalidad, los inhibidores de cinasas

25 de la presente invención comprenden la fórmula:

5

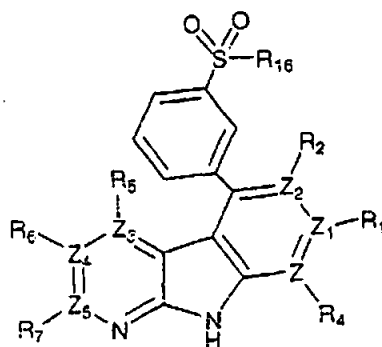


en donde

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo,  
 10 hidroxil $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo,  
 15 heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

Todavía en otra modalidad, los inhibidores de  
 cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

20



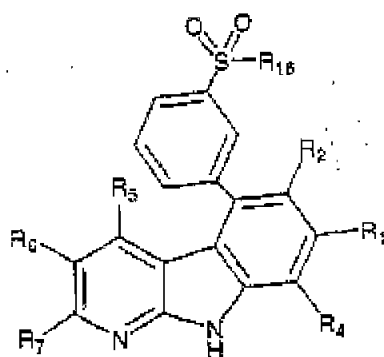
25

en donde

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo,  
 hidroxil $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 5 sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo,  
 heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido.

En una modalidad adicional, los inhibidores de  
 cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

15



en donde

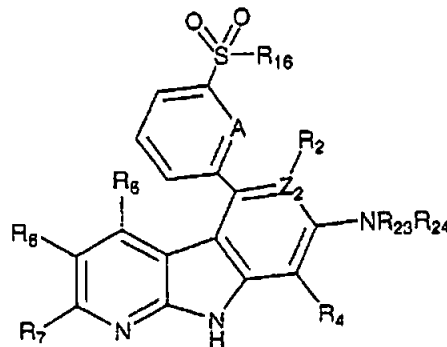
20

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo,  
 hidroxil $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo,  
 25  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

5 Aún en una modalidad adicional, los inhibidores  
de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

10



en donde

A se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y

15 N;

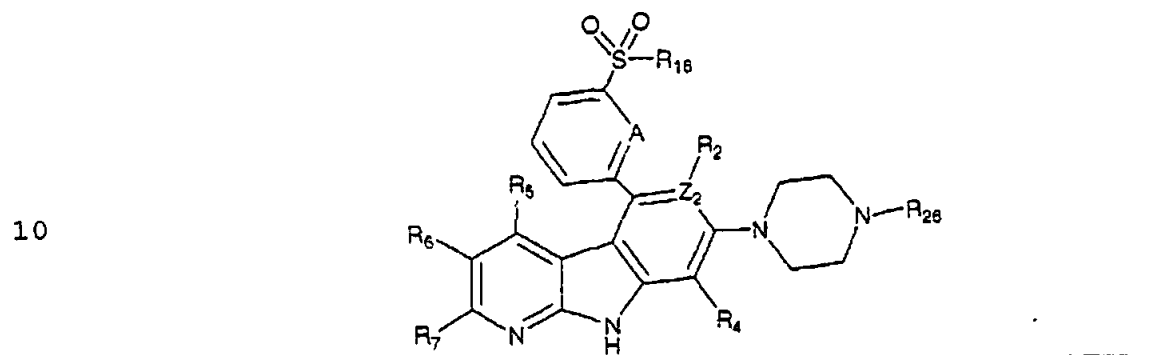
R<sub>16</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
hidroxi(C<sub>1-5</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
20 sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
25 sustituido o no sustituido;

$R_{23}$  y  $R_{24}$  se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
 carbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 5 sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 10 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{24}$  se toman juntos para  
 formar un anillo; y

$R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi,  
 15 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 20 amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 25 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

Todavía en una modalidad adicional, los  
5 inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden  
la fórmula:



en donde

A se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y  
15 N;

R<sub>16</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
hidroxi(C<sub>1-5</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
20 sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
25 sustituido o no sustituido;

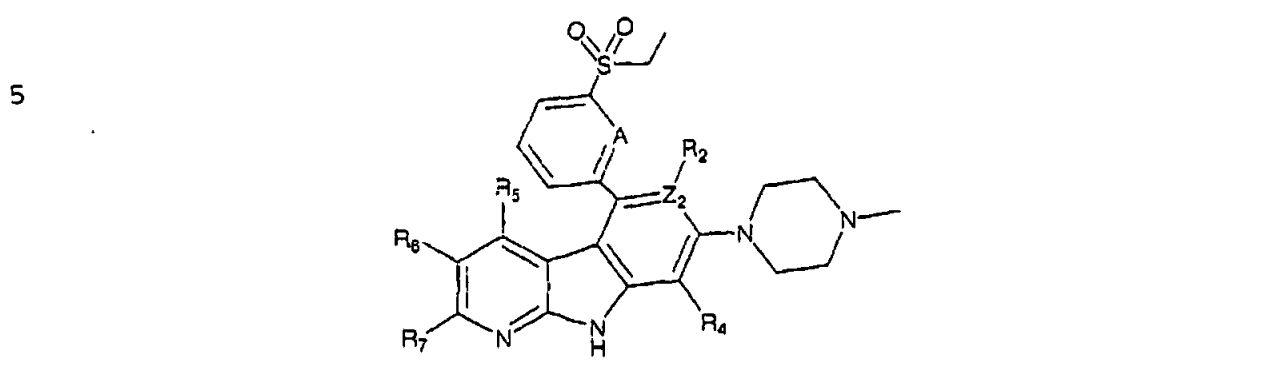
$R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 5 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 10 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 15 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido; y

$R_{26}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 20 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno



sustituído o no sustituido.

En otra modalidad, los inhibidores de cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:



10 en donde

A se selecciona del grupo que consiste de  $CR_{25}$  y  $N$ ; y

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,

15 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,

(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,

sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

20 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

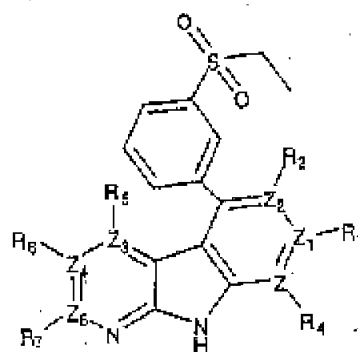
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,

25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,

hetero(C<sub>2-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

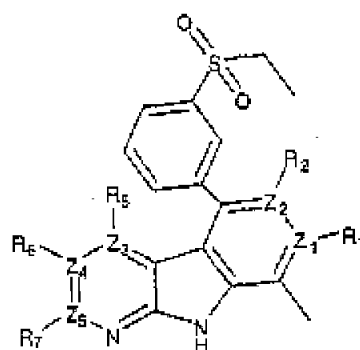
Aún en otra modalidad, los inhibidores de cinasas  
5 de la presente invención comprenden la fórmula:

10



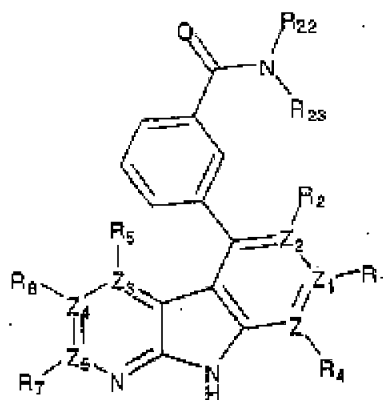
Todavía en otra modalidad, los inhibidores de  
cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

15



En una modalidad adicional, los inhibidores de  
cinasas de la presente invención comprenden la fórmula:

20



25

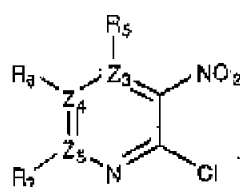
en donde

$R_{22}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, 5 (C<sub>1-10</sub>) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>) alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>) alquilo, 10 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil(C<sub>1-5</sub>) alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquil(C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>) alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>) bicicloaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo, 15 hetero(C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

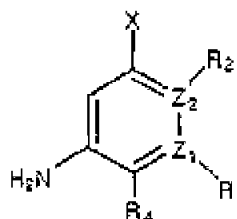
$R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>) alquilo, 20 carbonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil(C<sub>1-5</sub>) alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquil(C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>) alquilo, 25 heteroaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>21</sub> y R<sub>22</sub> se toman juntos para formar un anillo.

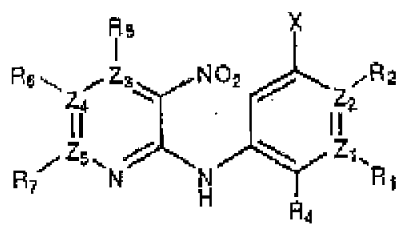
En otro de sus aspectos, la presente invención se relaciona con procesos para preparar los compuestos de la presente invención. En una modalidad, el proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



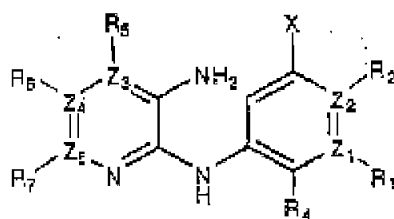
con un compuesto que comprende la fórmula



bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula

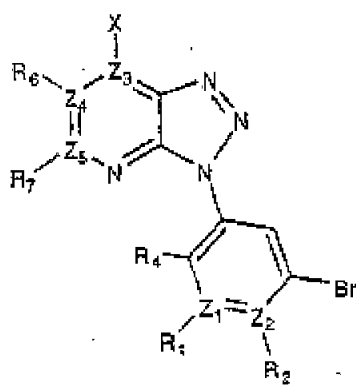


tratar el primer producto de reacción bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que comprende la fórmula



tratar el segundo producto de reacción bajo condiciones que forman un tercer producto de reacción que comprende la fórmula

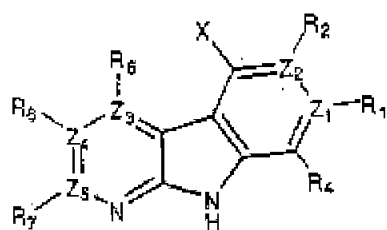
5



10

tratar el tercer producto de reacción bajo condiciones que forman un cuarto producto de reacción que comprende la fórmula

15



en donde

$Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

20

$R_1$  es  $-Y_1-R_{12}$ , o  $R_1$  se ausenta cuando  $Z_1$  es N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N, o  $R_1$  y  $R_2$  se toman juntos para formar un anillo;

$Y_1$  e  $Y_2$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2

25

átomos entre  $R_{12}$  o  $R_{13}$  y el anillo al cual se une  $Y_1$  o  $Y_2$ , en

donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de

5 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y

10 hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

15 halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo,

20 sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,

25 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 5 sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

10 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
 halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi,  
 heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 15 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 20 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 25 sustituido o no sustituido, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para

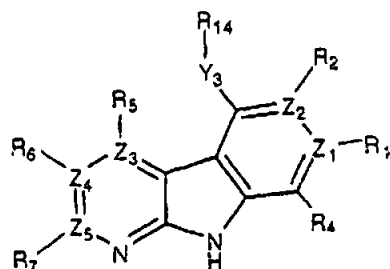
formar un anillo; y

X se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
 carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
 5 hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxí(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 15 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
 (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y  
 20 hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 sustituido.

En una variación de la modalidad anterior, el  
 proceso además comprende: tratar el cuarto producto de  
 reacción bajo condiciones que forman un compuesto que  
 25 comprende la fórmula



5



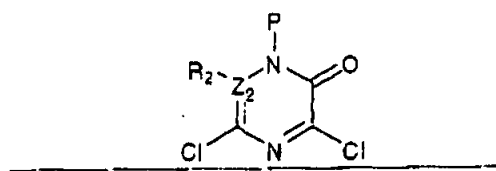
en donde

Y<sub>3</sub> se ausenta o es un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre R<sub>14</sub> y el anillo al  
 10 cual se une Y<sub>3</sub>, en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 15 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 20 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,

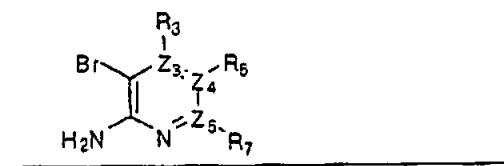
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, el proceso comprende: hacer  
5 reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



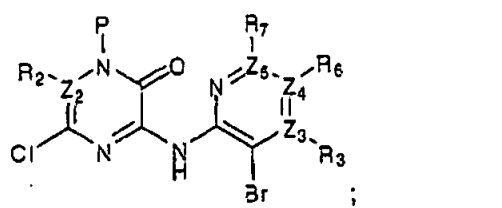
con un compuesto que comprende la fórmula

10

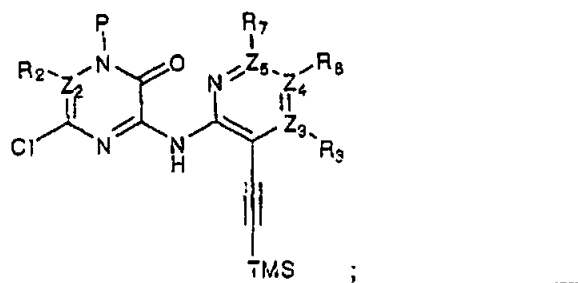


bajo condiciones que forman un primer producto de  
reacción que comprende la fórmula

15



hacer reaccionar el primer producto de reacción  
con etiniltrimetilsilano bajo condiciones que forman un  
20 segundo producto de reacción que comprende la fórmula

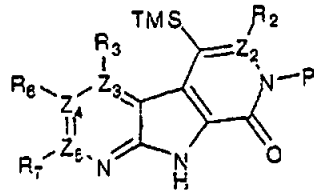


25

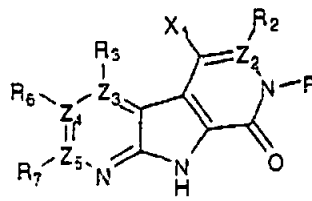
tratar el segundo producto de reacción bajo

condiciones que forman un tercer producto de reacción que comprende la fórmula

5

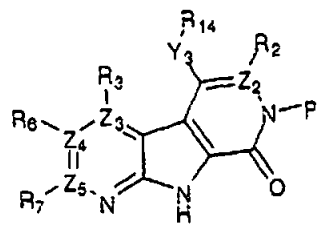


10



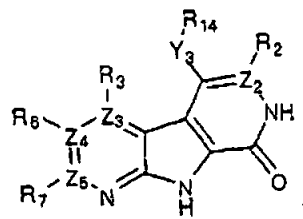
tratar el cuarto producto de reacción bajo condiciones que forman un quinto producto de reacción que comprende la fórmula

15



tratar el quinto producto de reacción bajo condiciones que forman un sexto producto de reacción que comprende la fórmula

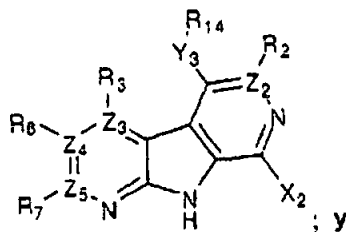
25



tratar el sexto producto de reacción bajo

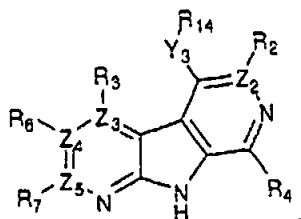
condiciones que forman un séptimo producto de reacción que comprende la fórmula

5



tratar el séptimo producto de reacción bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula

10



en donde

$Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

15  $R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

$Y_2$  e  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de

20 carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,

25  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,

sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo y  
hetero(C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo, cada uno sustituido o no  
sustituido, con la condición de que R<sub>4</sub> se ausente cuando el  
5 átomo al cual se une sea N;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno  
independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi, ariloxi,  
heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
10 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
tio carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
15 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
20 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
sea N;

R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
25 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi,

- ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 5 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 10 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido;
- 15  $R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 20 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 25 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
5 sustituido o no sustituido;

P es un grupo de protección; y

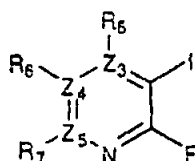
X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan cada uno  
independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, carboniloxil,  
10 (C<sub>1-10</sub>)alcoxil, (C<sub>4-12</sub>)ariloxil, hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxil, carbonilo,  
oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
15 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
(C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
20 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
(C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y  
25 hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no

sustituido.

Aún en otra modalidad, el proceso comprende:

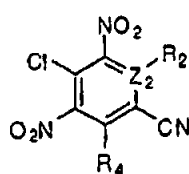
hacer reaccionar un compuesto que comprende la  
fórmula

5



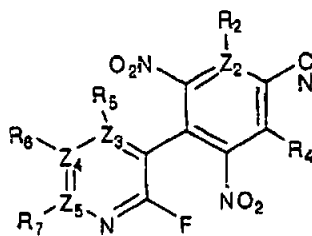
con un compuesto que comprende la fórmula

10



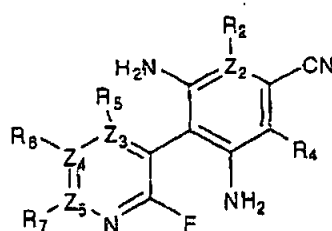
bajo condiciones que forman un primer producto de  
reacción que comprende la fórmula

15



tratar el primer producto de reacción bajo  
condiciones que forman un segundo producto de reacción que  
comprende la fórmula

20



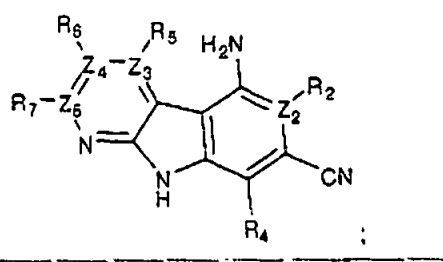
tratar el segundo producto de reacción bajo  
condiciones que forman un tercer producto de reacción que

25



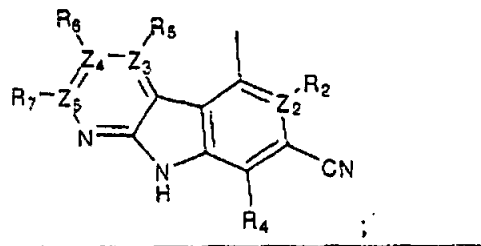
comprende la fórmula

5



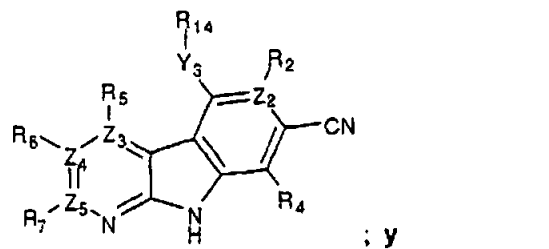
tratar el tercer producto de reacción bajo condiciones que forman un cuarto producto de reacción que comprende la fórmula

10



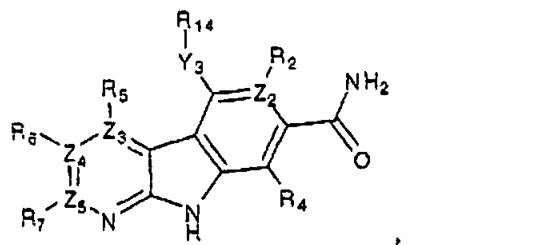
tratar el cuarto producto de reacción bajo condiciones que forman un quinto producto de reacción que comprende la fórmula

15



tratar el quinto producto de reacción bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula

25



en donde

$Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

5  $Y_2$  e  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de  
10 carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
15 sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

20  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  
25 halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,

tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 5 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 15 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

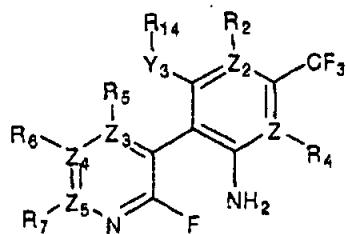
R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 20 (C<sub>1-10</sub>) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 25 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
5 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido; y

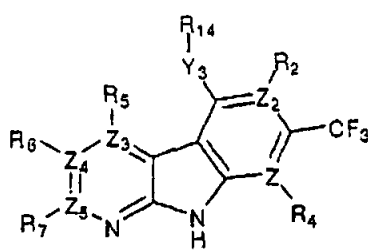
R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi,  
10 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
15 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
20 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

Todavía en otra modalidad, el proceso comprende:  
25 hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



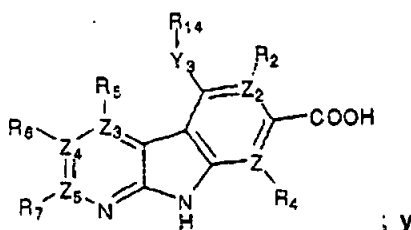


5            tratar el tercer producto de reacción bajo condiciones que forman un cuarto producto de reacción que comprende la fórmula



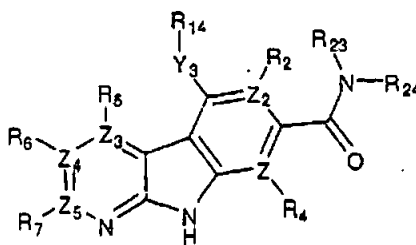
10

tratar el cuarto producto de reacción bajo condiciones que forman un quinto producto de reacción que comprende la fórmula



15

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula  $\text{HNR}_{23}\text{R}_{24}$  bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula



25

en donde

$Z$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

5  $Y_2$  e  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de  
10 carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
15 sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

20  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  
25 halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,

tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 5 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxil, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 15 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 20 (C<sub>1-10</sub>) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 25 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,



hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
5 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido;

R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi,  
10 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
15 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
20 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido; y

R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se seleccionan cada uno  
25 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

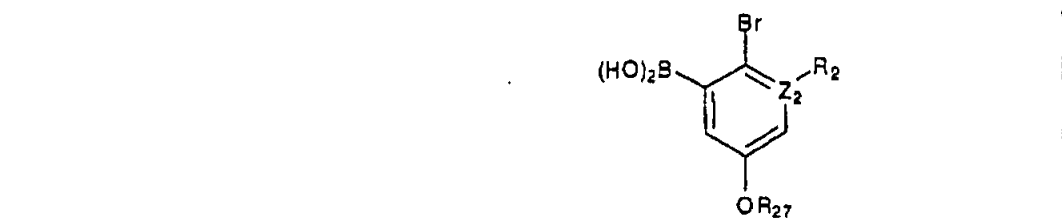
carbonilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 5 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se toman juntos para  
 10 formar un anillo.

En otra modalidad, el proceso comprende:

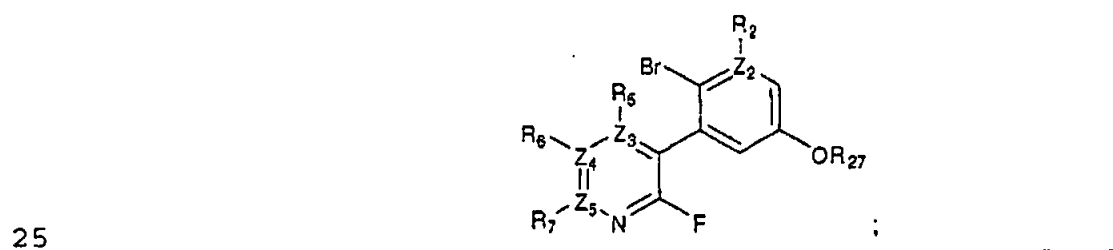
hacer reaccionar un compuesto que comprende la  
 fórmula



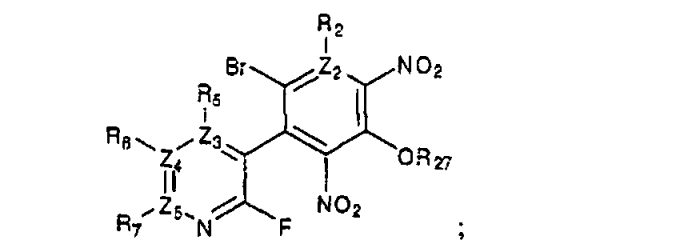
con un compuesto que comprende la fórmula



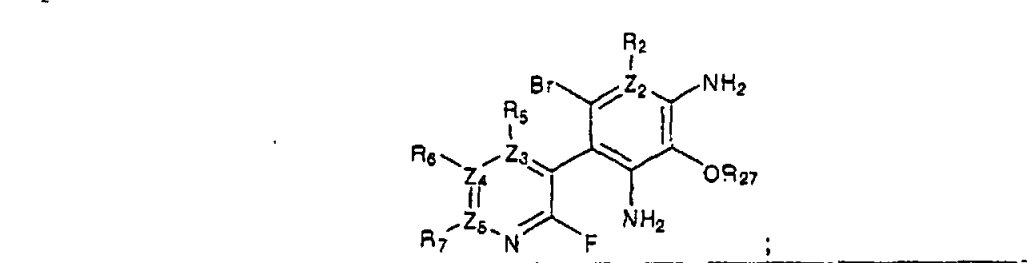
bajo condiciones que forman un primer producto de  
 reacción que comprende la fórmula



tratar el primer producto de reacción bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que comprende la fórmula

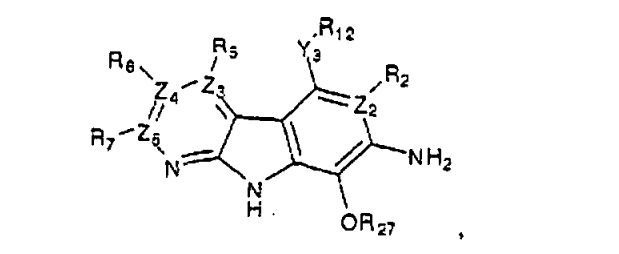


tratar el segundo producto de reacción bajo condiciones que forman un tercer producto de reacción que  
10 comprende la fórmula



15           tratar el tercer producto de reacción bajo  
condiciones que forman un cuarto producto de reacción que  
comprende la fórmula

tratar el cuarto producto de reacción bajo condiciones que forman un quinto producto de reacción que  
20 comprende la fórmula



25

en donde

$Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

$Y_2$  e  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

10  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, 15 halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, 20 heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno 25 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada

uno de  $R_5$  y  $R_6$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

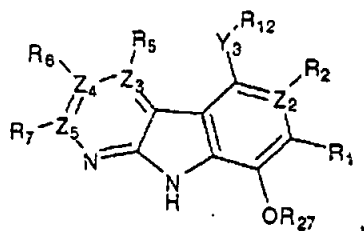
$R_7$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y  $(C_{1-5})$ alquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_7$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_{13}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

$R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi,

hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 5 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
 15 (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y  
 hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 sustituido.

En una variación de la modalidad anterior, el  
 proceso además comprende tratar el quinto producto de  
 20 reacción bajo condiciones que forman un compuesto que  
 comprende la fórmula



en donde

$R_1$  es  $-Y_1-R_{12}$ ;

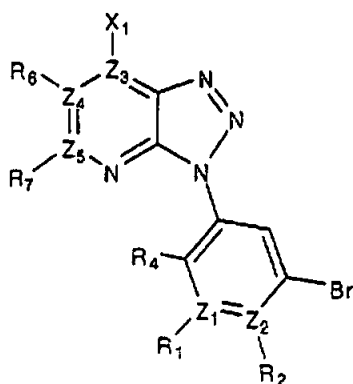
$Y_1$  se ausenta o es un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{12}$  y el anillo al  
5 cual se une  $Y_1$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

$R_{12}$  se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
10 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
( $C_{1-10}$ )alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
sulfinilo, ( $C_{1-10}$ )alquilo, halo( $C_{1-10}$ )alquilo,  
carbonil( $C_{1-3}$ )alquilo, tiocarbonil( $C_{1-3}$ )alquilo,  
sulfonil( $C_{1-3}$ )alquilo, sulfinil( $C_{1-3}$ )alquilo,  
15 amino( $C_{1-10}$ )alquilo, imino( $C_{1-3}$ )alquilo,  
( $C_{3-12}$ )cicloalquil( $C_{1-5}$ )alquilo,  
hetero( $C_{3-12}$ )cicloalquil( $C_{1-5}$ )alquilo, aril( $C_{1-10}$ )alquilo,  
heteroaril( $C_{1-5}$ )alquilo, ( $C_{9-12}$ )bicicloaril( $C_{1-5}$ )alquilo,  
hetero( $C_{8-12}$ )bicicloaril( $C_{1-5}$ )alquilo, ( $C_{3-12}$ )cicloalquilo,  
20 hetero( $C_{3-12}$ )cicloalquilo, ( $C_{9-12}$ )bicicloalquilo,  
hetero( $C_{3-12}$ )bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
( $C_{9-12}$ )bicicloarilo y hetero( $C_{4-12}$ )bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

Aún en otro de sus aspectos, la presente  
25 invención se relaciona con compuestos útiles para preparar

los compuestos de la presente invención. En una modalidad, tales compuestos comprenden una fórmula

5



en donde

- 10  $X_1$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi,  
 carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi,  
 hetero  $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido,  
 15 imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 halo  $(C_{1-10})$ alquilo, hidroxi  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 carbonil  $(C_{1-10})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 sulfonil  $(C_{1-10})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{1-10})$ azaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  
 20 imino  $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-10})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{1-10})$ aril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 25  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,



(C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
 (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y  
 hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 sustituido.

5           Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de C y N;

R<sub>1</sub> es -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, o R<sub>1</sub> se ausenta cuando Z<sub>1</sub> es N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> se ausenta cuando Z<sub>2</sub> es N, o R<sub>1</sub>  
 y R<sub>2</sub> se toman juntos para formar un anillo;

10           Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> se ausentan cada uno independientemente o  
 son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2  
 átomos entre R<sub>12</sub> o R<sub>13</sub> y el anillo al cual se une Y<sub>1</sub> o Y<sub>2</sub>, en  
 donde los átomos del enlazador que proporciona la  
 separación se seleccionan del grupo que consiste de  
 15 carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
 carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-5</sub>)alquilamino,  
 (C<sub>1-5</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-5</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 20 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo y  
 hetero(C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo, cada uno sustituido o no  
 sustituido, con la condición de que R<sub>4</sub> se ausente cuando el  
 átomo al cual se une sea N;

25           R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 5 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 15 sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>6</sub> se  
 ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

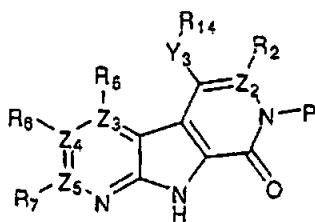
R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxí, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 20 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N; y

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
 halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi,  
 heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
 25 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,

halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 5 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 10 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para  
 formar un anillo.

En otra modalidad, tales compuestos comprenden una fórmula

15



en donde

Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno  
 20 independientemente del grupo que consiste de C y N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> se ausenta cuando Z<sub>2</sub> es N;

Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> se ausentan cada uno independientemente o  
 son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2  
 átomos entre R<sub>13</sub> o R<sub>14</sub> y el anillo al cual se une Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub>, en  
 25 donde los átomos del enlazador que proporciona la

separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxí, alcoxi, amino y  $(C_{1-5})$ alquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_7$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_{13}$  se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 5 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 15 sustituido o no sustituido;

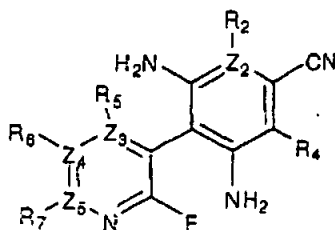
R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 20 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
5 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido; y

P es un grupo de protección.

Aún en otra modalidad, tales compuestos  
comprenden una fórmula

10



en donde

15

Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno  
independientemente del grupo que consiste de C y N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> se ausenta cuando Z<sub>2</sub> es N;

Y<sub>2</sub> se ausenta o es un enlazador que proporciona  
una separación de 1 ó 2 átomos entre R<sub>13</sub> y el anillo al  
20 cual se une Y<sub>2</sub>, en donde los átomos del enlazador que  
proporciona la separación se seleccionan del grupo que  
consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
25 carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-5</sub>)alquilamino,

(C<sub>1-5</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-5</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo y  
 hetero(C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo, cada uno sustituido o no  
 5 sustituido, con la condición de que R<sub>4</sub> se ausente cuando el  
 átomo al cual se une sea N;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
 halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi,  
 10 heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 15 imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 20 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 sea N;

25 R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N; y

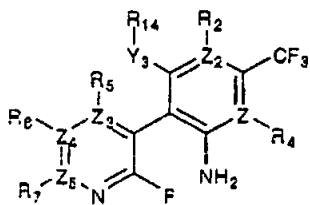
R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de

5 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

10 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

15 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

20 Todavía en otra modalidad, tales compuestos comprenden una fórmula



25

en donde



$Z$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

$Y_2$  e  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo,

sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 5 hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 10 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 sea N;

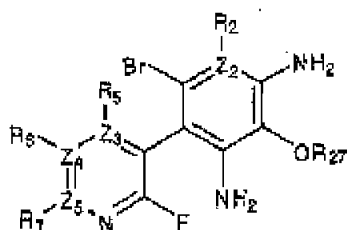
R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 15 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 20 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
hetero (C<sub>8-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
5 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido; y

R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
10 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino (C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
15 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero (C<sub>8-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
20 hetero (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, tales compuestos comprenden  
una fórmula



5 en donde

$Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

$Y_2$  se ausenta o es un enlazador que proporciona  
10 una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno  
15 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquiló,  
20 tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  
25 hetero $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 5 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 10 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 15 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 20 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 25 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno

sustituido o no sustituido; y

$R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
 carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi,  
 5 hetero  $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 halo  $(C_{1-10})$ alquilo, hidroxí  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 carbonil  $(C_{1-10})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 10 sulfonil  $(C_{1-10})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{1-10})$ azaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  
 imino  $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-10})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{1-10})$ aril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 15  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo,  
 $(C_{4-12})$ arilo, hetero  $(C_{1-10})$ arilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y  
 20 hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 sustituido.

En una variación de los compuestos y procesos de  
 cada una de las modalidades y variaciones anteriores, A es  
 $CR_{25}$ . En otra variación de los compuestos y procesos de cada  
 25 una de las modalidades y variaciones anteriores,  $A_1$  es  $CR_{25}$ .

Aún en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $A_2$  es  $CR_{25}$ . Todavía en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $A_3$  es  $CR_{25}$ . En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $A_4$  es  $CR_{25}$ .

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Y_1$  se selecciona del grupo que consiste de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

Aún en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Y_1$  se selecciona del grupo que consiste de  $-O-$ ,  $-(CR_{19}R_{20})_m-$ ,  $-NR_{21}-$ ,  $-S-$  y  $-S-CH_2-$ ;  $m$  se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;  $R_{19}$  y  $R_{20}$  se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-3})$ alquilo,

- hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
5 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para  
formar un anillo sustituido o no sustituido; y R<sub>21</sub> se  
selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,  
10 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,  
oxicarbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino,  
sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
15 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
20 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o R<sub>21</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para  
formar un anillo sustituido o no sustituido.  
25 Todavía en otra variación de los compuestos y



procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Y_1$  es  $-C(O)-NR_{23}-$ ; y  $R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, 5 tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, 10 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones 15 anteriores,  $Y_1$  es  $-C(O)-O-$ .

Aún en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Y_1$  es  $-NR_{23}-C(O)-$ ; y  $R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, 20 halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, 25 heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>12</sub> se toman juntos para formar un anillo.

Todavía en una variación adicional de los  
5 compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores, Y<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- y -S-.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores, Y<sub>2</sub> se  
10 selecciona del grupo que consiste de -O-, -(CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sub>21</sub>-, -S- y -S-CH<sub>2</sub>-; m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,  
15 carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
20 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o R<sub>19</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para  
 formar un anillo sustituido o no sustituido; y R<sub>21</sub> se  
 5 selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,  
 carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,  
 oxicarbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino,  
 sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 10 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 15 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o R<sub>21</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para  
 20 formar un anillo sustituido o no sustituido.

Aún en otra variación de los compuestos y  
 procesos de cada una de las modalidades y variaciones  
 anteriores, Y<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- y -S-.

25 Todavía en otra variación de los compuestos y

procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Y_3$  se selecciona del grupo que consiste de -O-,  
 -(CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sub>21</sub>-, -S- y -S-CH<sub>2</sub>-; m se selecciona del  
 grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se  
 5 seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, halo,  
 ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, alcoxi, ariloxi,  
 heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo,  
 amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 15 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 20 sustituido o no sustituido; y R<sub>21</sub> se selecciona del grupo  
 que consiste de hidrógeno, carboniloxi, alcoxi, ariloxi,  
 heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 25 tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 5 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

10 En una variación adicional de los compuestos y  
 procesos de cada una de las modalidades y variaciones  
 anteriores, Y<sub>3</sub> se ausenta.

Aún en una variación adicional de los compuestos  
 y procesos de cada una de las modalidades y variaciones  
 15 anteriores, Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y  
 hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 sustituido.

Todavía en una variación adicional de los  
 20 compuestos y procesos de cada una de las modalidades y  
 variaciones anteriores, Z es N. En otra variación de los  
 compuestos y procesos de cada una de las modalidades y  
 variaciones anteriores, Z<sub>1</sub> es N. Aún en otra variación de  
 los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y  
 25 variaciones anteriores, Z<sub>2</sub> es N. Todavía en otra variación

de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Z_3$  es N. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Z_4$  es N. Aún en una  
 5 variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Z_5$  es N. Todavía en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Z$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son cada uno C. En otra  
 10 variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $Z$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son cada uno C.

Aún en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones  
 15 anteriores,  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino,  $(C_{1-10})$ alquilo, hetero( $C_{3-12}$ )cicloalquilo y arilo, cada uno sustituido o no sustituido. Todavía en otra variación de  
 20 los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_1$  es un piperadinilo sustituido o no sustituido. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_1$  es un 1-metil(piperadin-4-ilo) sustituido o  
 25 no sustituido.

Aún en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi,  $(C_{1-10})$ alquilo, hetero( $C_{3-12}$ )cicloalquilo y arilo, cada uno sustituido o no sustituido. Todavía en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_2$  es hidrógeno.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y  $(C_{1-5})$ alquilo sustituido o no sustituido. Aún en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_4$  es metilo. Todavía en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_4$  es trifluorometilo. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_4$  es un oxaalquilo sustituido o no sustituido. Aún en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_4$  es un alcoxi sustituido o no sustituido. Todavía en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_4$  es un ariloxi sustituido o no

sustituido.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_4$  es  $-Y_4-R_{27}$ ;  $Y_4$  se ausenta o es un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{27}$  y el anillo al cual se une  $Y_4$ ; y  $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de

5 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi, hetero $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,

10 aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, hidroxí $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-10})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-10})$ alquilo,

15  $(C_{1-10})$ azaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo, imino $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-10})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ aril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,

20 hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo,  $(C_{4-12})$ arilo, hetero $(C_{1-10})$ arilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no

25 sustituido. En una variación,  $Y_4$  se selecciona del grupo



que consiste de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$  y  $-\text{S}-$ . En otra variación,  $\text{Y}_4$  se ausenta.

Aún en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $\text{R}_4$  es  $-\text{OR}_{27}$  y  $\text{R}_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi,  $(\text{C}_{1-10})$ alcoxi,  $(\text{C}_{4-12})$ ariloxi, hetero $(\text{C}_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(\text{C}_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, halo $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, hidroxí $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, carbonil $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, tiocarbonil $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, sulfonil $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, sulfinil $(\text{C}_{1-10})$ alquilo,  $(\text{C}_{1-10})$ azaalquilo,  $(\text{C}_{1-10})$ oxaalquilo,  $(\text{C}_{1-10})$ oxaalquilo, imino $(\text{C}_{1-10})$ alquilo,  $(\text{C}_{3-12})$ cicloalquil $(\text{C}_{1-5})$ alquilo, hetero $(\text{C}_{3-12})$ cicloalquil $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, aril $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, hetero $(\text{C}_{1-10})$ aril $(\text{C}_{1-5})$ alquilo,  $(\text{C}_{9-12})$ bicicloaril $(\text{C}_{1-5})$ alquilo, hetero $(\text{C}_{8-12})$ bicicloaril $(\text{C}_{1-5})$ alquilo, hetero $(\text{C}_{1-10})$ alquilo,  $(\text{C}_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(\text{C}_{3-12})$ cicloalquilo,  $(\text{C}_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(\text{C}_{3-12})$ bicicloalquilo,  $(\text{C}_{4-12})$ arilo, hetero $(\text{C}_{1-10})$ arilo,  $(\text{C}_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(\text{C}_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Todavía en otra variación de los compuestos y

procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_4$  es  $-SR_{27}$  y  $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi, hetero $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, hidroxi $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-10})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{1-10})$ azaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo, imino $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-10})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ aril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo,  $(C_{4-12})$ arilo, hetero $(C_{1-10})$ arilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_4$  es  $-NR_{28}-R_{27}$ ;  $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi,

hidroxí, carboníloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)aríloxi,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)aríloxi, carbonílo, oxícarbonílo,  
 aminocarbonílo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquílamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonílo, sulfinílo, (C<sub>1-10</sub>)alquílo,  
 5 halo(C<sub>1-10</sub>)alquílo, hidroxí(C<sub>1-10</sub>)alquílo,  
 carbonílo(C<sub>1-10</sub>)alquílo, tío-carbonílo(C<sub>1-10</sub>)alquílo,  
 sulfonílo(C<sub>1-10</sub>)alquílo, sulfinílo(C<sub>1-10</sub>)alquílo,  
 (C<sub>1-10</sub>)azaalquílo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquílo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquílo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>)alquílo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquílo(C<sub>1-5</sub>)alquílo,  
 10 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquílo(C<sub>1-10</sub>)alquílo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquílo,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquílo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquílo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquílo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquílo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquílo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquílo,  
 15 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquílo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquílo,  
 (C<sub>4-12</sub>)arílo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arílo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarílo y  
 hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarílo, cada uno sustituido o no  
 sustituido; y R<sub>28</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, oxi, hidroxí, carboníloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi,  
 20 (C<sub>4-12</sub>)aríloxi, hetero(C<sub>1-10</sub>)aríloxi, carbonílo,  
 oxícarbonílo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquílamino, sulfonamido, imino,  
 sulfonílo, sulfinílo, (C<sub>1-10</sub>)alquílo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquílo,  
 hidroxí(C<sub>1-10</sub>)alquílo, carbonílo(C<sub>1-10</sub>)alquílo,  
 tío-carbonílo(C<sub>1-10</sub>)alquílo, sulfonílo(C<sub>1-10</sub>)alquílo,  
 25 sulfinílo(C<sub>1-10</sub>)alquílo, (C<sub>1-10</sub>)azaalquílo, imino(C<sub>1-10</sub>)alquílo,

:

:

(C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-10</sub>) alquilo,      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>) aril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 5 hetero(C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,      hetero(C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,      hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,      hetero(C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,  
 (C<sub>4-12</sub>) arilo,      hetero(C<sub>1-10</sub>) arilo,      (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo      y  
 hetero(C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo,      cada uno sustituido o no  
 10 sustituido. En una variación, R<sub>28</sub> se selecciona del grupo  
 que consiste de hidrógeno y un (C<sub>1-5</sub>) alquilo sustituido o no  
 sustituido.

Aún en una variación adicional de los compuestos  
 y procesos de cada una de las modalidades y variaciones  
 15 anteriores, R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo y (C<sub>1-5</sub>) alquilo sustituido o no sustituido.  
 Todavía en una variación adicional de los compuestos y  
 procesos de cada una de las modalidades y variaciones  
 anteriores, R<sub>5</sub> es hidrógeno.

20      En otra variación de los compuestos y procesos de  
 cada una de las modalidades y variaciones anteriores, R<sub>6</sub> se  
 selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo,  
 amino, carbonilo, alcoxi y (C<sub>1-5</sub>) alquilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido. En una variación adicional de  
 25 los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y

variaciones anteriores,  $R_6$  es un  $(C_{1-5})$ alquilo sustituido o no sustituido. Aún en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_6$  es halo. Todavía en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, amino y  $(C_{1-5})$ alquilo, cada uno sustituido o no sustituido. Aún en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_7$  es hidrógeno.

Todavía en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_{12}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino,  $(C_{1-10})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo y arilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_{13}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo,

amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo y arilo, cada uno sustituido o no sustituido.

5. Aún en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores, R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido. Todavía en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores, R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo,

heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores, R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, carbonilo, (C<sub>1-5</sub>)alquilo, alcoxi, aminocarbonilo, amino y sulfonilo, cada uno sustituido o no sustituido.

10           Aún en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores, R<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste de (C<sub>1-10</sub>)alquilo, -OR<sub>22</sub>, -C(O)-R<sub>22</sub>, -NR<sub>23</sub>-C(O)-R<sub>22</sub>, -C(O)-NR<sub>23</sub>-R<sub>22</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>22</sub>, -NR<sub>23</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>22</sub> y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>; R<sub>22</sub> se  
15           selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
20           sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
25           hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido; y R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se seleccionan cada  
5 uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
carbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
10 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se toman juntos para  
15 formar una anillo.

Todavía en una variación adicional de los  
compuestos y procesos de cada una de las modalidades y  
variaciones anteriores, R<sub>16</sub> es -NR<sub>23</sub>-C(O)-R<sub>22</sub>; R<sub>22</sub> se  
selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo,  
20 nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,  
carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino,  
sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
25 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,



(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 5 hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido; y R<sub>23</sub> se selecciona del grupo  
 que consiste de hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 halo (C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfinil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 imino (C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 15 heteroaril (C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se toman juntos para  
 formar una anillo.

En otra variación de los compuestos y procesos de  
 20 cada una de las modalidades y variaciones anteriores, R<sub>22</sub>  
 es un (C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo sustituido o no sustituido. Aún en  
 otra variación de los compuestos y procesos de cada una de  
 las modalidades y variaciones anteriores, R<sub>22</sub> es un  
 ciclopropilo sustituido o no sustituido.

25 Todavía en otra variación de los compuestos y

procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_{23}$  y  $R_{24}$  se toman juntos para formar un anillo ( $C_{5-10}$ ) carbocíclico o heterocíclico. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las 5 modalidades y variaciones anteriores,  $R_{23}$  y  $R_{24}$  se toman juntos para formar una piperazina sustituida o no sustituida.

Aún en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones 10 anteriores,  $R_{23}$  es hidrógeno.

Todavía en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_{25}$  es hidrógeno.

En otra variación de los compuestos y procesos de 15 cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_{27}$  es un heterocicloalquil( $C_{1-3}$ )alquilo sustituido o no sustituido. Aún en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_{27}$  es un piperadinil( $C_{1-3}$ )alquilo sustituido o 20 no sustituido. Todavía en otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_{27}$  es un 1-metil(piperadin-4-il)( $C_{1-3}$ )alquilo sustituido o no sustituido. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y 25 variaciones anteriores,  $R_{27}$  es un 1-metil(piperadin-4-

il)metilo sustituido o no sustituido. Aún en una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_{27}$  es un amino( $C_{1-5}$ )alquilo sustituido o no sustituido. Todavía en  
 5 una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores,  $R_{27}$  es un dimetilaminopropilo sustituido o no sustituido.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las modalidades y variaciones anteriores, P se  
 10 selecciona del grupo que consiste de bencilo y p-metoxibencilo.

Ejemplos particulares de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

- 15 5-bromo-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-bromo-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-bromo-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 20 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- N-(3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etansulfonamida;
- 5-m-tolil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- N-ciclopropil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etansulfonamida;
- 25 il)bencensulfonamida;

- 5- (3-metoxifenil) -9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5- (3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il) -2-metoxi-N-metilbencensulfonamida;
- 3- (3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il) -N-metilbencensulfonamida;
- 3- (3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il) -N,N-dimetilbencensulfonamida;
- 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- N- (3- (3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il) fenil) propionamida;
- N-ciclopropil-3- (3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il) benzamida;
- N- (4- (9H-pirido[2,3-b]indol-5-iltio) fenil) acetamida;
- 5- (benciltio) -9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5- (feniltio) -9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5- (benciltio) -8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5- (benciltio) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 7-Bencil-5- (3-etansulfonil-fenil) -3-metil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona;
- 8-Cloro-5- (3-etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

$N'$  - [5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] -  $N,N$ -dimetil-ropan-1,3-  
diamina;

$N'$  - [5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 3-metil-9H-  
5 dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] -  $N,N$ -dimetil-etan-1,2-  
diamina;

[5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] - (3-morfolin-4-il-  
propil) - amina;

10 [5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] - (1-metil-piperidin-4-  
il) - amina;

2 - [5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ilamino] - etanol;

15 [5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] - (1-metil-piperidin-4-  
ilmetil) - amina;

5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 3,8-dimetil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

20 5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 8-etil-3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 3-metil-9H-dipirido[2,3-  
b;4',3'-d]pirrol-8-carbonitrilo;

amida del ácido 5 - (3-Etansulfonil-fenil) - 3-metil-  
25 9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-carboxílico;

5- (3-Etansulfonil-fenil) -8-etoxi-3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

{3- [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi] -propil} -dimetil-  
5 amina;

2- [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi] -etanol;

5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-8- (1-metil-  
piperidin-4-ilmetoxi) -9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

10 3- [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi] -propan-1-ol;

(R) -2- [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloximetil] -propan-1,3-  
diol;

15 (S) -2- [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloximetil] -propan-1,3-  
diol;

1- [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi] -2-metil-propan-2-ol;

20 5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-8-fenoxi-9H-  
dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-8- (tiazol-5-  
ilmetoxi) -9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

5- (3-Etansulfonil-fenil) -8- (1-etil-piperidin-4-  
25 ilmetoxi) -3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

(S)-1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol;

(R)-1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol;

5 L-Valin-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-etiléster;

L-Alanin-(R)-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-1-metil-etiléster;

10 3-(3-Bromo-5-cloro-piridin-2-ilamino)-5-cloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazin-2-ona;

3,8-Dicloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

15 3-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-8-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

(R)-1-[3-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol;

2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]metilamina;

20 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-metantiol;

2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-etantiol;

25 8-Cloro-5-[3-(ciclopropilcarboxamid)fenil]-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

2-[5-(3-ciclopropilcarbonilamino-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-etantiol;

9-(3-Etansulfonil-fenil)-5H-pirazino[2,3-b]indol;

acetato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-7-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol;

ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(2-(metilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(2-(metoxi)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N,N-dimetil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-metilcarboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-piperazin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-



carboxamida;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-9H-

pirido[2,3-b]indol-7-il) (morfolino) metanona;

azetidin-1-il (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-

5 dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il) metanona;

(5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-9H-

pirido[2,3-b]indol-7-il) (taiazolidin-3-il) metanona;

(R) -5- (3- (etilsulfonil) fenil) -N- (2-

hidroxipropil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

10 carboxamida;

(S) -5- (3- (etilsulfonil) fenil) -N- (2-

hidroxipropil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

carboxamida;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -N- (2-hidroxi-etil) -3,8-

15 dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N- (2,3-dihidroxipropil) -5- (3-

(etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

carboxamida;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -N- (2-hidroxi-

20 2metilpropil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

carboxamida;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -N- (1-

isopropilpiperidin-4-il) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-

7-carboxamida;

25 N- (1-etilpiperidin-4-il) -5- (3-

(etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N-tiazol-2-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- (2- (2,2,2-trifluoroetoxi)etil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- (piperidin-3-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

10 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- (piperidin-4-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- (piperidin-3-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

15 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -N- (2- (2- hidroxietoxi)etil-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5- (3- (ciclopropanicarboxamido) fenil) -N- (2- (dimetilamino)etil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

20 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- (1- metilpiperidin-4-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- ((1- metilpiperidin-4-il)metil) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

25 N- (3- (dimetilamino)propil) -5- (3-

(etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- (2- (pirrolidin-1-il) etil) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5 (S)-5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- (1-metilpiperidin-3-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

(R)-5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- (1-metilpiperidin-3-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-cloro-3,8-dimetil-N- (1-metilpiperidin-4-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5- (3- (ciclopropancarboxamido) fenil) -3,8-dimetil-N- (1-metil-piperidin-4-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-cloro-N- (2- (dimetilamino) etil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5- (3- (ciclopropilcarbamoil) fenil) -N- (2- (dimetilamino) etil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-Amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo;

5-Yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo;

5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo;

25 amida del ácido 5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-

- 9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;  
 metiléster del ácido 5-Amino-3-metil-9H-  
 pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;  
 metiléster del ácido 5-Yodo-3-metil-9H-  
 5 pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;  
 metiléster del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-  
 metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;  
 [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-  
*b*]indol-7-il]-metanol;  
 10 [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-  
*b*]indol-7-ilmetil]-dimetil-amina;  
 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-morfolin-4-  
 ilmetil-9H-pirido[2,3-*b*]indol;  
 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(4-metil-  
 15 piperazin-1-ilmetil)-9H-pirido[2,3-*b*]indol;  
 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-pirrolidin-1-  
 ilmetil-9H-pirido[2,3-*b*]indol;  
 [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-  
*b*]indol-7-ilmetil]-etil-amina;  
 20 ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-  
 pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;  
 [5-(3-(Etansulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-  
*b*]indol-7-il)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;  
 (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(3-  
 25 Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-

carboxílico;

(3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

5 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(2H-tetrazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanona;

10 N-etil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

metiléster del ácido 6-Bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

15 metiléster del ácido 8-Bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

metiléster del ácido 6-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

metiléster del ácido 8-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

20 ácido 5-(benciltio)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

5-(benciltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

25 5-(3-(N-etilsulfamoyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

carboxamida;

5- (3- (ciclopropilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N-  
(1-metilpiperidin-4-il) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-

carboxamida;

5 5-coloro-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol;

5- (3- (etilsulfonil) fenil-8-metoxi-3-metil-9H-  
pirido[2,3-b]indol;

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-  
b]indol-8-ol;

10 8-metoxi-3-metil-5- (3- (pirrolidin-1-  
ilsulfonil) fenil) -9H-pirido[2,3-b]indol;

(R) -8-metoxi-3-metil-5- (3- (pirrolidin-3-  
ilsulfonil) fenil) -9H-pirido[2,3-b]indol;

N-ciclopropil-4- (8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-  
15 b]indol-5-il)picolinamida;

N- (3- (8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-  
il) fenil)acetamida;

N- (3- (8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-  
il) fenil)ciclopropancarboxamida;

20 N-ciclopropil-3- (8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-  
b]indol-5-il)benzamida;

N,N-dietil-3- (8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-  
b]indol-5-il)benzamida;

5- (benzo[d] [1,3]dioxol-5-il) -8-metoxi-3-metil-9H-  
25 pirido[2,3-b]indol;

- 6-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-  
4H-cromen-4-ona;
- N-(2-hidroxietil)-3-(8-metoxi-3-metil-9H-  
pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;
- 5 (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-  
il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
- N-etil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-  
5-il)bencensulfonamida;
- 8-etoxi-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-  
10 pirido[2,3-b]indol;
- 8-(difluorometoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-  
metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(2,2,2-  
trifluoroetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 15 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-  
metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-  
il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;
- 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-  
20 metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- N-metil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-  
il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida;
- N,N-dimetil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-  
il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida;
- 25 N-(3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-

- 9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida;  
 5- (3- (etiltio)fenil)-3-metil-8- ((1-  
 metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5- (3-etoxifenil)-3-metil-8- ((1-metilpiperidin-4-  
 5 il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5- (3- (etilsulfonil)fenil)-3-metil-8- (piperidin-4-  
 ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 (S)-5- (3- (etilsulfonil)fenil)-3-metil-8- ((1-  
 metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 10 (R)-5- (3- (etilsulfonil)fenil)-3-metil-8- ((1-  
 metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 (S)-5- (3- (etilsulfonil)fenil)-3-metil-8- ((1-  
 metilpirrolidin-2-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 (S)-5- (3- (etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-  
 15 (pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 (R)-5- (3- (etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-  
 (pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 3- (5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-  
 iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;  
 20 N- (3- (8- (3- (dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-  
 pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida;  
 N-ciclopropil-3- (8- (3- (dimetilamino)propoxi)-3-  
 metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;  
 3- (8- (3- (dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-  
 25 pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencensulfonamida;



- 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida;
- 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbonitrilo;
- 10 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina;
- 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;
- 15 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;
- 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-metoxietoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 20 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)acetonitrilo;
- 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanitrilo;
- 25 (R)-8-(1-ter-butildifenilsililoxi)propan-2-

iloxi) - (5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

(R) - 2 - (5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;

5 (S) - 2 - (5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;

1 - (5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;

(S) - 4 - (5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi) - 2-metilpentan-1-ol;

2 - (5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol;

3 - (5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;

15 3 - (3-cloro-5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol;

(3-cloro-5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol;

3 - (3-cloro-5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi) - N,N-dimetilpropan-1-amina;

2 - (3-cloro-5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi) - N,N-dietiletanamina;

2 - (3-cloro-5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi) - N,N-dimetiletanamina;

25 3-cloro-5 - (3 - (etilsulfonil) fenil) - 8 - (2-

- (pirrolidin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol;  
 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;  
 (S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil-2-aminopropanoato;  
 (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil-2-aminopropanoato;  
 (S)-3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil-2-aminopropanoato;  
 (R)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi-5-(3-etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1,2-diol;  
 (R)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1,2-diol;  
 (R)-1-(dimetilamino)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;  
 (R)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;  
 (S)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-

- pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;  
 5-bromo-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
 amina;  
 (5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-  
 5 pirido[2,3-b]indol-7-amina;  
 N-(3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-  
 b]indol-5-il)fenil)-ciclopropancarboxamida;  
 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-  
 metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)propanamida;  
 10 N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-  
 pirido[2,3-b]indol-7-il)-ciclopropancarboxamida;  
 1-acetil-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-  
 metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)piperidin-4-carboxamida;  
 3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-  
 15 b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida;  
 3-(7-(ciclopropancarboxamido)-8-metoxi-3-metil-  
 9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida;  
 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-  
 metil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 20 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-  
 pirido[2,3-b]indol-8-ol;  
 3-(7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-  
 pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;  
 N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-  
 25 pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilciclopropancarboxamida;

3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilpropanamida;

5 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

4-(2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)morfolina;

10 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanitrilo;

3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;

15 (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(morfolino)metanona;

N-metoxi-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;

20 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

N-(2-(dietilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida; y

25 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-morfolinopropil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

Ejemplos particulares de los compuestos de acuerdo con la presente invención también incluyen, pero no se limitan a:

sal de HCl de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

sal de HCl de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

sal de HCl de 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

sal de HCl de 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;

sal de HCl de 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina; y

sal de HCl de N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida.

Se advierte que los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal, éster biohidrolizable, amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, el compuesto opcionalmente comprende un sustituyente que puede

convertirse in vivo a un sustituyente diferente tal como un hidrógeno.

Se advierte además que los compuestos de la presente invención de manera opcional pueden estar en  
5 forma sola o predominantemente en el tautómero enol en su estado activo. Se advierte además que el compuesto puede presentarse en una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto comprende un estereoisómero único.

La invención también proporciona composiciones  
10 farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores. Además, la composición puede ser una formulación sólida o líquida adaptada para administración oral. En una variación adicional, la  
15 composición farmacéutica puede ser una tableta. Todavía en otra variación, la composición farmacéutica puede ser una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

En una modalidad, se proporciona la composición  
20 farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, en donde la composición se adapta para su administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste de las formas oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa,  
25 intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular,

rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante suministro local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutánea, intraadiposa, intraarticular e intratecalmente.

5           La invención también proporciona un equipo que comprende un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, e instrucciones las cuales comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste de indicar  
10 un estado de enfermedad para el cual debe administrarse el compuesto, información de almacenamiento para el compuesto, información de dosificación e instrucciones en cuanto a cómo administrar el compuesto. En una variación, el equipo comprende el compuesto o composición en una forma de dosis  
15 múltiple.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, y materiales de  
20 empaque. En una variación, el material de empaque comprende un recipiente para alojar el compuesto o composición. El recipiente comprende opcionalmente una etiqueta que indica un estado de enfermedad para el cual debe administrarse el compuesto o composición, información de almacenamiento,  
25 información de dosificación y/o instrucciones en cuanto a



cómo administrar el compuesto o composición. En lo que respecta a las modalidades y variaciones anteriores, el artículo de fabricación comprende opcionalmente el compuesto o composición en una forma de dosis múltiple.

5           En otra modalidad, la presente invención proporciona un método terapéutico que comprende administrar un compuesto o composición, de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, a un sujeto.

          Todavía en otra modalidad, la presente invención  
10 proporciona un método para inhibir una cinasa, que comprende poner en contacto una cinasa con un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores.

          Aún en otra modalidad, se proporciona un método  
15 para inhibir la cinasa, que comprende hacer que un compuesto o composición, de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, se presente en un sujeto con el fin de inhibir la cinasa in vivo.

          La presente invención también proporciona un  
20 método para inhibir una cinasa, que comprende administrar a un sujeto un primer compuesto que se convierte in vivo a un segundo compuesto, en donde el segundo compuesto inhibe la cinasa in vivo, el segundo compuesto siendo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones  
25 anteriores.

Todavía en otra modalidad, se proporciona un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad para el cual una cinasa posee una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, que  
5 comprende hacer que un compuesto o composición, de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, se presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

La presente invención también proporciona un  
10 método para prevenir o tratar un estado de enfermedad para el cual una cinasa posee una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, que comprende administrar a un sujeto un primer compuesto que se convierte *in vivo* a un segundo compuesto de acuerdo con  
15 cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, en donde el segundo compuesto se presenta en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

Además, se proporciona un método para prevenir o  
20 tratar un estado de enfermedad para el cual una cinasa posee una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, que comprende administrar un compuesto o composición, de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, en  
25 donde el compuesto o composición se presenta en el sujeto

en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

En cada una de las modalidades y variaciones anteriores, la cinasa es opcionalmente una cinasa Aurora.

5 En variaciones particulares de cada una de las modalidades y variaciones anteriores, la cinasa es una cinasa Aurora-B.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto o composición de  
10 la presente invención, a una especie de mamífero en necesidad del mismo. En una modalidad, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer de vejiga,  
15 cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer pulmonar de célula pequeña, glioma, cáncer colorrectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer de tiroides y cáncer de piel.

20 En otra modalidad, se proporciona un método para tratar inflamación, síndrome de inflamación del intestino, psoriasis o rechazo de trasplantes, que comprende la administración, a una especie de mamífero en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un  
25 compuesto o composición de acuerdo con la presente

invención.

En otra modalidad, se proporciona un método para prevenir o tratar esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de  
 5 Huntington, Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo posencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Trastorno Bipolar, trastornos afectivos,  
 10 depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello y medicación contraceptiva, que comprende la administración, a una especie de mamífero en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las  
 15 modalidades anteriores.

Todavía en otra modalidad, se proporciona un método para prevenir o tratar Deterioro Cognitivo moderado, Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad, Debilitamiento Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro  
 20 Cognitivo Sin Demencia, debilitamiento cognitivo moderado, debilitamiento neurocognitivo moderado, Olvidos de la Edad Avanzada, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo y alopecia androgénica, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo al hombre, en necesidad de tal  
 25 prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores.

En una modalidad adicional, se proporciona un método para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con demencia, Enfermedad de Alzheimer y padecimientos asociados con cinasas, que comprende la administración, a una especie de mamífero en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores. En una variación particular, las enfermedades relacionadas con demencia se seleccionan del grupo que consiste de demencia Frontotemporal del Tipo de Parkinson, complejo de demencia de Parkinson de Guam, demencia por VIH, enfermedades con patologías con nudos neurofibrilares asociados, estados predemenciales, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal y demencia pugilística.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar artritis, que comprende la administración, a una especie de mamífero en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores.

Aún en otra modalidad, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, para su uso como un medicamento.

Todavía en otra modalidad, se proporciona un

compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, para su uso en la elaboración de un medicamento para inhibir una cinasa.

En una modalidad adicional, se proporciona un  
5 compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, para su uso en la elaboración de un medicamento para tratar un estado de enfermedad para el cual una cinasa posee una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad.

10 Aún en una modalidad adicional, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, para su uso en la elaboración de un medicamento para tratar cáncer, inflamación, síndrome de inflamación del intestino, psoriasis, rechazo de  
15 trasplantes, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo posencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de cabeza y  
20 otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Trastorno Bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello, anticoncepción, Deterioro Cognitivo moderado, Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad, Debilitamiento Cognitivo Relacionado  
25 con la Edad, Deterioro Cognitivo Sin Demencia,

debilitamiento cognitivo moderado, debilitamiento neurocognitivo moderado, Olvidos de la Edad Avanzada, deterioro de la memoria, deterioro cognitivo, alopecia androgénica, enfermedades relacionadas con demencia y

5 Enfermedad de Alzheimer.

#### **Sales, Hidratos y Profármacos de los Inhibidores de Cinasas**

Debe reconocerse que los compuestos de la presente invención pueden presentarse y administrarse

10 opcionalmente en forma de sales, hidratos y profármacos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, dentro del alcance de la presente invención está convertir los compuestos de la presente invención en, y usarlos en forma de, sus sales

15 farmacéuticamente aceptables, derivadas de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas, conforme a procedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos pueden

20 prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrohaluros tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros

25 ácidos minerales y sus sales correspondientes, tales como

sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquilo y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Sales de adición de ácido adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (de ácido mónico), galacturonato, glucuheptaato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Debe reconocerse que las formas de base libre de alguna forma diferirán típicamente, de sus formas de sal respectivas, en propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares, pero de otra manera las sales son



equivalentes a sus formas de base libre respectivas para los propósitos de la presente invención.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de ácido libre, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable puede prepararse al hacer reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales bases son hidróxidos de metal de álcali incluyendo hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metal de tierras alcalinas tales como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metal de álcali, por ejemplo, etanolato de potasio y propanolato de sodio; y diversas bases orgánicas tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Sales de base adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y zinc. Sales de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se presentan de manera natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina

(benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-  
 5 propilamina, lidocaina, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Debe reconocerse  
 10 que las formas de ácido libre de alguna forma diferirán típicamente, de sus formas de sal respectivas, en propiedades físicas tal como solubilidad en solventes polares, pero de otra manera las sales son equivalentes a sus formas de ácido libre respectivas para los propósitos  
 15 de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de (C<sub>1-4</sub>)alquilo, por ejemplo, cloruros, bromuros e yoduros de  
 20 metilo, etilo, iso-propilo y ter-butilo; sulfatos de di(C<sub>1-4</sub>)alquilo, por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de (C<sub>10-18</sub>)alquilo, por ejemplo, cloruros, bromuros e yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril(C<sub>1-4</sub>)alquilo, por  
 25 ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tales

sales permiten la preparación de compuestos tanto solubles en agua como solubles en aceite de la presente invención.

Pueden prepararse N-óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención por métodos conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse N-óxidos al tratar una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. De manera alternativa, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de inicio apropiado.

Pueden prepararse derivados de profármacos de los compuestos de acuerdo con la presente invención al modificar los sustituyentes de los compuestos de la presente invención, que se convierten entonces *in vivo* a un sustituyente diferente. Se advierte que, en muchos casos, los profármacos por si mismos también caen dentro del alcance de la gama de compuestos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, los profármacos pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto con un agente de carbamilación (por ejemplo,

1,1-aciloxialquilcarbonocloridato, carbonato de para-nitrofenilo o similares) o un agente de acilación. Ejemplos adicionales de métodos para elaborar profármacos se describen en Saulnier et al. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985.

También pueden elaborarse derivados protegidos de los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de técnicas aplicables a la creación de grupos de protección y su remoción pueden encontrarse en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse de manera conveniente, o formarse, en el transcurso del proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera conveniente por recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, pretende abarcar cualquier compuesto de acuerdo con la presente invención que se utiliza en forma de una sal del mismo, especialmente donde la sal otorgue al compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del compuesto o una forma de

sal diferente del compuesto. La forma de sal farmacéuticamente aceptable también puede otorgar inicialmente propiedades farmacocinéticas deseables al compuesto, que éste no posee previamente, y puede incluso 5 afectar de manera positiva la farmacodinamia del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. Un ejemplo de una propiedad farmacocinética que puede afectarse favorablemente es la manera en la cual el compuesto se transporta a través de las membranas 10 celulares, lo cual a su vez puede afectar de manera directa y positivamente la absorción, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Mientras que la ruta de administración de la composición farmacéutica es importante, y diversos factores anatómicos, fisiológicos y 15 patológicos pueden afectar de manera crítica la biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto usualmente es dependiente del carácter de la forma de sal particular del mismo, la cual utiliza. Alguien con experiencia en la técnica apreciará que una solución acuosa del compuesto 20 proporcionará la absorción más rápida del compuesto en el cuerpo de un sujeto que se está tratando, mientras que las soluciones y suspensiones lipídicas, así como formas sólidas de dosificación, resultarán en una absorción menos rápida del compuesto.

## 25 PREPARACIÓN DE INHIBIDORES DE CINASAS

Pueden desarrollarse diversos métodos para sintetizar los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos representativos para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los Ejemplos. Se  
5 advierte, sin embargo, que los compuestos de la presente invención también pueden sintetizarse por otras rutas sintéticas que otros pueden idear.

Se reconocerá fácilmente que ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención tienen átomos con  
10 enlazamientos a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de compuestos, de acuerdo con la presente invención, puede resultar en la creación de mezclas de diferentes  
15 estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la relación de un compuesto pretende abarcar todos los diferentes estereoisómeros posibles.

Diversos métodos se conocen en la técnica para  
20 separar mezclas de estereoisómeros diferentes. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos. Los diastereómeros entonces pueden separarse con el fin de  
25 recuperar los enantiómeros ópticamente puros. También

pueden usarse complejos disociables para resolver enantiómeros (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). En forma típica, los diastereómeros tienen propiedades físicas suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) que pueden separarse fácilmente al aprovechar estas disparidades. Por ejemplo, los diastereómeros típicamente pueden separarse por cromatografía o por técnicas de separación/resolución con base en las diferencias en solubilidad. Una descripción más detallada de técnicas que pueden usarse para resolver los estereoisómeros de compuestos, a partir de su mezcla racémica, puede encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

#### COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE INHIBIDORES DE CINASAS

Una amplia diversidad de composiciones y métodos de administración puede usarse en conjunción con los inhibidores de cinasas de la presente invención. Tales composiciones pueden incluir, además de los inhibidores de cinasas de la presente invención, excipientes farmacéuticos convencionales y otros agentes farmacéuticamente inactivos convencionales. Adicionalmente, las composiciones pueden incluir agentes activos, además de los inhibidores de

cinasas de la presente invención. Estos agentes activos adicionales pueden incluir compuestos adicionales de acuerdo con la invención, y/o uno o más agentes farmacéuticamente activos distintos.

5 Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semi-líquida o sólida, formuladas de una manera adecuada para la ruta de administración que se usará. Para administración oral, se usan típicamente cápsulas y tabletas. Para administración parenteral, se usa  
10 típicamente la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado como se describe en la presente.

Las composiciones que comprenden inhibidores de cinasas de la presente invención pueden administrarse o coadministrarse de manera oral, parenteral,  
15 intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante suministro local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutánea, intraadiposa,  
20 intraarticular o intratecalmente. Los compuestos y/o composiciones de acuerdo con la invención también pueden administrarse o coadministrarse en formas de dosificación de liberación lenta.

Los inhibidores de cinasas, y composiciones que  
25 los comprenden, pueden administrarse o coadministrarse en



cualquier forma de dosificación convencional. La co-administración, en el contexto de esta invención, pretende dar a entender la administración de más de un agente terapéutico, uno de los cuales incluye un inhibidor de 5 cinasas, en el curso de un tratamiento coordinado para lograr una respuesta clínica mejorada. Tal co-administración también puede ser coextensiva, es decir, que se presenta en el transcurso de periodos superpuestos de tiempo.

10 Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica, opcionalmente pueden incluir uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tales como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, 15 glicerina, propilenglicol u otro solvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tal como ácido etilendiamintetraacético (EDTA); tampones, tales como 20 acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa, y agentes para ajustar la acidez o alcalinidad de la composición, tales como agentes o tampones alcalinos o acidificantes como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico, 25 y ácidos orgánicos como ácido acético y cítrico. Las

preparaciones parenterales opcionalmente pueden incluirse en ampollitas, jeringas desechables o frascos de dosis única o múltiple hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

5                    Cuando los inhibidores de cinasas de acuerdo con la presente invención exhiban solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos se conocen por aquellos con experiencia en esta técnica e incluyen, pero no se limitan a, uso de  
10    cosolventes, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), uso de tensioactivos, tal como TWEEN, o disolución en bicarbonato de sodio acuoso. Los derivados de los compuestos, tales como los profármacos de los compuestos, también pueden usarse para formular composiciones farmacéuticas efectivas.

15                    Al mezclar o agregar a una composición los inhibidores de cinasas de acuerdo con la presente invención, puede formarse una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la composición resultante dependerá de una serie de factores, incluyendo el modo  
20    pretendido de administración, y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva necesaria para mejorar la enfermedad que se está tratando puede determinarse empíricamente.

                    Las composiciones, de acuerdo con la presente  
25    invención, se proporcionan opcionalmente para su

administración a humanos y animales en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, polvos secos para inhalantes, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y  
5 soluciones o suspensiones orales, y emulsiones aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, de preferencia las sales de sodio, de los mismos. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos, y  
10 derivados de los mismos, se formulan y administran típicamente en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosis unitaria, como se usa en la presente, se refieren a unidades físicamente discretas, adecuadas para sujetos humanos y animales, y  
15 empacadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo, suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido.  
20 Los ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampolletas y jeringas empacadas individualmente, y tableta o cápsula. Las formas de dosis unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de  
25 dosificación unitaria idénticas, empacadas en un solo

recipiente para administrarse en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosis múltiple incluyen frascos, botellas de tabletas o cápsulas o botellas de pinta o galones. Por consiguiente, la forma de  
5 dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no se segregan en el empaque.

Además de uno o más inhibidores de cinasas de acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender: un diluyente tal como lactosa, sacarosa,  
10 fosfato dicálcico o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como goma acacia, gelatina, glucosa, melaza, polvinilpirrolidina, celulosas y derivados de las mismas,  
15 povidona, crospovidonas y otros aglutinantes semejantes conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, pueden prepararse al disolver, dispersar o mezclar de otra manera un compuesto activo como se define  
20 en lo anterior, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares, para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se administrará también puede  
25 contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales

como agentes humectantes, agentes emulsionantes o agentes solubilizantes, agentes para tampón de pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrinas, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina y otros agentes semejantes. Los métodos actuales para preparar tales formas de dosificación se conocen en la técnica, o serán aparentes para aquellos experimentados en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edición, 1975. La composición o formulación que se administrará, en cualquier caso, contendrá una cantidad suficiente de un inhibidor de cinasas de la presente invención, para reducir la actividad de las cinasas *in vivo*, tratando en consecuencia el estado de enfermedad del sujeto.

Las formas de dosificación o composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más inhibidores de cinasas de acuerdo con la presente invención, en el intervalo de 0.005% a 100% (peso/peso) con el resto comprendiendo sustancias adicionales tales como aquellas descritas en la presente. Para administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender opcionalmente cualquiera o más excipientes comúnmente empleados, tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados

de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina sódica, talco. Tales composiciones incluyen soluciones, suspensiones, tabletas, cápsulas, polvos, polvos secos para inhalantes y 5 formulaciones de liberación continua, tales como, pero no limitadas a, implantes y sistemas microencapsulados de suministro, y polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como colágena, vinilacetato de etileno, polianhidridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido 10 poliláctico y otros. Los métodos para preparar estas formulaciones se conocen por aquellos experimentados en la técnica. Las composiciones opcionalmente pueden contener 0.01%-100% (peso/peso) de uno o más inhibidores de cinasas, opcionalmente 0.1-95% y opcionalmente 1-95%.

15 Las sales, de preferencia sales sódicas, de los inhibidores de cinasas, pueden prepararse con portadores que protejan el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como formulaciones o recubrimientos de liberación temporizada. Las formulaciones además pueden 20 incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones deseadas de propiedades.

#### **Formulaciones Para Administración Oral**

Las formas orales de dosificación farmacéutica 25 pueden ser como un sólido, gel o líquido. Los ejemplos de

formas sólidas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Ejemplos más específicos de tabletas orales incluyen grageas y tabletas masticables comprimidas que pueden recubrirse con  
5 capa entérica, recubrirse con azúcar o recubrirse con película. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina dura o suave. Los gránulos y polvos pueden proporcionarse en formas no efervescentes o efervescentes. Cada uno puede combinarse con otros ingredientes conocidos  
10 por aquellos experimentados en la técnica.

En ciertas modalidades, los inhibidores de cinasas de acuerdo con la presente invención, se proporcionan como formas sólidas de dosificación, de preferencia cápsulas o tabletas. Las tabletas, píldoras,  
15 cápsulas, trociscos y similares opcionalmente pueden contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente desintegrante; un lubricante; un deslizante; un agente edulcorante; y un agente saborizante.

20 Los ejemplos de aglutinantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón.

Los ejemplos de lubricantes que pueden usarse  
25 incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón, estearato

de magnesio o calcio, lycopodio y ácido esteárico.

Los ejemplos de diluyentes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico.

5 Los ejemplos de deslizantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

Los ejemplos de agentes desintegrantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa  
10 sódica, glicolato de almidón sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa.

Los ejemplos de agentes colorantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los  
15 tintes FD y C solubles en agua aprobados y certificados, mezclas de los mismos; y tintes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina.

Los ejemplos de agentes edulcorantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa,  
20 manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina, y cualquier número de sabores secados por aspersión.

Los ejemplos de agentes saborizantes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, sabores naturales  
25 extraídos de plantas tales como frutas y combinaciones



sintéticas de compuestos que producen una sensación placentera, tales como, pero no limitados a menta y salicilato de metilo.

Los ejemplos de agentes humectantes que pueden  
5 usarse incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauriléter de polioxietileno.

Los ejemplos de recubrimientos anti-eméticos que  
pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, ácidos  
10 grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacada y ftalatos de acetato de celulosa.

Los ejemplos de recubrimientos de película que  
pueden usarse incluyen, pero no se limitan a,  
hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica,  
15 polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

Si se desea una administración oral, la sal del  
compuesto puede proporcionarse opcionalmente en una  
composición que lo proteja del ambiente ácido del estómago.  
Por ejemplo, la composición puede formularse en un  
20 recubrimiento entérico que mantenga su integridad en el estómago y libere el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente semejante.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una  
25 cápsula puede comprender opcionalmente, de manera

adicional, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden comprender opcionalmente, de manera adicional, otros materiales diversos que modifican la forma física de la  
5 unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, chispa, goma de  
10 mascar o similares. Un jarabe opcionalmente puede comprender, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y ciertos conservadores, tintes y colorantes y saborizantes.

Los inhibidores de cinasas de la presente  
15 invención también pueden mezclarse con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que complementen la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores de H<sub>2</sub> y diuréticos. Por ejemplo, si un compuesto se usa para tratar asma o hipertensión,  
20 puede usarse con otros broncodilatadores y agentes antihipertensivos, respectivamente.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse en las tabletas que comprenden inhibidores de cinasas de la presente invención  
25 incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, lubricantes,

diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes. Las tabletas recubiertas con capa entérica, a causa del recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido estomacal y se disuelven o desintegran en los intestinos de pH neutro o alcalino. Las tabletas recubiertas con azúcar pueden ser tabletas comprimidas a las cuales se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Las tabletas recubiertas con película pueden ser tabletas comprimidas que se han recubierto con polímeros u otro recubrimiento adecuado. Las tabletas comprimidas múltiples pueden ser tabletas comprimidas elaboradas por más de un ciclo de compresión, utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables mencionadas previamente. También pueden usarse agentes colorantes en las tabletas. Pueden usarse agentes saborizantes y edulcorantes en las tabletas, y son especialmente útiles en la formación de tabletas y grageas masticables.

Los ejemplos de formas orales líquidas de dosificación que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.

Los ejemplos de soluciones acuosas que pueden

usarse incluyen, pero no se limitan a, elíxires y jarabes. Como se usa en la presente, los elíxires se refieren a preparaciones hidroalcohólicas claras, edulcoradas. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en elíxires incluyen, pero no se limitan a, solventes. Ejemplos particulares de solventes que pueden usarse incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Como se usa en la presente, los jarabes se refieren a soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes opcionalmente pueden comprender además un conservador.

Las emulsiones se refieren a sistemas de dos fases en los cuales un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños a lo largo de otro líquido. Las emulsiones opcionalmente pueden ser emulsiones aceite en agua o agua en aceite. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en emulsiones incluyen, pero no se limitan a, líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservadores.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en gránulos no efervescentes, para reconstituirse en una forma oral líquida de dosificación, incluyen agentes diluyentes, edulcorantes y humectantes.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente

aceptables que pueden usarse en gránulos efervescentes, para reconstituirse en una forma oral líquida de dosificación, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

5            Los agentes colorantes y saborizantes pueden usarse opcionalmente en todas las formas de dosificación anteriores.

Ejemplos particulares de conservadores que pueden usarse incluyen glicerina, metilo y propilparabeno, ácido  
10 benzoico, benzoato de sodio y alcohol.

Ejemplos particulares de líquidos no acuosos que pueden usarse en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

Ejemplos particulares de agentes emulsionantes  
15 que pueden usarse incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos tal como monooleato de polioxietilensorbitán.

Ejemplos particulares de agentes de suspensión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa sódica,  
20 pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina.

25            Ejemplos particulares de agentes humectantes que

pueden usarse. incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauriléter de polioxietileno.

Ejemplos particulares de ácidos orgánicos que  
5 pueden usarse incluyen ácido cítrico y tartárico.

Las fuentes de dióxido de carbono que pueden usarse en las composiciones efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD y C  
10 solubles en agua aprobados y certificados, y mezclas de los mismos.

Ejemplos particulares de agentes saborizantes que pueden usarse incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y combinaciones sintéticas de  
15 compuestos que producen una sensación placentera de sabor.

Para una forma sólida de dosificación, la solución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula de preferencia en una cápsula de gelatina. Tales  
20 soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se describen en las Patentes Norteamericanas Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Para una forma líquida de dosificación, la solución, como, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad  
25 suficiente de un portador líquido farmacéuticamente

:

aceptable, por ejemplo agua, para medirse fácilmente para su administración.

De manera alternativa, las formulaciones orales líquidas o semi-sólidas pueden prepararse al disolver o  
5 dispersar el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo carbonato de propileno) y otros portadores semejantes, y encapsular estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina dura o suave. Otras  
10 formulaciones útiles incluyen aquellas establecidas en las Patentes Norteamericanas Nos. Re 28,819 y 4,358,603.

#### **Inyectables, Soluciones y Emulsiones**

La presente invención también se dirige a  
15 composiciones diseñadas para administrar los inhibidores de cinasas de la presente invención por administración parenteral, generalmente caracterizada por una inyección, ya sea en forma subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables pueden prepararse en cualquier forma  
20 convencional, por ejemplo, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en  
25 conjunción con los inyectables de acuerdo con la presente

invención incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables también pueden comprender opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas  
5 tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes para tampón de pH, estabilizantes, intensificadores de solubilidad y otros agentes semejantes, tales como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La implantación de un  
10 sistema de liberación lenta o liberación continua, de tal manera que se mantenga un nivel constante de dosificación (véase, por ejemplo, la Patente Norteamericana No. 3,710,795) también se contempla en la presente. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales  
15 composiciones parenterales es altamente dependiente de la naturaleza específica de las mismas, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las formulaciones incluye administraciones intravenosa, subcutánea e  
20 intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles secos estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en la presente, listos para combinarse con un solvente justo antes de su uso,  
25 incluyendo tabletas hipodérmicas, suspensiones estériles



listas para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes de su uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser ya sea acuosas o no acuosas.

5                    Cuando se administran en forma intravenosa, los ejemplos de portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, solución salina fisiológica o solución salina tamponada de fosfatos (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa,  
10 polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse opcionalmente en preparaciones parenterales incluyen, pero no se limitan a, vehículos  
15 acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y de dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

20                    Los ejemplos de vehículos acuosos que pueden usarse opcionalmente incluyen Solución de Cloruro de Sodio, Solución de Ringer, Solución de Dextrosa Isotónica, Solución de Agua Estéril, Solución de Dextrosa y Ringer con Lactato.

25                    Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos

que pueden usarse opcionalmente incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de ajonjolí y aceite de cacahuate.

Pueden agregarse agentes antimicrobianos a las preparaciones parenterales en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas, particularmente cuando las preparaciones se empaquen en recipientes de dosis múltiples y se diseñen de esta manera para almacenarse y en alícuotas múltiples para removerse. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que pueden usarse incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres del ácido metilo y propil-p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.

Los ejemplos de agentes isotónicos que pueden usarse incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los ejemplos de tampones que pueden usarse incluyen fosfato y citrato. Los ejemplos de antioxidantes que pueden usarse incluyen bisulfato de sodio. Los ejemplos de anestésicos locales que pueden usarse incluyen clorhidrato de procaína. Los ejemplos de agentes de suspensión y dispersión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen Polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente secuestrante o quelante de iones de metal incluye EDTA.

...

Los portadores farmacéuticos también pueden incluir opcionalmente alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajuste de pH.

La concentración de un inhibidor de cinasas en la formulación parenteral puede ajustarse de modo que una inyección administre una cantidad farmacéuticamente efectiva, suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. La concentración exacta de un inhibidor de cinasas y/o dosificación que debe usarse dependerá, en última instancia, de la edad, peso y condición del paciente o animal, como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitaria pueden empacarse en una ampolleta, un frasco o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deben ser estériles, como se conoce y practica en la técnica.

Los inyectables pueden diseñarse para administración local y sistémica. Típicamente, una dosificación terapéuticamente efectiva se formula para que contenga una concentración de por lo menos aproximadamente 0.1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más, de preferencia más de 1% p/p del inhibidor de cinasas para el o los tejidos tratados. El inhibidor de cinasas puede

administrarse al momento, o puede dividirse en una serie de dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento serán una función de la ubicación, de dónde se administra la composición en forma parenteral, el portador y otras variables que pueden determinarse empíricamente usando protocolos conocidos de prueba o por la extrapolación a partir de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Debe observarse que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto particular, puede necesitarse que los regímenes específicos de dosificación se ajusten con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por consiguiente, los intervalos de concentración establecidos en la presente pretenden ser ejemplares y no pretenden limitar el alcance o práctica de las formulaciones reclamadas.

El inhibidor de cinasas 'opcionalmente puede suspenderse en micronizado u otra forma adecuada, o puede derivarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluyendo el modo pretendido de administración, y la solubilidad del

compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas del estado de enfermedad y puede determinarse empíricamente.

5

#### **Polvos Liofilizados**

Los inhibidores de cinasas de la presente invención también pueden prepararse como polvos liofilizados, los cuales pueden reconstituirse para su  
10 administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados también pueden formularse como sólidos o geles.

El polvo liofilizado estéril puede prepararse al disolver el compuesto en una solución tampón de fosfato de  
15 sodio que contiene dextrosa u otro excipiente adecuado. La filtración estéril subsecuente de la solución, seguida por liofilización bajo condiciones estándar, conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, proporciona la formulación deseada. Brevemente, el polvo liofilizado puede  
20 prepararse opcionalmente al disolver dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, aproximadamente 1-20%, de preferencia aproximadamente 5 a 15%, en un tampón adecuado, tales como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro  
25 tampón semejante conocido por aquellos con experiencia en

la técnica, típicamente, a pH aproximadamente neutro. Entonces, se agrega un inhibidor de cinasas a la mezcla resultante, de preferencia por arriba de la temperatura ambiente, de más preferencia a aproximadamente 30-35°C, y  
5 se agita hasta que se disuelve. La mezcla resultante se diluye al agregar más tampón a una concentración deseada. La mezcla resultante se filtra para esterilizarse o se trata para remover partículas y para garantizar la esterilidad, y se reparte en frascos para su liofilización.  
10 Cada frasco puede contener una dosificación única o dosificaciones múltiples del inhibidor de cinasas.

#### **Administración Tópica**

Los inhibidores de cinasas de la presente  
15 invención también pueden administrarse como mezclas tópicas. Las mezclas tópicas pueden usarse para administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones,  
20 soluciones, elíxires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, aspersiones, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualesquier otras formulaciones adecuadas para administración tópica.

Los inhibidores de cinasas pueden formularse como  
25 aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación

(véanse, Patentes Norteamericanas Nos. 4,044,126, 4,414,209, y 4,364,923, las cuales describen aerosoles para el suministro de un esteroide útil para tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas 5 formulaciones, para su administración al tracto respiratorio, pueden estar en forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solas o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la 10 formulación tendrán típicamente diámetros de menos de 50 micras, de preferencia menos de 10 micras.

Los inhibidores de cinasas también pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tal como 15 en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones, y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para el suministro transdérmico y también para administración a los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. También 20 pueden administrarse soluciones nasales del inhibidor de cinasas, solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

## 25 Formulaciones Para Otras Rutas de Administraciones

Dependiendo del estado de enfermedad que se está tratando, también pueden usarse otras rutas de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéutica para administración rectal son supositorios, cápsulas y tabletas rectales para un efecto sistémico. Los supositorios rectales se usan en la presente, significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que se derriten o suavizan a la temperatura corporal, liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen mantequilla de cacao (aceite de cacao), glicerina-gelatina, carbowax, (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse combinaciones de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse ya sea por el método comprimido o por moldeado. El peso típico de un supositorio rectal es aproximadamente de 2 a 3 gm. Las tabletas y cápsulas para administración rectal pueden elaborarse usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que para las



formulaciones para administración oral.

### Ejemplos de Formulaciones

Los siguientes son ejemplos particulares de  
 5 formulaciones orales, intravenosas y de tableta que pueden  
 usarse opcionalmente con los compuestos de la presente  
 invención. Se advierte que estas formulaciones pueden  
 variarse dependiendo del compuesto particular que se está  
 usando y la indicación para la cual se tiene la intención  
 10 de usar la formulación.

#### FORMULACIÓN ORAL

|    |                                    |                  |
|----|------------------------------------|------------------|
|    | Compuesto de la Presente Invención | 10-100 mg        |
|    | Monohidrato de Ácido Cítrico       | 105 mg           |
| 15 | Saborizante de Hidróxido de Sodio  | 18 mg            |
|    | Agua                               | c.s. para 100 mL |

#### FORMULACIÓN INTRAVENOSA

|    |                                    |                             |
|----|------------------------------------|-----------------------------|
|    | Compuesto de la Presente Invención | 0.1-10 mg                   |
| 20 | Monohidrato de Dextrosa            | c.s. para hacerse isotónica |
|    | Monohidrato de Ácido Cítrico       | 1.05 mg                     |
|    | Hidróxido de Sodio                 | 0.18 mg                     |
|    | Agua para Inyección                | c.s. para 1.0 mL            |

## FORMULACIÓN DE TABLETA

|   |                                    |     |
|---|------------------------------------|-----|
|   | Compuesto de la Presente Invención | 1%  |
|   | Celulosa Microcristalina           | 73% |
|   | Ácido Estearico                    | 25% |
| 5 | Silice Coloidal                    | 1%. |

**Equipos que Comprenden Inhibidores de Cinasas**

La invención también se dirige a equipos y otros artículos de fabricación para tratar enfermedades asociadas con cinasas. Se advierte que las enfermedades pretenden cubrir todos los padecimientos para los cuales las cinasas poseen una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del padecimiento.

En una modalidad, se proporciona un equipo que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de cinasas de la presente invención, en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado de enfermedad para el cual debe administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones en cuanto a cómo administrar la composición. El equipo también puede comprender materiales de empaque. El material de empaque puede comprender un recipiente para alojar la composición. El equipo también puede comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringas.

para la administración de la composición. El equipo puede comprender la composición en formas de dosis únicas o múltiples.

En otra modalidad, se proporciona un artículo de  
5 fabricación que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de cinasas de la presente invención, en combinación con materiales de empaque. El material de empaque puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente  
10 una etiqueta que indica el estado de enfermedad para el cual debe administrarse la composición, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones en cuanto a cómo administrar la composición. El equipo también puede comprender opcionalmente  
15 componentes adicionales, tales como jeringas, para la administración de la composición. El equipo puede comprender la composición en formas de dosis únicas o múltiples.

Se advierte que el material de empaque usado en  
20 los equipos y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención, puede formar una pluralidad de recipientes divididos, tal como una botella dividida o un paquete de papel aluminio dividido. El recipiente puede estar en cualquier conformación o forma convencional, como  
25 se conoce en la técnica, el cual se elabora de un material

farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o jarra de vidrio o plástico, una bolsa que puede volver a sellarse (por ejemplo, para contener un "relleno" de tabletas para su colocación en un recipiente diferente), o un blíster con dosis individuales para irse sacando del paquete de acuerdo con un programa terapéutico. El recipiente que se emplea dependerá de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo, una caja de cartón convencional generalmente no podría usarse para contener una suspensión líquida. Es factible que más de un recipiente pueda usarse en conjunto en un paquete sencillo para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, las tabletas pueden contenerse en una botella que a su vez se contiene dentro de una caja. Típicamente, el equipo incluye indicaciones para la administración de los componentes separados. La forma del equipo es particularmente favorable cuando los componentes separados se administran de preferencia en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por el médico que receta.

Un ejemplo particular de un equipo de acuerdo con la presente invención es uno llamado blíster. Los blísteres

se conocen bien en la industria de los empaques y se están usando ampliamente para el empaque de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (tabletas, cápsulas y similares). Los blísteres generalmente consisten de una lámina de material relativamente rígido, cubierta con una hoja de un material de plástico de preferencia transparente. Durante el proceso de empaque se forman rebajos en la hoja de plástico. Los rebajos tienen el tamaño y conformación de las tabletas o cápsulas individuales que se empacarán, o pueden tener el tamaño y conformación para acomodar múltiples tabletas y/o cápsulas que se empacarán. Después, las tabletas o cápsulas se colocan por consiguiente en los rebajos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que es opuesta, desde la dirección en la cual se formaron los rebajos. Como resultado, las tabletas o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, según se desee, en los rebajos entre la hoja de plástico y la lámina. De preferencia, la resistencia de la lámina es de tal manera que las tabletas o cápsulas pueden removerse del blíster al aplicar presión manualmente sobre los rebajos, por lo cual se forma una abertura en la lámina en el lugar del rebajo. La tableta o cápsula entonces puede removerse mediante la abertura.

Otra modalidad específica de un equipo es un

distribuidor diseñado para distribuir las dosis diarias, una a la vez, en el orden de su uso pretendido. De preferencia, el distribuidor se equipa con un asistente de memoria, para que se facilite además el cumplimiento con el  
5 régimen. Un ejemplo de tal asistente de memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han distribuido. Otro ejemplo de tal asistente de memoria es una memoria de micro-chip energizada por baterías, acoplada con una lectura de cristal líquido, o  
10 señal de recordatorio audible la cual, por ejemplo, lee la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda una cuando debe tomarse la siguiente dosis.

#### **EJEMPLOS:**

##### **15 1. Preparación de Inhibidores de Cinasas**

Pueden desarrollarse diversos métodos para sintetizar los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos representativos para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los Ejemplos. Se  
20 advierte, sin embargo, que los compuestos de la presente invención también pueden sintetizarse por otras rutas sintéticas que otros pueden idear.

Se reconocerá fácilmente que ciertos compuestos, de acuerdo con la presente invención, tienen átomos con  
25 enlazamientos a otros átomos que confieren una

estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de compuestos, de acuerdo con la presente invención, puede resultar en la creación de mezclas de diferentes  
5 estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la relación de un compuesto pretende abarcar todos los diferentes estereoisómeros posibles.

Diversos métodos se conocen en la técnica para  
10 separar mezclas de estereoisómeros diferentes. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos. Los diastereómeros entonces pueden separarse con el fin de  
15 recuperar los enantiómeros ópticamente puros. También pueden usarse complejos disociables para resolver enantiómeros (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). En forma típica, los diastereómeros tienen propiedades físicas suficientemente distintas (por ejemplo,  
20 puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) que pueden separarse fácilmente al aprovechar estas disparidades. Por ejemplo, los diastereómeros típicamente pueden separarse por cromatografía o por técnicas de separación/resolución con  
25 base en las diferencias en solubilidad. Una descripción más

detallada de técnicas que pueden usarse para resolver los estereoisómeros de compuestos, a partir de su mezcla racémica, puede encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, 5 John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido 10 inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De manera alternativa, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto puede prepararse al hacer reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica 15 farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicas y orgánicas, adecuadas para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, se establecen en la sección de definiciones de esta Solicitud. De manera alternativa, las formas de sal de los compuestos 20 pueden prepararse usando sales de los materiales de inicio o intermediarios.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos pueden prepararse a partir de la forma correspondiente de sal de adición de base o sal de adición 25 de ácido. Por ejemplo, un compuesto en una forma de sal de



adición de ácido puede convertirse a la base libre correspondiente al tratarse con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto en una forma de sal de  
5 adición de base puede convertirse al ácido libre correspondiente al tratarse con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc).

Los N-óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse por métodos conocidos  
10 por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse N-óxidos al tratar una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido  
15 meta-cloroperoxibenzoico o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. De manera alternativa, los N-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del N-óxido de un material de  
20 inicio apropiado.

Los compuestos en una forma no oxidada pueden prepararse a partir de los N-óxidos de los compuestos al tratarse con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio,  
25 borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o

similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) a 0 a 80°C.

Los derivados de profármacos de los compuestos  
5 pueden prepararse por métodos conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden  
10 prepararse al hacer reaccionar un compuesto no derivado con un agente de carbamilación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbonocloridato, carbonato de para-nitrofenilo o similares).

Los derivados protegidos de los compuestos pueden  
15 elaborarse por métodos conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos de protección y su remoción puede encontrarse en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup>  
20 edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de manera conveniente, o formarse, en el transcurso del proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de los  
25 compuestos de la presente invención pueden prepararse de

manera conveniente por recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales, al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separar los diastereómeros y recuperar el enantiómero ópticamente puro. Mientras que la resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente al aprovechar estas disparidades. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía o, de preferencia, por técnicas de separación/resolución con base en las diferencias en solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no pueda resultar en racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos, a partir de su

mezcla racémica, puede encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Como se usan en la presente, los símbolos y convenciones usadas en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con aquellos usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. Las abreviaturas estándar de una letra o tres letras se usan generalmente para designar residuos de aminoácidos, los cuales se asume que están en la configuración L, a menos que se advierta de otra manera. A menos que se advierta de otra manera, todos los materiales de inicio se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación posterior. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y a lo largo de la especificación:

|    |                     |                                    |
|----|---------------------|------------------------------------|
|    | g (gramos);         | mg (miligramos);                   |
|    | L (litros);         | mL (mililitros);                   |
| 20 | μL (microlitros);   | psi (libras por pulgada cuadrada); |
|    | M (molar);          | mM (milimolar);                    |
|    | i.v. (intravenoso); | Hz (Hertz);                        |
|    | MHz (megahertz);    | mol (moles);                       |
| 25 | mmol (milimoles);   | RT (temperatura ambiente);         |

|    |                                    |                                         |
|----|------------------------------------|-----------------------------------------|
|    | min (minutos);                     | h (horas);                              |
|    | mp (punto de fusión);              | TLC (cromatografía en capa fina);       |
|    | Tr (tiempo de retención);          | RP (fase inversa);                      |
| 5  | MeOH (metanol);                    | i-PrOH (isopropanol);                   |
|    | TEA (triethylamina);               | TFA (ácido trifluoroacético);           |
|    | TEAA (anhidrido trifluoroacético); | THF (tetrahydrofurano);                 |
| 10 | DMSO (dimetilsulfóxido);           | EtOAc (acetato de etilo);               |
|    | DME (1,2-dimetoxietano);           | DCM (diclorometano);                    |
|    | DCE (dicloroetano);                | DMF (N,N-dimetilformamida);             |
|    | DMPU (N,N'-dimetil-propilenurea);  | CDI (1,1-carbonildiimidazol);           |
| 15 | IBCF (cloroformato de isobutilo);  | HOAc (ácido acético);                   |
|    | HOSu (N-hidroxisuccinimida);       | HOBT (1-hidroxibenzotriazol);           |
|    | Et <sub>2</sub> O (dietiléter);    | EDCI (clorhidrato de etilcarbodiimida); |
| 20 | BOC (ter-butiloxi-carbonilo);      | FMOC (9-fluorenilmetoxycarbonilo);      |
|    | DCC (diciclohexilcarbodiimida);    | CBZ (benciloxycarbonilo);               |
| 25 | Ac (acetilo);                      | atm (atmósfera);                        |

TMSE (2-(trimetilsilil)-  
 etilo); TMS (trimetilsililo);  
 TIPS (triisopropilsililo); TBS (t-butildimetilsililo);  
 DMAP (4-dimetilamino-  
 5 piridina); Me (metilo);  
 Ome (metoxi); Et (etilo);  
 Et (etilo); tBu (ter-butilo);  
 HPLC (cromatografía líquida a alta presión);  
 BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico);  
 10 TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio);  
 mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico.

Todas las referencias a éter o  $\text{Et}_2\text{O}$  son a dietiléter; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique de otra manera,  
 15 todas las temperaturas se expresan en  $^{\circ}\text{C}$  (grados Centígrados). Todas las reacciones se condujeron bajo una atmósfera inerte a RT a menos que se advierta de otra manera.

Los espectros  $^1\text{H}$  NMR se registraron en un Bruker  
 20 Avance 400. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento son en unidades de Hertz (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br  
 25 (amplio).

Los espectros de masas (MS) de baja resolución y datos de pureza de compuestos se adquirieron en un sistema de cuadrípolo único Waters ZQ LC/MS equipado con fuente de ionización por electroaspersión (ESI), detector de UV (220 y 254 nm) y detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD). La cromatografía en capa fina se realizó en placas de gel de sílice de 0.25 mm E. Merck (60F-254), visualizada con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5%, solución de Ninhidrina o p-anisaldehído. La cromatografía instantánea en columna se realizó en gel de sílice (malla 230-400, Merck).

Los materiales de inicio y reactivos usados para preparar estos compuestos ya sea se encuentran disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o pueden prepararse por métodos bien conocidos para una persona con experiencia ordinaria en la técnica, siguiendo procedimientos descritos en referencias estándar tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, vols. 1-5 y supls., Elsevier Science Publishers, 1989; *Organic Reactions*, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March J.: *Advanced Organic Chemistry*, 4a ed., John Wiley and Sons, New York, NY; y Larock: *Comprehensive*

*Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989.

La descripción completa de todos los documentos citados a lo largo de esta solicitud se incorporan en la presente para referencia.

5

## 2. Esquemas Sintéticos Para inhibidores de Cinasas De La Presente Invención

Los inhibidores de cinasas de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con el  
10 esquema de reacción mostrado en lo siguiente. Otros esquemas de reacción pueden idearse fácilmente por aquellos experimentados en la técnica. También debe apreciarse que una diversidad de diferentes solventes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden variarse para  
15 optimizar los rendimientos de las reacciones.

En las reacciones descritas a continuación puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, donde estos se desean en el producto final, para evitar su  
20 participación no deseada en las reacciones. Los grupos de protección convencionales pueden usarse conforme a la práctica estándar, para ejemplos véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

25

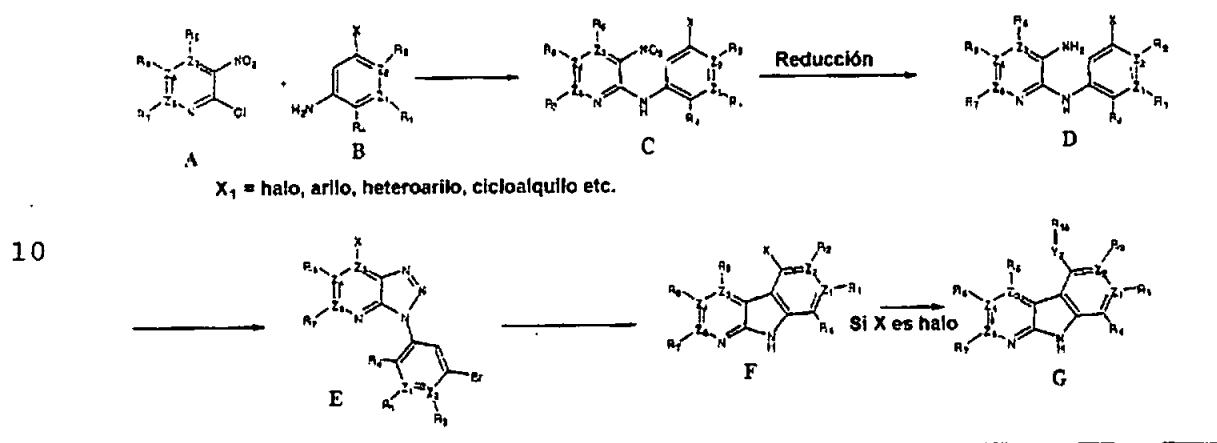


## Métodos Experimentales

Rutas sintéticas generales para producir compuestos de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-5.

5

### Esquema 1:



Refiriéndose al Esquema 1, el Compuesto A y el

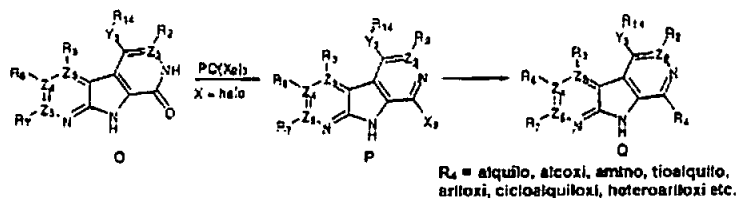
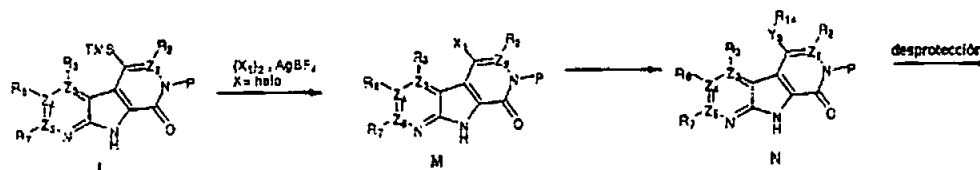
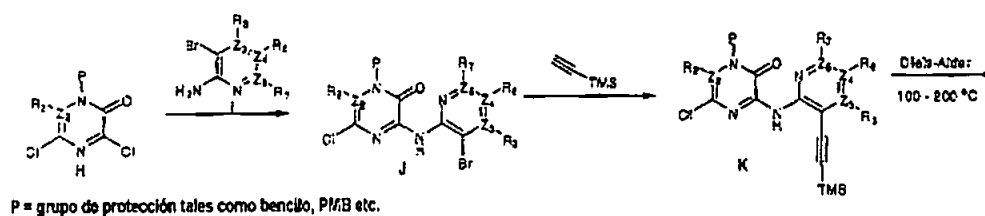
15 Compuesto B se mezclan y se tratan bajo una variedad de condiciones para formar el Compuesto C. Por ejemplo, la mezcla del Compuesto A y el Compuesto B pueden tratarse con microondas, ya sea puro o en un solvente apropiado, a temperaturas en un intervalo de 80°C hasta 200°C. El grupo

20 nitro en el Compuesto C se reduce con, por ejemplo, reducciones de hidrogenación catalítica o metal (por ejemplo, con  $\text{SnCl}_2$ ) para formar el Compuesto D. El Compuesto D es convertido al Compuesto E utilizando  $\text{NaNO}_2$  bajo condiciones adecuadas (por ejemplo, en  $\text{AcOH}$ ). El

25 Compuesto E es tratado con un ácido (por ejemplo, ácido

o-fosfórico) o bajo vacío instantáneo de 150°C a 350°C para obtener el Compuesto F. Si X en el Compuesto F es halo, el Compuesto F puede convertirse además al Compuesto G ya sea tratándose con alcohol, amina, tiol o por acoplamiento del tipo Suzuki.

**Esquema 2:**

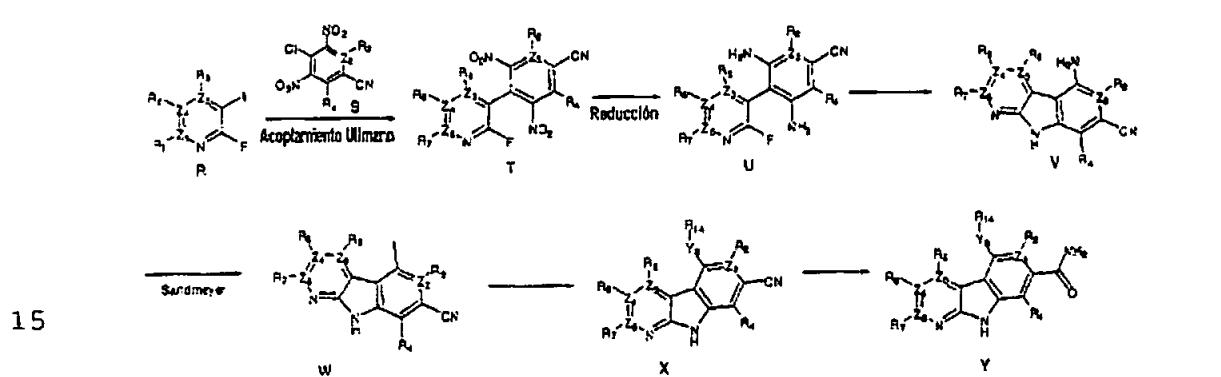


Refiriéndose al Esquema 2, el Compuesto H se hace reaccionar con el Compuesto I para dar el Compuesto J. El  
20 Compuesto J se hace reaccionar con etiniltrimetilsilano bajo condiciones adecuadas (por ejemplo, Pd mediado en la presencia o ausencia de una base) para proporcionar el Compuesto K. El Compuesto K se transforma en el Compuesto L bajo condiciones de reacción Diels-Alder (por ejemplo,  
25 calentando a una temperatura entre 100°C y 200°C). El grupo

TMS en el Compuesto L se convierte a un grupo halo para producir el Compuesto M. El Compuesto M además se convierte al Compuesto N ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol, o por acoplamiento tipo Suzuki. La desprotección del

5 Compuesto N proporciona el Compuesto O. El Compuesto O es tratado con  $\text{POX}_3$  para obtener el Compuesto P. El Compuesto P además se convierte al Compuesto Q ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol, o por acoplamiento tipo Suzuki.

10 **Esquema 3:**



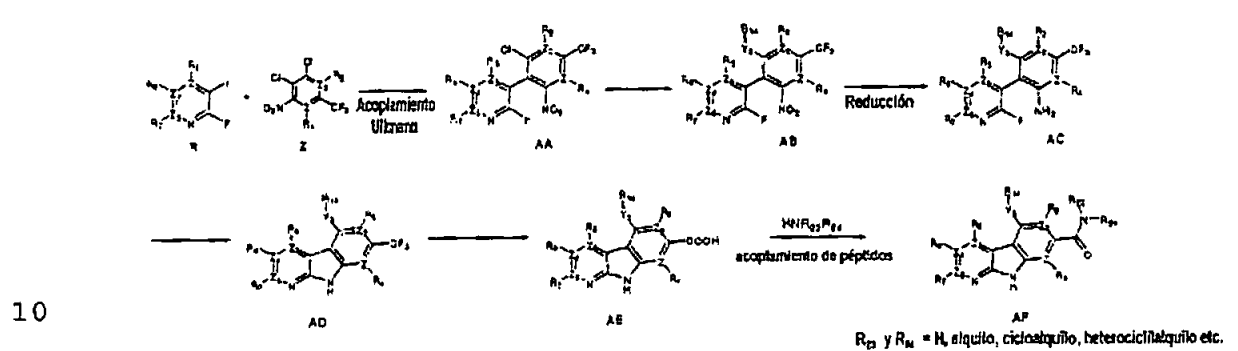
Refiriéndose al Esquema 3, el acoplamiento Ullmann del Compuesto R con el Compuesto S proporciona el Compuesto T. El grupo nitro en el Compuesto T se reduce

20 (por ejemplo, por reducciones de hidrogenación catalítica o metal tal como con Fe) para formar el Compuesto U. El Compuesto U se cicliza para formar el Compuesto V. El Compuesto V se somete a condiciones de reacción Sandmeyer para proporcionar el Compuesto W. El Compuesto W además se

25 convierte al Compuesto X ya sea al tratar con alcohol,

amina o tiol, o por acoplamiento tipo Suzuki. El Compuesto X es tratado con una base (por ejemplo, KOH) para obtener el Compuesto Y.

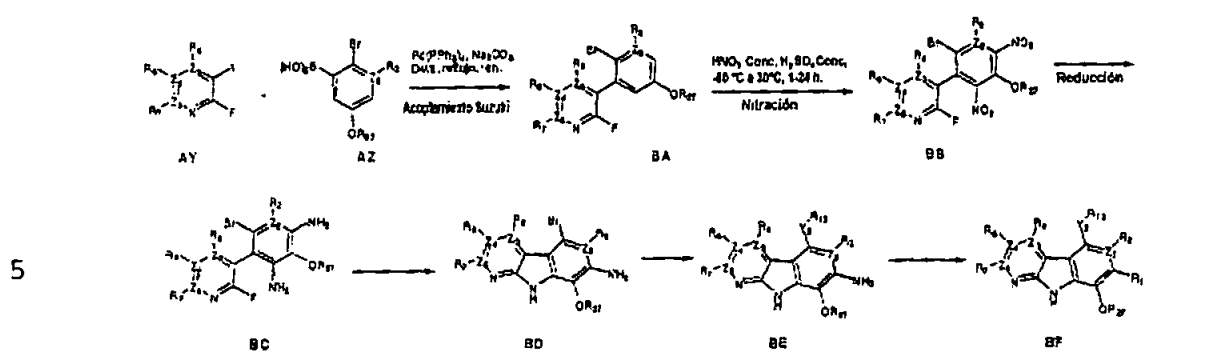
#### 5 Esquema 4:



Refiriéndose al Esquema 4, el acoplamiento Ullmann del Compuesto R con el Compuesto Z proporciona el Compuesto AA. El Compuesto AA además se convierte al Compuesto AB ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol, o por acoplamiento tipo Suzuki. El grupo nitro en el Compuesto AB se reduce (por ejemplo, por reducciones de hidrogenación catalítica o metal tal como con Fe) para formar el Compuesto AC. El Compuesto AC se cicliza para formar el Compuesto AD.

El Compuesto AD es tratado con ácido para proporcionar el Compuesto AE. El acoplamiento de péptidos del Compuesto AE con amina proporciona el Compuesto AF.

Esquema 5



Refiriéndose al Esquema 5, del acoplamiento tipo Suzuki del Compuesto AY con un ácido borónico (Compuesto AZ) bajo condiciones mediadas por Pd (por ejemplo, tetrakis

10 en la presencia de base tal como  $Na_2CO_3$ , en un solvente adecuado a temperaturas en un intervalo de 50°C a 200°C) proporciona el Compuesto BA. El Compuesto BA se somete a condiciones de nitración (por ejemplo,  $HNO_3/H_2SO_4$ ) para obtener el Compuesto BB. Los grupos nitros en el Compuesto

15 BB se reducen (por ejemplo, por reducciones de hidrogenación catalítica o metal tal como con Fe) para formar el Compuesto BC. El Compuesto BC se cicliza para formar el Compuesto BD. El Compuesto BD además se convierte al Compuesto BE ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol,

20 o por acoplamiento tipo Suzuki. El Compuesto BE puede convertirse a un halo por reacción Sandmeyer o convertirse a amidas por acoplamiento de péptidos con ácidos adecuados.

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden

25 seleccionarse de entre los diversos sustituyentes enseñados

de otra manera en la presente.

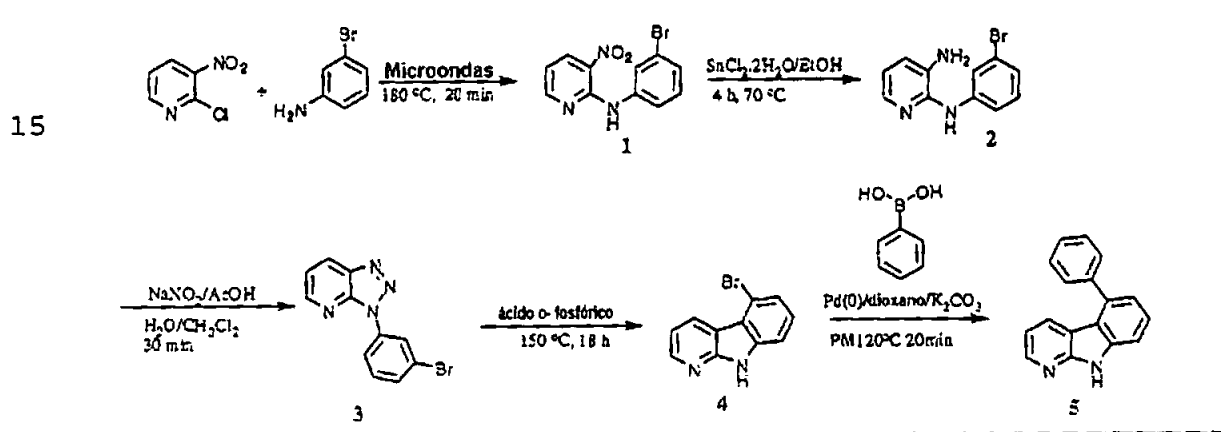
Descripciones de la síntesis de compuestos particulares de acuerdo a la presente invención basada en el esquema de reacción anterior son aquí establecidos.

5

### 3. Ejemplos de Inhibidores Cinasas

La presente invención además se ejemplifica, pero no se limita por, los siguientes ejemplos que describen las síntesis de compuestos particulares de acuerdo a la  
10 invención.

**Compuesto 1:** N-(3-bromofenil)-3-nitropiridin-2-amina

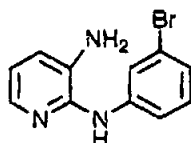


Se hizo reaccionar 2-cloro-3-nitropiridina (2.0g, 12.6 mmol, 1eq) con 5-Bromoanilina (4.12ml, 37.8mmol, 3eq) durante 20 minutos a 180°C en un reactor de microondas. El producto se aisló por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo  
25 (4.9g). [M+H] calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 293; encontrado

293.

**Compuesto 2: N2-(3-bromofenil)piridin-2,3-diamina**

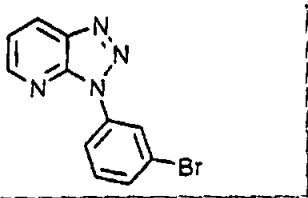
5



El Compuesto 1 (4.9g, 16.6mmol) se disolvió en etanol (20ml). Se agregó dihidrato de cloruro de estaño (II) (7.5 g, 33.3 mmol) y la solución se agitó a 70°C durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título. El producto se confirmó por LC-MS. La adición de trietilamina en exceso provocó que se formara un sólido. El sólido se filtró y la solución se evaporó para dejar un sólido blanquecino. El sólido cuando se recristalizó a partir de etanol para dejar el compuesto del título (3.8g, 86%). [M+H] calculado para  $C_{11}H_{10}BrN_3$ , 265; encontrado 265.

**Compuesto 3: 3-(3-bromofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina**

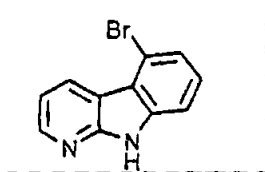
20



El Compuesto 2 (3.8g, 14.4 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido acético (4ml), agua (4ml) y cloruro de

metileno (4ml). La mezcla se enfrió a 0°C, luego se agregó lentamente nitrato de sodio (1.29g, 18.7mmol). Al finalizar la adición de nitrato de sodio, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. El producto deseado se confirmó por LC-MS. Se agregó cloruro de metileno (30ml) a la solución y la solución luego se lavó con agua (3x30ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó para proporcionar el compuesto del título (2.9g, 73%). [M+H] calculado para  $C_{11}H_7BrN_4$ , 274; encontrado, 274.

**Compuesto 4: 5-bromo-9H-pirido[2,3-b]indol**



15

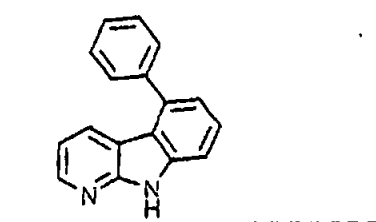
El Compuesto 3 (2.8g, 10.2mmol) se disolvió en ácido orto-fosfórico (40ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 18 horas, y el producto deseado se confirmó por LC-MS. La mezcla se enfrió a 0°C y el ácido se neutralizó con concentrado de NaOH. La extracción con cloruro de metileno ofreció una mezcla de los Compuestos 4 y 4', la cual luego se purificó por HPLC para proporcionar el Compuesto 4 (180 mg, 9%).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9.16 (d,  $J$  = 7.8 Hz 1H) 8.48 (s, 1H) 7.62 (d,  $J$  = 7.8 Hz 1H) 7.52 (d,  $J$  = 6.8 Hz 1H) 7.44 (m, 2 H). [M+H] calculado para  $C_{11}H_{12}N_2$ , 245;

25



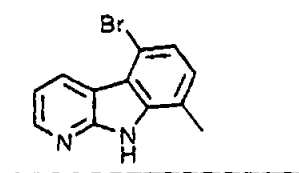
encontrado 245.

Compuesto 5: 5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indol



El Compuesto 4 (20mg, 0.081mmol) se mezcló con ácido fenilborónico (20 mg, 0.16 mmol) y catalizador Tetrakis Pd(0) (19 mg, 0.016 mmol) en una solución que  
 10 comprende dioxano (3 ml) y una solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 20 minutos. La purificación por HPLC ofreció el compuesto del título como un sólido marrón claro (4 mg, 22%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.39 (s, 1H) 8.10 (d, J =  
 15 7.84 Hz, 1H) 7.67 (m, 2H) 7.60 (m, 5H) 7.27 (m, 2H). [M+H] calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>, 245; encontrado 245.

Compuesto 6: 5-bromo-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol:

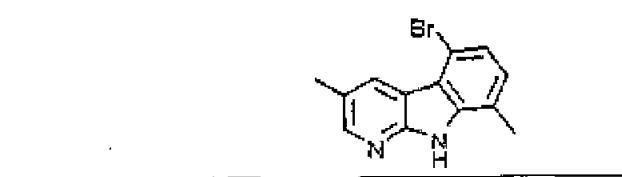


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Esquema 1  
 25 excepto que 5-bromo-2-metilanilina se utilizó como el

material de inicio.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.16 (d,  $J$  = 7.8 Hz 1H) 8.48 (s, 1H) 7.62 (d,  $J$  = 7.8 Hz 1H) 7.52 (d,  $J$  = 6.8 Hz 1H) 7.44 (m, 2H) 2.27 (s, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_2$ , 257; encontrado 257.

5

Compuesto 7: 5-bromo-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol:

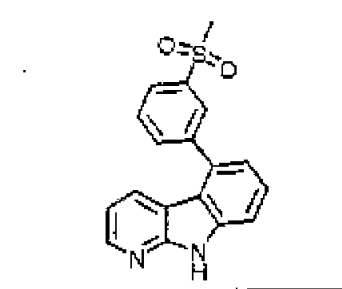


10

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Esquema 1.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.48 (s, 3H) 2.52 (s, 3H) 7.18 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 7.31 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 8.37 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1H) 8.65 (d,  $J$  = 1.77 Hz, 1H) 12.01 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$  275, 277; encontrado, 275.2, 277.2.

Compuesto 8: 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



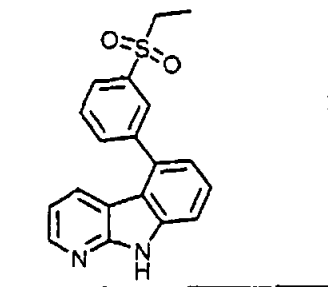
25

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido 3-metilsulfonilfenilborónico. Rendimiento = 27%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.40 (d,  $J$  = 0.076 Hz, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.08 (d,  $J$  = 8.56 Hz, 1H) 8.02 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) 7.87 (t, 1H) 7.68 (d,  $J$  = 6.04, 1H) 7.59 (m, 2H) 7.19 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H) 7.03 (m, 1H) 3.32 (s, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 323; encontrado, 323.

10

**Compuesto 9:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

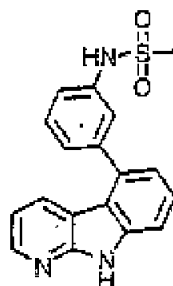
15



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido 3-etilsulfonilfenilborónico. Rendimiento = 48%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.09 (t, 2H) 8.02 (d,  $J$  = 7.84 Hz, 1H) 7.88 (t, 1H) 7.74 (m, 2H) 7.35 (m, 2H) 3.30 (s, 2H) 1.28 (m, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 337; encontrado 337.

Compuesto 10: N-(3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etansulfonamida

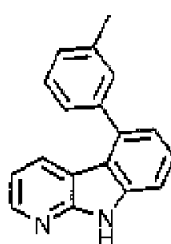
5



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido 3-(metansulfonilamino)fenilborónico. Rendimiento = 63%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8.42 (s, 1H) 8.28 (d, J = 7.6 Hz 1H) 7.70 (d, J = 4.04 Hz 2H) 7.57 (t, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.41 (m, 1H) 7.32 (d, J = 7.32 Hz 1H) 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 7.31 (t, 1H) 2.93 (s, 3H). [M+H] calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 338; encontrado 338.

20

Compuesto 11: 5-m-tolil-9H-pirido[2,3-b]indol



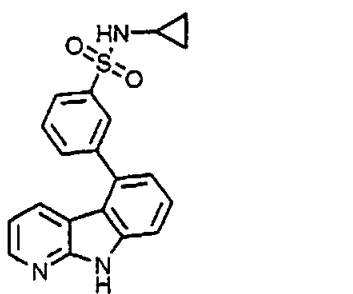
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido m-tolilborónico.

Rendimiento = 18%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H) 8.01 (d,  $J$  = 7.84 Hz 1H) 7.62 (d,  $J$  = 4.8 Hz 2H) 7.45 (t, 1H) 7.39 (m, 3H) 7.21 (t, 1H) 7.16 (m, 1H) 3.30 (m, 3H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$  259; encontrado 259.

5

**Compuesto 12:** N-ciclopropil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida

10

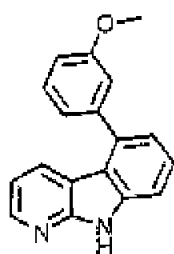


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando 3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenilborónico. Rendimiento = 19%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.38 1H) 8.12 (s, 1H) 8.06 (d,  $J$  = 7.84 Hz 1H) 7.97 (d,  $J$  = 8.6 Hz 1H) 7.90 (m, 1H) 7.81 (t, 1H) 7.68 (m, 2H) 7.28 (d,  $J$  = 6.32 Hz 1H) 7.18 (t, 1H) 2.26 (m, 1H) 1.28 (s, 2H) 0.53 (m, 2H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  364; encontrado 364.

20

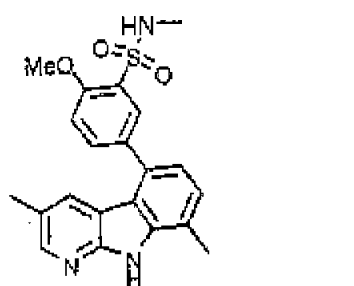
**Compuesto 13:** 5-(3-metoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

25



5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7 utilizando ácido 3-metoxifenilborónico. Rendimiento = 42%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J$  = 7.08 Hz, 1H) 7.60 (m, 2H) 7.48 (t, 1H) 7.22 (m, 1H) 7.17 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 2H) 7.12 (m, 1H) 7.10 (d,  $J$  = 9.08 Hz, 1H) 3.85 (s, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  275; encontrado, 275.

15 **Compuesto 14:** 5-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-2-metoxi-N-metilbencensulfonamida

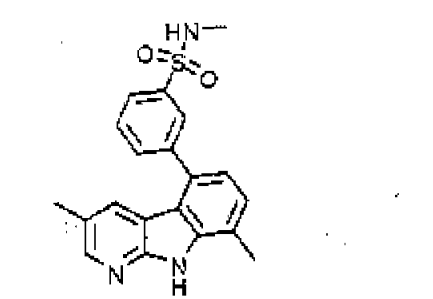


20 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.27 (s, 3H) 2.53 (d,  $J$  = 5.05 Hz, 3H) 2.59 (s, 3H) 4.01 (s, 3H) 7.00 (d,  $J$  = 7.33 Hz, 1H) 7.18 (q,  $J$  = 5.05 Hz, 1H) 7.32 (d,  $J$  = 7.58 Hz, 1H) 7.43 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 1H) 7.58 (d,  $J$  =

1.52 Hz, 1H) 7.82 (dd,  $J = 8.34$ , 2.27 Hz, 1H) 7.92 (d,  $J = 2.27$  Hz, 1H) 8.27 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 11.91 (s, 1H). [M+H] calculado para  $C_{21}H_{21}N_3O_3S$  396; encontrado, 396.3.

5                      **Compuesto 15:**      3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencensulfonamida

10

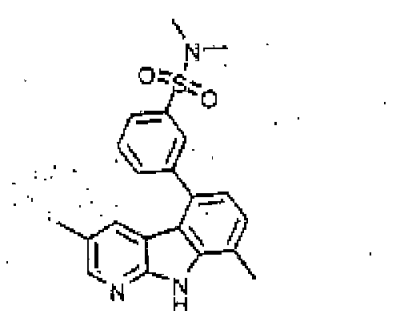


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.26 (s, 3H) 2.48 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 7.06 (d,  $J = 7.33$  Hz, 1H) 7.36 (d,  $J = 6.82$  Hz, 1H) 7.51 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 7.60 (q,  $J = 5.05$  Hz, 1H) 7.82 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 7.86 - 7.93 (m, 2H) 8.00 (t,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.27 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 11.96 (s, 1H). [M+H] calculado para  $C_{20}H_{10}N_3O_2S$  366; encontrado, 366.3.

20

**Compuesto 16:**      3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida

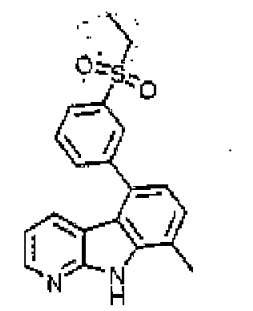
25



5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.27 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 2.70 (s, 6H) 7.08 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 7.38 (d,  $J = 7.33$  Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.86 - 7.96 (m, 4H) 10 8.31 (br. s., 1H) 12.11 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  380; encontrado, 380.3.

Compuesto 17: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

15



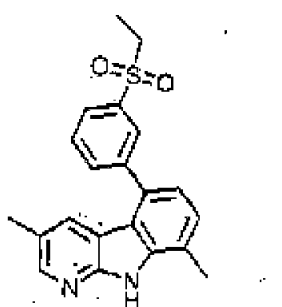
20 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7. Rendimiento = 51%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.08 (d,  $J = 8.08$  Hz 1H) 7.99 (t, 2H) 7.86 (t, 1H) 7.52 (d,  $J = 8.08$  Hz 1H) 7.23 (m, 2H) 25 2.70 (s; 3H) 1.28 (m, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$



351; encontrado, 351.

**Ejemplo 18:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol

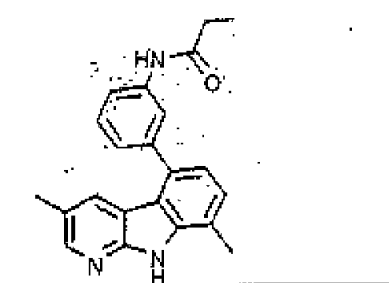
5



10 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H) 8.17 (t,  $J = 3.83$  Hz, 1H) 8.07 (d,  $J = 7.83$  Hz 1H) 7.98 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.86 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.51 (d,  $J = 8.59$  Hz, 1H) 7.23 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 2.68 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 1.28 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , encontrado, 364.

**Compuesto 19:** N-(3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)propionamida

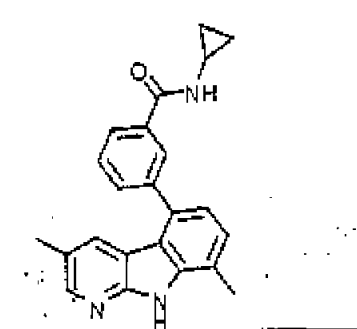
25



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.20 (t,  $J$  = 7.58 Hz, 3H) 1.93 (s, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.68 (s, 3H) 7.21 (d,  $J$  = 7.58 Hz, 1H) 7.31 (dt,  $J$  = 7.07, 1.64 Hz, 1H) 7.50 (d,  $J$  = 8.84 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.54 (dd,  $J$  = 3.41, 1.64 Hz, 2H) 7.97 (t,  $J$  = 1.64 Hz, 1H) 8.29 (br. s, 1H) [M+H] calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ , 344; encontrado, 344.

10                      **Compuesto 20:** N-ciclopropil-3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida

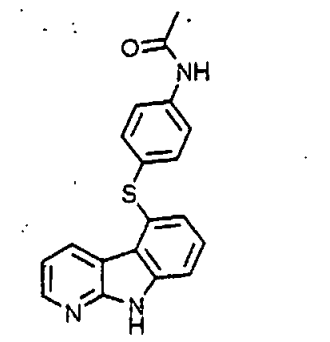
15



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 7.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0.65 (dd,  $J$  = 3.79, 2.02 Hz, 2H) 0.82 (dd,  $J$  = 7.20, 2.15 Hz, 2H) 1.93 (s, 1H) 2.37 (s, 3H) 2.68 (s, 3H) 2.88 (td,  $J$  = 7.20, 4.04 Hz, 1H) 7.22 (d,  $J$  = 7.58 Hz, 1H) 7.50 (dd,  $J$  = 7.58, 0.76 Hz, 1H) 7.53 - 7.59 (m, 1H) 7.66 (t,  $J$  = 7.71 Hz, 1H) 7.77 (dt,  $J$  = 7.64, 1.48 Hz, 1H) 7.91 (d,  $J$  = 0.76 Hz, 1H) 7.95 (dt,  $J$  = 7.64, 0.98 Hz, 1H) 8.05 (t,  $J$  = 1.77 Hz, 1H) 8.24

(br. s., 1H) [M+H] calculado para  $C_{23}H_{21}N_3O$ , 355; encontrado, 355.

**Compuesto 21:** N-(4-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-iltio)fenil)acetamida



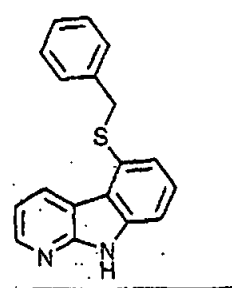
10

El compuesto del título se sintetizó mezclando el Compuesto 4 (25mg, 0.10mmol, bencentiol (21μl, 0.20mmol), carbonato de cesio (33mg, 0.10mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferrocen]dicloropaladio(II) (7mg, 0.01mmol) en DMF y se calentó a 170°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. El producto se purificó por HPLC (Rendimiento = 42%).  $^1\text{NMR}$  (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.97 (d,  $J$  = 7.84 Hz 1H) 8.41 (d,  $J$  = 5.56 Hz 1H) 7.55 (m, 3H) 7.50 (t, 1H) 7.40 (q, 1H) 7.36 (d,  $J$  = 8.84 Hz 2H) 7.12 (d,  $J$  = 7.36 Hz 1H) 2.11 (s, 3H). [M+H] calculado para  $C_{19}H_{15}N_3OS$  334; encontrado, 334.

20

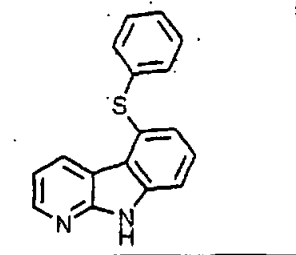
**Compuesto 22:** 5-(benciltio)-9H-pirido[2,3-b]indol

25



5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 21. Rendimiento = 39%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.10 (d,  $J$  = 7.84 Hz 1H) 8.01 (d,  $J$  = 8.56 Hz 2H) 7.87 (t, 1H) 7.71 (t, 2H) 7.32 (d,  $J$  = 8.36 Hz 1H) 7.24 (q, 1H) 1.28 (t, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$  291; encontrado, 291.

**Compuesto 23: 5-(feniltio)-9H-pirido[2,3-b]indol**

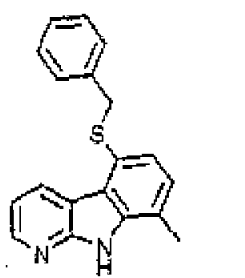


15 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 21. Rendimiento = 18%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J$  = 7.84 Hz 1H) 8.33 (s, 1H) 7.56 (d,  $J$  = 8.32 Hz 1H) 7.45 (t, 1H) 7.25 (m, 3H) 7.21 (d,  $J$  = 7.93 Hz 2H) 7.14 (q, 1H) 1.30 (t, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$  277; encontrado, 277.

25

Compuesto 24: 5-(benciltio)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

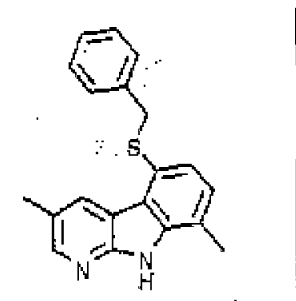
5



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 21. Rendimiento = 14%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CH}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.88 (d,  $J = 7.84$  Hz 1H) 8.34 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.19 (m, 6H) 7.11 (d,  $J = 7.56$  Hz 1H) 6.89 (s, 1H) 2.28 (s, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$  305; encontrado, 305.

Compuesto 25: 5-(benciltio)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol

15



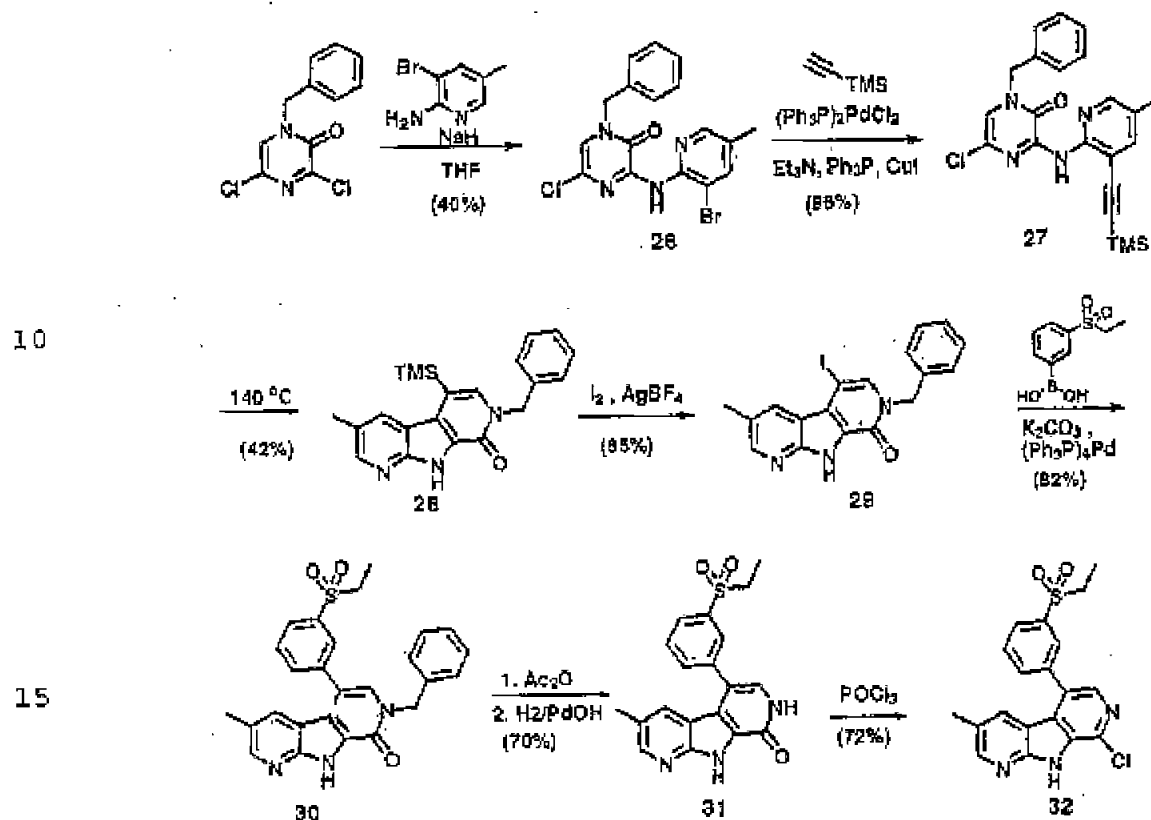
20

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 21.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 2.54 (s, 4H) 2.59 (s, 3H) 4.27 (s, 2H) 7.18 (dd,  $J = 7.45, 1.39$  Hz, 1H) 7.16 - 7.19 (m, 1H) 7.21 (dd,  $J = 6.19, 1.39$  Hz, 2H) 7.25 (d,  $J = 9.09$  Hz, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.22 (br.

25

s., 1H) 8.91 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H).  $[M+H]$  calculado para  $C_{20}H_{19}N_2S$ , 319; encontrado, 319.

Compuesto 26: 1-Bencil-3-(3-bromo-5-metil-  
5 piridin-2-ilamino)-5-cloro-1H-pirazin-2-ona

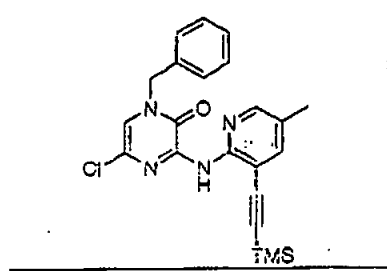


Se agregó 2-Amino-3-bromo-5-metil-piridina (1.0 g, 5.35 mmol) a una solución de hidruro de sodio (60%, 321 mg, 8.0 mmol) en THF seco (20 mL) a t. a. bajo nitrógeno. Después de 30 minutos, se agregó 1-bencil-3,5-dicloro-2(1H)-pirazinona (véase Vekemans, et. al., *J. Heterocyclic Chem.*, 20, (1983), 919-923) (1.36 g, 5.35 mmol), y la reacción se agitó a  $72^\circ C$  durante 4 h. La solución se concentró in vacuo y el residuo se disolvió en

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se  
 secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron. La purificación por  
 cromatografía de gel de sílice (2:1:1 hexanos/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
 dio 860 mg (40%) del compuesto del título como un sólido  
 5 amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.51 (s, 1H),  
 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29-7.39 (m,  
 5H), 5.07 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calculado  
 para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrClN<sub>4</sub>O, 405, 407; encontrado 405, 407.

10                      **Compuesto 27:**    1-Bencil-5-cloro-3-(5-metil-3-  
 trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazin-2-ona

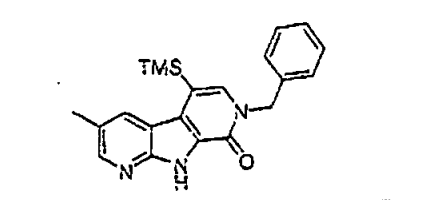
15



15                      El    Compuesto    26    (2.0    g,    4.9    mmol),  
 trifenilfosfina            (52            mg,            0.2            mmol),  
 diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (173 mg, 0.25 mmol),  
 trietilamina (1.03 mL, 7.4 mmol), y TMS-acetileno (1.05 mL,  
 20 7.4 mmol) se combinaron en THF (20 mL) a t. a., bajo  
 nitrógeno. Después de agitar 10 minutos, se agregó yodura  
 de cobre (40 mg), y la reacción se agitó durante 8 h. La  
 reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó  
 (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró in vacuo. La purificación por  
 25 cromatografía de gel de sílice (2:1:2 hexanos/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

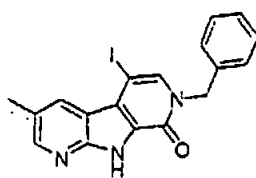
dio 2.0 g (96%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{21}H_{23}ClN_4OSi$ , 423, 425; encontrado 423, 425.

5                    **Compuesto 28:** 7-Bencil-3-metil-5-trimetilsilanil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b; 4',3'-d]pirrol-8-ona



10                    El Compuesto 27 (3.5 g, 8.29 mmol) se disolvió en bromobenceno (150 mL). La solución se calentó a 140°C bajo  $N_2$  y se monitoreo por LC cada hora. La reacción se completó después de 7 horas. La solución se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (3% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) para dar  
15 2.5 g (83%) del producto deseado como un sólido marrón claro.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.22 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 6H), 5.40 (s, 2H), 2.57 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{21}H_{23}N_3OSi$ , 362; encontrado 362.

20                    **Compuesto 29:** 7-Bencil-5-yodo-3-metil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b; 4',3'-d]pirrol-8-ona

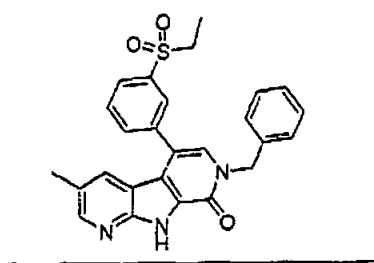


25                    El Compuesto 28 (2.5 g, 6.93 mmol) se disolvió en



etanol seco (200 mL) y se agitó bajo nitrógeno a 0°C. Se agregó tetrafluoroborato de plata (1.45 g, 7.45 mmol), y la solución se agitó durante 10 minutos. Se agregó yodo (1.85 g, 7.3 mmol), y la reacción se agitó 1 h a medida que  
 5 empezó a formarse un precipitado. Después la evaporación del solvente, el sólido se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, el cual provocó que se formara un precipitado insoluble. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar 2.5 g (87%) del producto  
 10 deseado. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 2.46 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>O, 416; encontrado 416.

15 **Compuesto 30:** 7-Bencil-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona



20

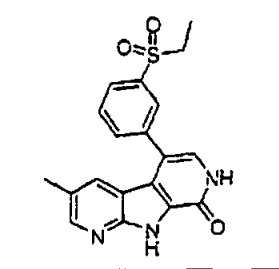
Compuesto 29 (2.82 g, 6.79 mmol), ácido 3-etansulfonilborónico (1.59 g, 7.46 mmol), y solución de carbonato de potasio saturado (2 mL) se combinaron en dioxano (8 mL) en un matraz purgado con nitrógeno. Se  
 25 agregó Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.57 g,

1.36 mmol), y la reacción se agitó a 150°C en el microondas durante 20 minutos.

La solución se filtró, y el sólido se lavó con agua y luego CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar 1.7 g (55%) del compuesto del  
 5 título como un sólido blanquecino. (Una pequeña cantidad del producto permaneció en el capa orgánica.) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92-7.99 (m, 2H), 7.83 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 3.39 (q, 2H,  
 10 *J* = 7.2 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), MS (ES) [*m*+H] calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 458; encontrado 458.

**Compuesto 31:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-ona

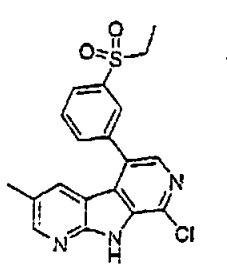
15



El Compuesto 30 (24 mg, 0.053 mmol) se agitó en  
 20 anhídrido acético (2 mL) a reflujo durante la noche. El solvente se removi6 *in vacuo*, y el residuo se sometió a hidrogenación con 20% de hidróxido de paladio sobre carbono (25 mg) en ácido acético (5 mL) bajo un balón de hidrógeno a 36°C durante 4 h. La reacción se filtró a través de  
 25 Celite y se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC

preparativa dio 4.6 mg (24%) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_4/\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.41 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.92 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.80 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.67 (s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.25 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.35 (s, 3H), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 368; encontrado 368.

**Compuesto 32:** 8-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-a]pirrol



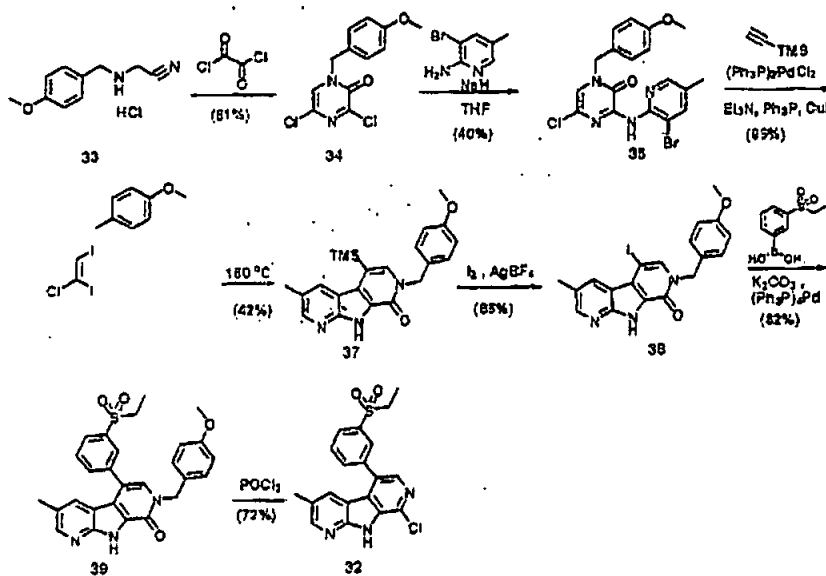
El Compuesto 31 (50 mg, 0.136 mmol) se agitó en  $\text{POCl}_3$  (2 mL) con dimetilanilina (0.1 mL) a  $108^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno durante 16 h. La solución se concentró y se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se agregó hielo y una solución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada, y se extrajeron orgánicos (2X) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía de gel de sílice (3%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dio 36 mg (69%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_4/\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 8.01 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.89 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.84 (s,

1H), 7.76 (s, 1H), 3.28 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.38 (s, 3H), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{19}H_{16}ClN_3O_2S$ , 386, 388; encontrado 386, 388.

Alternativamente, el Compuesto 32 se sintetizó del Compuesto 33 como sigue.

**Compuesto 33:** 2-(4-metoxibencilamino)acetonitril-HCl.

10

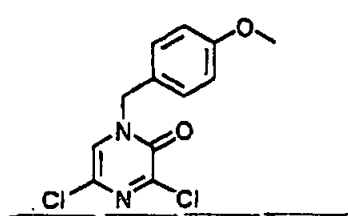


15

En un matraz de fondo redondo apropiado, se suspendió primero 4-Metoxibencilamina (50.57 g, 368.66 mmol) en THF anhidro (800 mL), se trató con trietilamina (39.05 g, 385.89 mmol) y se enfrió en un baño con hielo/agua. Se agregó por último bromoacetonitrilo (41.33 g, 344.54 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, bajo  $N_2$ . Después de 3 h, la reacción se concentró in vacuo, se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se transfirió en un embudo separador de

1 L que contiene 400 mL de agua. Después de separar las dos capas, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x100 mL) adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 300 mL), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar un sólido blanco turbio. La cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos (2/3) ofreció aceite claro (46.4 g = 76% de rendimiento, confirmado por  $^1\text{H}$ -NMR y LCMS analítica). Después de suspender el aceite claro en dietiléter, 1.4 equiv de HCl 4N/dioxano (92.1 mL, 368.63 mmol) se agregó y la mezcla se concentró *in vacuo* ofreciendo un sólido blanco que se continuó como estaba sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.94 (t,  $J$  = 6.06 Hz, 1H) 3.54 (d,  $J$  = 7.07 Hz, 2H) 3.67 (d,  $J$  = 5.56 Hz, 2H) 3.73 (s, 3H) 6.88 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 2H) 7.23 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 2. H). ESI-MS:  $m/z$  177.3 ( $M + H$ ) $^+$ .

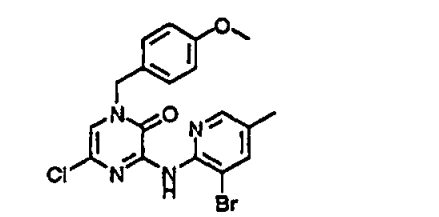
Compuesto 34: 3,5-dicloro-1-(4-metoxibencil)pirazin-2(1H)-ona.



Al matraz de fondo redondo de 1 L que contiene 2-(4-metoxibencilamino)acetonitril-HCl (55.6 g, 261.43 mmol),

bajo  $N_2$ , se agregó clorobenceno (414 mL) seguido por cloruro de oxalilo (99.54 g, 784.27 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó trietilamina-HCl (179.9 g, 1307.13 mmol) y la mezcla se  
 5 dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, y el producto sin purificar se recogió con DCM (700 mL) y se transfirió en un embudo separador de 2 L. La capa orgánica luego se lavó con agua (2 x 600 mL) y salmuera (2 x 500 mL). Después de secar  
 10 con  $MgSO_4$ , la capa orgánica se filtró y se concentró en un aceite café claro. La cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/DCM (3/97) ofreció un sólido cristalino amarillo claro (63.1 g, 84.6% de rendimiento). El producto deseado se verificó por  $^1H$ -NMR y LCMS analítica y se  
 15 continuó como estaba.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 3.73 (s, 3H) 5.02 (s, 2H) 6.92 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H) 7.36 (d,  $J = 8.59$  Hz, 2H) 8.24 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  307.2 ( $M + Na$ ) $^+$ .

**Compuesto 35:** 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-cloro-1-(4-metoxibencil)pirazin-2-(1H)-ona.



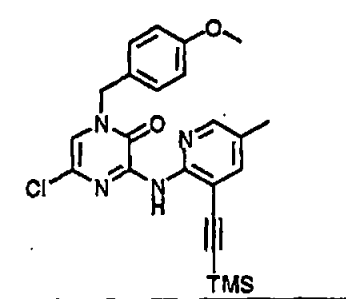
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de  
 25 2 L, secado en horno, se cargó con NaH (60% de dispersión

en aceite, 11.9 g, 298.11 mmol), se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (500 mL) y se enfrió en un baño con hielo. A la mezcla enfriada, se agregó la solución de 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina (39.4 g, 210.433 mmol, 5 150 mL de THF anhidro). El baño con hielo se removió y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 1 h. A través de un embudo de adición, la solución de 3,5-dicloro-1-(4-metoxibencil)pirazin-2(1H)-ona (50.0 g, 175.36 mmol, 150 mL tetrahidrofurano anhidro) se 10 agregó en una forma rápida por goteo, unido a un condensador de reflujo y agitado en un baño de aceite caliente a 72°C (reacción exotérmica ocurrió con el calentamiento). Después de 3 h, el matraz se removió del baño de aceite, se enfrió a temperatura ambiente, se 15 extinguió con isopropanol (15 mL) y BHT (0.075g), y se concentró *in vacuo* hasta un producto sin purificar oscuro. La cromatografía en un tapón de gel de sílice con acetato de etilo/DCM (3/97) ofreció el producto deseado como un sólido marrón claro. Las fracciones de la mezcla se 20 combinaron, se concentraron y el producto deseado se purificó por recristalización en acetato de etilo/dietiléter y se aisló por filtración al vacío. Los dos sólidos juntos se combinaron (43g, 56% de rendimiento) y se verificaron por <sup>1</sup>H-NMR y LCMS analítica. <sup>1</sup>H NMR (400 25 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.30 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 5.00 (s, 2H)

6.93 (d,  $J = 8.84$  Hz, 2H) 7.39 (s, 2H) 7.42 (s, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 9.50 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  437.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

5                    **Compuesto 36:** 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-(5-metil-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-ilamino)pirazin-2(1H)-ona.

10

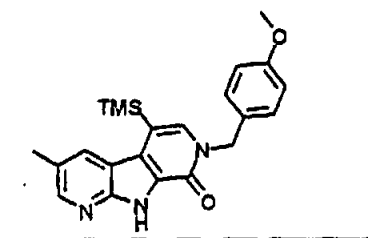


En un matraz de fondo redondo de 1 L se combinaron 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-cloro-1-(4-metoxibencil)pirazin-2(1H)-ona (51.90 g, 119.12 mmol),  
 15    trifenilfosfina (1.56 g, 5.96 mmol),  $(Ph_3P)PdCl_2$  (4.18 g, 5.96 mmol) y se suspendieron en THF anhidro (450 mL). Se agregaron a continuación trietilamina (18.08 g, 178.68 mmol) y trimetilsililacetileno (35.10 g, 357.36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, bajo  $N_2$  durante 10  
 20    minutos. Se agregaron a continuación yoduro de cobre (catalítico) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se monitoreo por LCMS analítica en intervalos de una hora y se agregó CuI hasta que se completó la reacción. La reacción completa se concentró *in vacuo*, se  
 25    recogió con acetato de etilo (700 mL) y salmuera (300 mL) y



se extrajeron por filtración los sólidos no disueltos antes de someterse a la extracción. La capa orgánica se lavó con salmuera adicional (4 x 300 mL), se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró *in vacuo*. La cromatografía en tapón  
 5 de gel de sílice con acetato de etilo/hexanos (1/9), dos intentos, ofreció el producto deseado (43.36g, 81% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.11 (s, 9 H) 2.26 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.91 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 2H) 7.38 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 2H) 7.45 (s, 1H) 7.74 (d,  $J$  =  
 10 2.27 Hz, 1H) 8.25 (d,  $J$  = 2.27 Hz, 1H) 9.51 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  453.3 ( $M + H$ ) $^+$ .

**Compuesto 37:** 7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-trimetilsilil-7,9-dihidro-8H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-  
 15 b]piridin-8-ona.

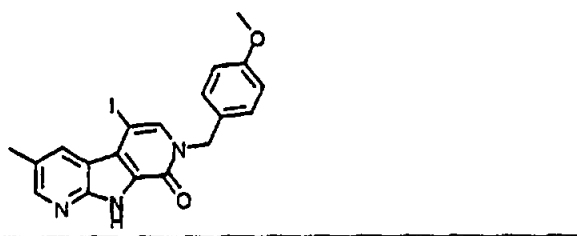


20 En un matraz de fondo redondo de 2 L, se recupera 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-(5-metil-3-((trimetilsilil)-etinil)-piridin-2-ilamino)pirazin-2(1H)-ona (35.2 g, 77.85 mmol) con tolueno anhidro (880 mL), unido a un condensador de reflujo y se transfirió a un baño de aceite que se  
 25 calentó a 130°C. La reacción se agitó en el baño de aceite

durante 94 h y se concentró en vacío para dar un sólido  
café. El producto sin purificar se suspendió en acetato de  
etilo (200 mL) y se calentó a ebullición moderada. El  
producto (polvo amarillo pálido, 27.4 g, 89% de  
5 rendimiento) se recolectó por filtración, se lavó con  
acetato de etilo adicional, dietiléter y se secó bajo alto  
vacío.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO-d}$ )  $\delta$  ppm 0.43 (s, 9H)  
2.56 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 5.30 (s, 2H) 6.89 (d,  $J = 8.59$   
Hz, 2H) 7.11 (s, 1H) 7.35 (d,  $J = 8.84$  Hz, 2H) 8.22 (s, 1H)  
10 8.52 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H). ESI-MS:  $m/z$  392.4  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

**Compuesto 38:** 5-yodo-7-(4-metoxibencil)-3-metil-  
7,9-dihidro-8H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-8-  
ona.

15

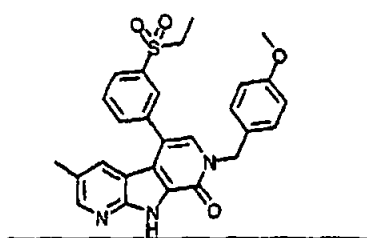


En un matraz de fondo redondo de 2 L, se  
20 suspendió 7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-trimetilsilil-7,9-  
dihidro-8H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-8-ona  
(18.6 g, 47.505 mmol) en etanol (1 L) y DCM (150 mL), luego  
se enfrió en un baño con hielo. A la mezcla enfriada se  
agregó tetrafluoroborato de plata ( $\text{AgBF}_4$ , 10.17g, 52.255  
25 mmol) y después de 15 minutos de agitación, se agregó

yoduro (18.08 g, 71.257 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante una hora seguida por cinco horas a temperatura ambiente. El producto sólido amarillo sin purificar se recolectó por filtración, se suspendió en 10% en peso Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (700 mL) y se agitó durante 1 h. El sólido se recolectó por filtración y otra vez se lavó con 10% en peso de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. El producto (sólido amarillo claro) se recolectó por filtración, se lavó con agua y dietiléter y se secó bajo alto vacío. El material se siguió ocupando sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.59 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 5.26 (s, 2H) 6.90 (d, *J* = 8.84 Hz, 2H) 7.34 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H) 7.44 (s, 1H) 8.51 (s, 1H) 8.92 (s, 1H). ESI-MS: *m/z* 446.2 (M + H)<sup>+</sup>.

15                    **Compuesto 39:** 5-[3-(etilsulfonil)fenil]-7-(4-metoxibencil)-3-metil-7,9-dihidro-8H-pirido [4',3':4,5]pirrolo [2,3-*b*]piridin-8-ona.

20

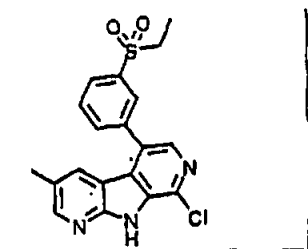


Se colocó en un recipiente de reacción de microondas apropiado, 5-yodo-7-(4-metoxibencil)-3-metil-7,9-dihidro-8H-pirido [4',3':4,5]pirrolo [2,3-*b*]piridin-8-ona (8.0 g, 17.967 mmol), ácido 3-

25

(etilsulfonil)fenilborónico (4.62 g, 21.562 mmol), y Tetrakis(trifenilfosfina)Pd(0) (6.23 g, 5.390 mmol). Los sólidos luego se suspendieron en una solución de dioxano/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturada (40.0 mL, 4/1) y la mezcla se calentó en un CEM de microondas a gran escala durante 20 minutos a 150°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (400 mL), luego se extrajeron por filtración los sólidos no disueltos. La capa orgánica se lavó con salmuera (300 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *in vacuo* ofreciendo un sólido naranja. El producto sólido sin purificar se lavó con un acetato de etilo caliente/solución de hexanos (400 mL, 1/1) seguido por un etanol caliente/solución de DCM (400 mL, 4/1). El producto se aisló por filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío ofreciendo un sólido blanquecino. (6.83 g, 78%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.36 (t, *J* = 7.45 Hz, 3H) 2.44 (s, 3H) 3.20 (q, *J* = 7.33 Hz, 2H) 3.80 (s, 3H) 5.37 (s, 2H) 6.90 (d, *J* = 8.59 Hz, 2H) 7.16 (s, 1H) 7.37 (d, *J* = 8.59 Hz, 3H) 7.75 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H) 7.78 - 7.87 (m, 2H) 8.03 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.43 (s, 1H). ESI-MS: *m/z* 488.3 (M + H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 32:** 8-cloro-5-[3-(etilsulfonil)fenil]-3-metil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-*b*]piridina,

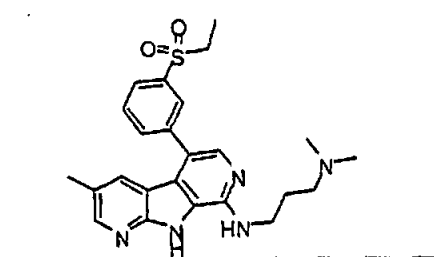


5 Un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con una entrada de N<sub>2</sub> y un condensador de reflujo se cargó con 5-[3-(etilsulfonyl)fenil]-7-(4-metoxibencil)-3-metil-7,9-dihidro-8H-pirido [4',3':4,5]pirrolo [2,3-b]piridin-8-ona (19.3 g, 39.584 mmol), cloruro de tetrametilamonio (4.77 g, 10 43.542 mmol), y POCl<sub>3</sub> (249.5 g, 1626.905 mmol) a temperatura ambiente, se transfirió a un baño de aceite y se calentó a 100°C. La reacción se monitoreo por HPLC, y se determinó completarse después de 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Un matraz de 3 L de 3 15 cuellos separados se ajustó con un termómetro frío, y dos embudos de adición. A este matraz se agregó una solución de 33% en peso de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso (1500 mL), se enfrió en un baño de hielo seco/acetona, seguido por la adición por goteo de la suspensión de cloruro de arilo. La temperatura interna 20 se conservó entre 5 a 20°C y el pH se monitoreo cuidadosamente y se mantuvo a 11.5 durante la extinción utilizando una adición lenta de KOH de 10M cuando es necesario. La suspensión se dejó agitar durante 10 minutos, a 5°C después de que la adición se completó, y a 25 temperatura ambiente durante 2 h. El producto sin purificar

se extrajo de la capa acuosa con DCM (5 x 500 mL), se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró *in vacuo* en un volumen total de aproximadamente 500 mL. La solución se dejó asentar a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con DCM adicional y se secó, ofreciendo un sólido gris claro (9.79 g) el cual se confirmó por LCMS analítica y  $^1\text{H}$ -NMR como la base libre. El licor madre de DCM se concentró y se recupera con una mezcla de metanol/DCM (300 mL, 15/85). A la solución verde claro se agregó lentamente 30 mL de HCl 4N en dioxano y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se agregó lentamente 1200 mL, de MTBE y la suspensión resultante se filtró. La cromatografía en tapón de gel de sílice con metanol/DCM (3/97) ofreció un sólido amarillo. El sólido se lavó con metanol templado (30 mL) y el producto resultante se recolectó por filtración y se lavó con dietiléter adicional, ofreciendo un adicional de 1.7 g del producto como una base libre. (9.79 + 1.7 = 11.49 g, 75% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 3.44 (q,  $J$  = 7.33 Hz, 2H) 7.70 (d,  $J$  = 1.26 Hz, 1H) 7.93 (t,  $J$  = 7.71 Hz, 1H) 8.04 - 8.15 (m, 2H) 8.21 (d,  $J$  = 10.61 Hz, 2H) 8.53 (d,  $J$  = 1.52 Hz, 1H) 12.78 (br. s., 1H). ESI-MS:  $m/z$  386.3 ( $M + H$ ) $^+$ .

**Compuesto 40:** *N'*-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pin-ol-8-il]-*N,N*-dimetil-propan-1,3-diamina

5

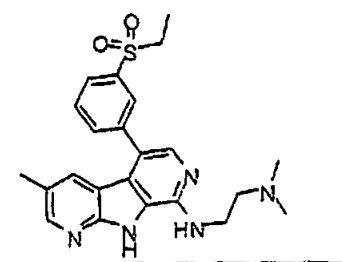


El Compuesto 32 (16 mg, 0.041 mmol) se calentó  
 10 con 3-dimetilamino-1-propilamina (1 mL) a 206°C en el  
 microondas durante 30 minutos. La purificación por HPLC  
 preparativa dio 10.2 (55%) del compuesto del título como un  
 sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 8.65  
 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.98  
 15 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.91 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.67 (s,  
 1H), 7.66 (s, 1H), 3.80 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 3.28-3.43 (m,  
 4H), 2.96 (s, 6H), 2.29-2.38 (m, 5H), 1.28 (t, 3H, *J* = 7.2  
 Hz). MS (ES) [*m*+*H*] calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 452;  
 encontrado 452.

20

**Compuesto 41:** *N'*-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-c]pirrol-8-il]-*N,N*-dimetil-etan-1,2-diamina

25

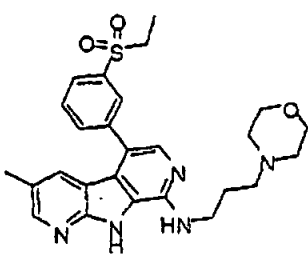


5 El compuesto del título se preparó en 77% de  
rendimiento utilizando *N,N*-dimetiletilendiamina en el  
procedimiento detallado para la preparación del compuesto  
40.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ 8.53 (br s, 1H), 8.15  
10 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.97 (d, 1H, *J* = 7.6  
Hz), 7.88 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H),  
4.11 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz), 3.66 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz), 3.32  
(q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.06 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.29 (t,  
3H, *J* = 7.6 Hz). MS (ES) [*m*+*H*] calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S,  
15 438; encontrado 438.

**Compuesto 42:** [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-  
9*H*-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-il)-(3-morfolin-4-il-  
propil)-amina

20

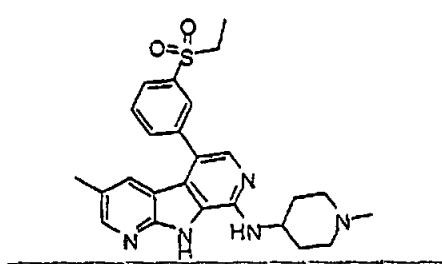


El compuesto del título se preparó en 81% de  
25 rendimiento utilizando 1-(3-aminopropil)-morfolina en el



procedimiento detallado para la preparación del compuesto 40.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.99 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.90 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.82-4.03 (m, 4H), 3.81 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz), 3.20-3.55 (m, 8H), 2.32-2.40 (m, 5H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 494; encontrado 494.

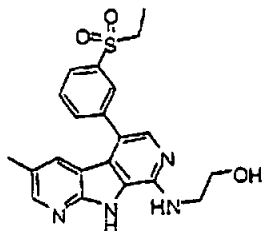
**Compuesto 43:** [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina



El compuesto del título se preparó en 31% de rendimiento utilizando 4-amino-1-metilpiperidina en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 40.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  8.53 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.01 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.90 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.20-3.38 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.46-2.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ , 464; encontrado 464.

**Compuesto 44:** 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ilamino]-etanol

5

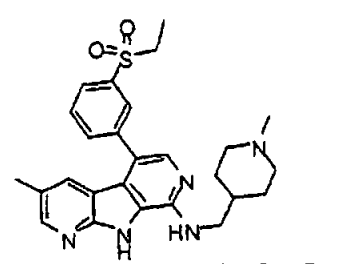


El compuesto del título se preparó en 88% de rendimiento utilizando etanolamina en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 40.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.00 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.90 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.99 (t, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 3.82 (t, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 3.33 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.35 (s, 3H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 411; encontrado 411.

15

**Compuesto 45:** [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amina

20

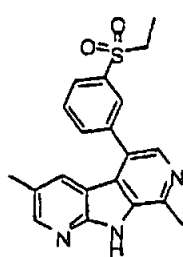


El compuesto del título se preparó en 55% de rendimiento utilizando 4-aminometil-1-metil-piperidina en el procedimiento detallado para la preparación del

25

compuesto 40.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.94 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.60-3.70 (m, 4H), 3.33 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.03-3.12 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21-2.30 (m, 3H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ , 478; encontrado 478.

**Compuesto 46:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3,8-dimetil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



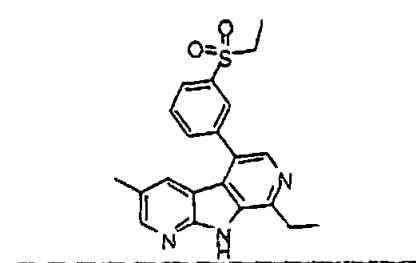
Se agregó trimetilaluminio (2.0 M, 70  $\mu\text{L}$ , 0.14 mmol) a una solución del compuesto 32 (9.0 mg, 0.023 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (13.3 mg, 0.012 mmol) en dioxano (1 mL) bajo nitrógeno en un tubo sellado. La reacción se calentó a  $120^\circ\text{C}$  en el microondas durante 20 minutos y luego se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio 8.2 mg (96%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.11 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.97 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.81 (s, 1H), 3.34 (q,

2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.14 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{20}H_{19}N_3O_2S$ , 366; encontrado 366.

5

**Compuesto 47:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-etil-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

10



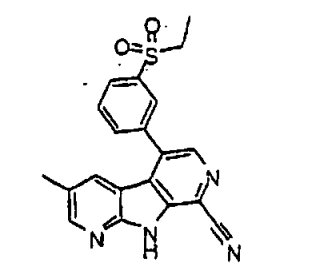
15

El compuesto del título se preparó en 68% de rendimiento utilizando trietilaluminio en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 46.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $MeOD-d_4$ ):  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.12 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.98 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.80 (s, 1H), 3.51 (q, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 3.33 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.39 (s, 3H), 1.57 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{21}H_{21}N_3O_2S$ , 380; encontrado 380.

20

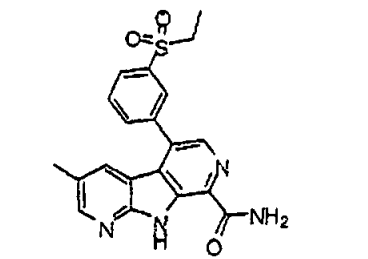
**Compuesto 48:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-carbonitrilo

25



5                    Se agregó cloruro de zinc (5.0 mg, 0.037 mmol) a una solución del compuesto 32 (12.0 mg, 0.031 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 0.009 mmol) en DMF (1 mL) bajo nitrógeno en un tubo sellado. La reacción se calentó a 160°C en el microondas durante 30 minutos y  
 10 luego se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio 10 mg (86%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 8.76 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.91 (t, 1H, J = 7.6  
 15 Hz), 7.81 (s, 1H), 3.29 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 377; encontrado 377.

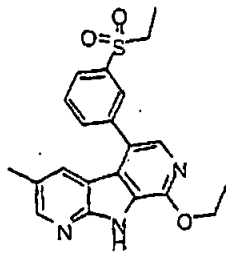
**Compuesto 49:** amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-  
 20 fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-carboxílico



25

El Compuesto 48 (10 mg, 0.027 mmol) se agitó en THF (1 mL). Se agregó una solución de KOH (25 mg, 0.44 mmol) en 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.5 mL), y la reacción se agitó durante 3 h a t.a. La purificación por HPLC preparativa dio 8.2 mg (77%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 8.49 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.92 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.85 (s, 1H), 3.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.39 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.6 Hz). MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 395; encontrado 395.

**Compuesto 50:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-etoxi-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d] pirrol

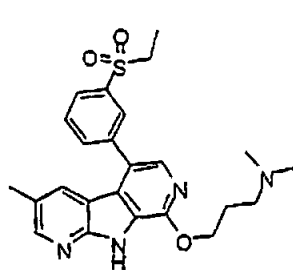


El Compuesto 32 (4 mg, 0.01 mmol) se calentó en una solución de etóxido de sodio en etanol (21 % en peso, 0.5 mL) a 200°C en el microondas durante 30 minutos. La purificación por HPLC preparativa dio 3.2 mg (78%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 8.47 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.81-7.89 (m, 3H), 4.63 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.26 (q, 2H, J = 7.2

Hz), 2.38 (s, 3H), 1.56 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ , 396; encontrado 396.

5                    **Compuesto 51:**    {3-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propil}-dimetil-amina

10



Se agregó 3-dimetilamino-1-propanol (100 mL, 0.84 mmol) a una solución de hidruro de sodio (60%, 34 mg, 0.84 mmol) en dioxano seco (1 mL) bajo nitrógeno. Después de agitar durante 20 minutos, se agregó el compuesto 32 (30 mg, 0.11 mmol), y la reacción se agitó a 180°C en el microondas durante 1 h. La solución se concentró hasta purificarse por HPLC preparativa para dar 30 mg (69%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.90 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.75 (t, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.34 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.01 (s, 6H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{24}H_{28}N_4O_3S$ , 453;

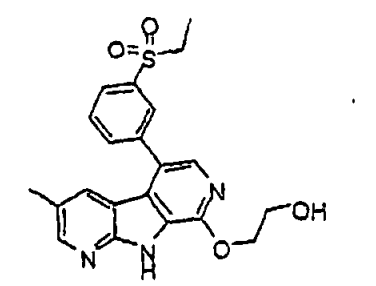
20

25

encontrado 453.

**Compuesto 52:** 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d] pirrol-8-iloxi]-etanol

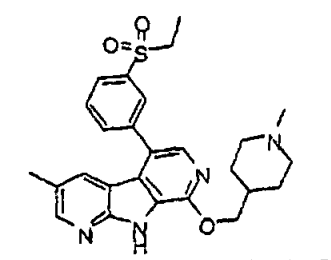
5



El compuesto del título se preparó en 18% de  
 10 rendimiento utilizando etilenglicol en el procedimiento  
 detallado para la preparación del compuesto 51.  $^1\text{H}$  NMR (400  
 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  8.47 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-8.09  
 (m, 2H), 7.97 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.94 (s, 1H), 7.88 (t,  
 1H,  $J = 7.6$  Hz), 4.68 (t, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 4.05 (t, 2H,  $J =$   
 15 4.8 Hz), 3.31 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.41 (s, 3H), 1.29 (t,  
 3H,  $J = 7.6$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ,  
 412; encontrado 412.

**Compuesto 53:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-  
 20 d]pirrol

25

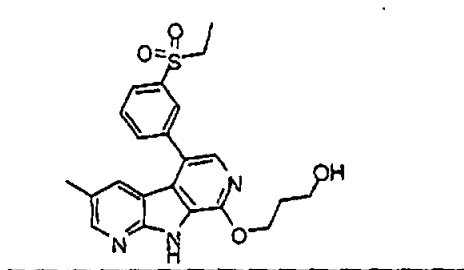




El compuesto del título se preparó en 78% de rendimiento utilizando 1-metil-piperidin-3-metanol en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 51.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  8.42 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.99 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.81-7.89 (m, 3H), 4.51 (d, 2H,  $J = 6.4$  Hz), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.32 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.02-3.13 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.32 (m, 3H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 479; encontrado 479.

**Compuesto 54:** 3-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-1-ol

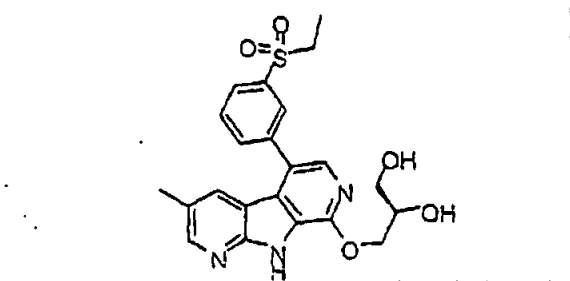
15



El compuesto del título se preparó en 30% de rendimiento utilizando 1,3-propandiol en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 51.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  8.52 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.96-8.03 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 4.75 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz), 3.88 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz), 3.34 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 2H), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado

para  $C_{22}H_{23}N_3O_4S$ , 426; encontrado 426.

**Compuesto 55:** (R)-2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloximetil]-propan-1,3-diol

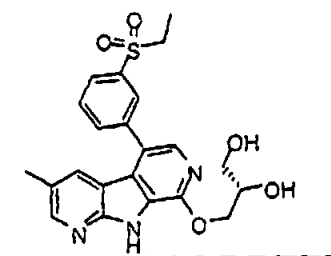


El compuesto del título se preparó en 68% de rendimiento utilizando (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 51, seguido por desprotección en TFA/H<sub>2</sub>O/THF (1:1:5) durante 3h. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 4.40-4.90 (m, 4H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.55 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{22}H_{23}N_3O_5S$ , 442; encontrado 442.

20

**Compuesto 56:** (S)-2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloximetil]-propan-1,3-diol

25

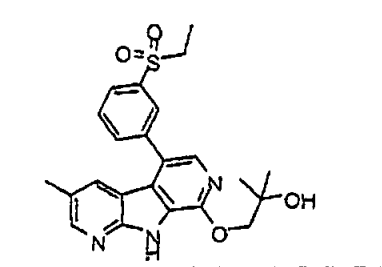


5 El compuesto del título se preparó en 65% de  
rendimiento utilizando (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-  
metanol en el procedimiento detallado para la preparación  
del compuesto 51, seguido por desprotección en TFA/H<sub>2</sub>O/THF  
(1:1:5) durante 3h. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.37 (s,  
10 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.80-  
7.88 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 4.40-4.90 (m, 4H), 3.91-3.99  
(m, 1H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.55 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.29  
(s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado  
para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, 442; encontrado 442.

15

**Compuesto 57:** 1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-  
metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-2-metil-  
propan-2-ol

20

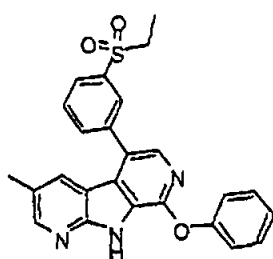


El compuesto del título se preparó en 16% de  
rendimiento utilizando 2-benciloxi-2-metil-1-propanol  
25 (véase Fleming, et. al., Can. J. Chem., 52, (1974),

888-892) en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 51, seguido por desprotección de bencilo por hidrogenación a 1 atm con 10% de Pd/C en MeOH durante 1 h.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98-8.05 (m, 2H), 7.82-7.89 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.40 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.31 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , 440; encontrado 440.

10                    **Compuesto 58:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-fenoxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

15



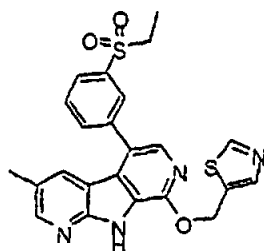
20

El compuesto del título se preparó en 30% de rendimiento utilizando fenol en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 51.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.40 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.92 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.77-7.85 (m, 3H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 3.21 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.38 (s, 3H), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 444; encontrado 444.

25

**Compuesto 59:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-(  
(tiazol-5-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4', 3'-d]pirrol

5

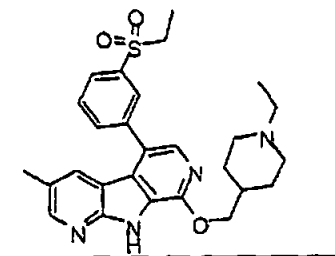


El compuesto del título se preparó en 20% de  
rendimiento utilizando tiazol-5-metanol en el procedimiento  
detallado para la preparación del compuesto 51. <sup>1</sup>H NMR (400  
10 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 8.98 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.19 (s,  
1H), 7.96-8.07 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.87 (m, 2H),  
5.91 (s, 2H), 3.26 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.32  
(t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  
C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, 465; encontrado 465.

15

**Compuesto 60:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-(1-etil-  
piperidin-4-ilmetoxi)-3-metil-9H-dipirido [2,3-b;4', 3'-  
d]pirrol

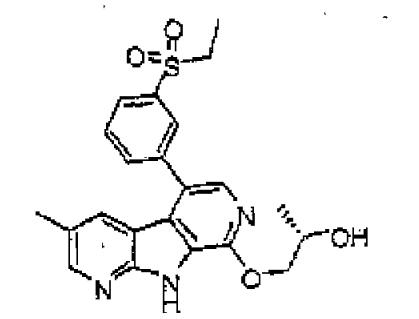
20



El compuesto del título se preparó en 24% de  
rendimiento utilizando 1-etil-piperidin-3-metanol en el  
25 procedimiento detallado para la preparación del compuesto

51.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  8.49 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.10 (m, 2H), 7.99 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.95 (s, 1H), 7.89 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 4.56 (d, 2H,  $J = 6.4$  Hz), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.21-3.36 (m, 4H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24-2.40 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.43 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 493; encontrado 493.

Compuesto 61: (S)-1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol



15

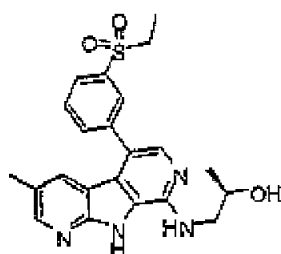
El compuesto del título se preparó en 13% de rendimiento utilizando (S)-2-benciloxi-1-propanol (véase, Mislow, et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 82, (1960), 5512-5513) en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 51, seguido por desprotección de bencilo por hidrogenación a 1 atm con 10% de Pd/C en MeOH durante 1 h.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  8.43 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.02 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.82-7.90 (m, 3H), 4.29-4.59 (m, 3H), 3.36 (q, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 2.39 (s, 3H), 1.38 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 1.30 (t, 3H,  $J =$

25

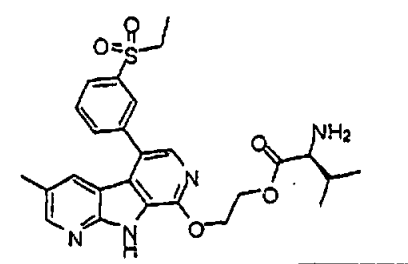
7.6 Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{22}H_{23}N_3O_4S$ , 426; encontrado 426.

Compuesto 62: (R)-1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol



El compuesto del título se preparó en 56% de rendimiento utilizando (S)-2-benciloxi-1-propanol (véase Mulzer, et. al., Tetrahedron Lett., 24, (1983), 2843-2846) en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 51, seguido por desprotección de bencilo por hidrogenación a 1 atm con 10% Pd/C en MeOH durante 1 h.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.40 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00-8.07 (m, 2H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.43 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{22}H_{23}N_3O_4S$ , 426; encontrado 426.

Compuesto 63: L-Valina-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-etiléster



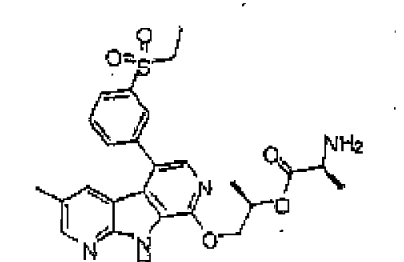
5 BOC-L-valina (51 mg, 0.23 mmol) y el compuesto 52 (80 mg, 0.19 mmol) se agitaron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) a t.a. DIEA (51  $\mu\text{L}$ , 0.29 mmol) y se agregaron HATU (110 mg, 0.29 mmol), y la reacción se agitó durante 6 h. Los orgánicos se lavaron con HCl 0.1 N y salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se  
10 concentraron *in vacuo*. El residuo se agitó en 33% de TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) durante 1 h, se concentró, y se purificó por HPLC preparativa para dar 68 mg (68%) del compuesto del título como un polvo amarillo pálido.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ ):  $\delta$  8.40 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, 1H,  $J$  =  
15 7.6 Hz), 7.97 (d, 1H,  $J$  = 7.6 Hz), 7.81-7.88 (m, 3H), 4.69-4.96 (m, 4H), 3.97 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 3.33 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.29 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 0.93-1.02 (m, 6H). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ , 511; encontrado 511.

20

**Compuesto 64:** L-Alanina-(R)-2-[5-(3-etansulfonilfenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-1-metil-etiléster

25

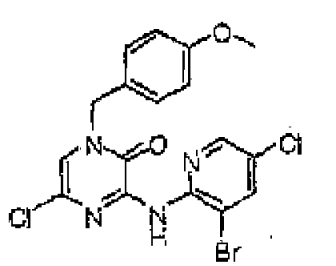




5 El compuesto del título se preparó en 79% de  
rendimiento utilizando BOC-L-alanina y el ejemplo 62 en el  
procedimiento detallado para la preparación del compuesto  
63.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ):  $\delta$  8.46 (br s, 1H), 8.19 (s,  
1H), 8.05 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.98 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz),  
10 7.79-7.88 (m, 3H), 5.51-5.59 (m, 1H), 4.60-4.85 (m, 2H),  
4.12 (q, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 3.33 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.34  
(s, 3H), 1.55 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.51 (d, 3H,  $J = 6.4$   
Hz), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  
 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ , 497; encontrado 497.

15

Compuesto 65: 3-(3-Bromo-5-cloro-piridin-2-  
ilamino)-5-cloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazin-2-ona



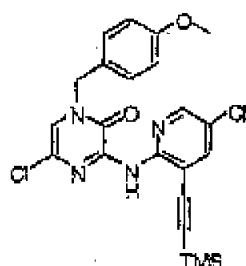
20

El compuesto del título se preparó en 58% de  
rendimiento de 2-amino-3-bromo-5-cloropiridina y 3,5-  
dicloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazin-2-ona en una manera  
25 análoga a aquel para la preparación del ejemplo 26.  $^1\text{H}$  NMR

(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.58 (s, 1H), 8.51 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 8.40 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz), 6.92 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{17}H_{13}BrCl_2N_4O_2$ , 455, 457, 5 459; encontrado 455, 457, 459.

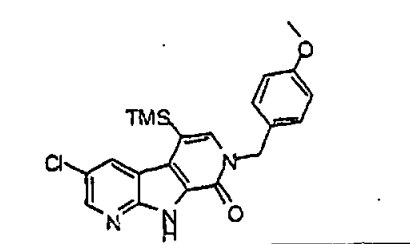
Compuesto 66: 5-Cloro-3-(5-cloro-3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamino)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazin-2-ona

10



El compuesto del título se preparó en 89% de 15 rendimiento del compuesto 65 de acuerdo al procedimiento detallado para la preparación del compuesto 27.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.46 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz), 8.07 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz), 6.90 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz), 5.00 (s, 2H), 3.72 (s, 20 3H), 0.16 (s, 9H). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_2Si$ , 473, 475; encontrado 473, 475.

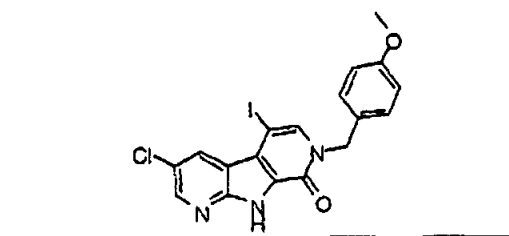
Compuesto 67: 3-Cloro-7-(4-metoxi-bencil)-5-trimetilsilanil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona 25



5 El Compuesto 66 (5.8 g, 12.3 mmol) y DIEA (3.2 mL, 18.4 mmol) se disolvieron en tolueno (600 mL), y la solución se calentó a reflujo bajo N<sub>2</sub> durante cuatro días. La solución se concentró y se purificó por cromatografía instantánea (30% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 4.4 g  
 10 (87%) del compuesto del título como un sólido marrón claro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.98 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.25 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 0.39 (s, 9H). MS (ES) [m+H] calculado para  
 15 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si, 412, 414; encontrado 412, 414.

**Compuesto 68:** 3-Cloro-5-yodo-7-(4-metoxi-bencil)-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona

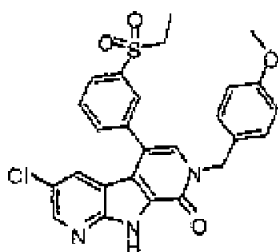
20



El compuesto del título se preparó en rendimiento cuantitativo del compuesto 67 de acuerdo al procedimiento  
 25 detallado para la preparación del compuesto 29. <sup>1</sup>H NMR (400

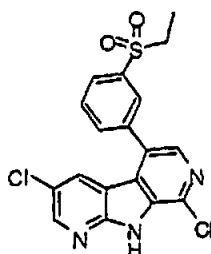
MHz. DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.12 (s, 1H), 8.84 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 8.59 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.34 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz), 6.89 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz), 5.19 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{18}H_{13}ClIN_3O_2$ , 466, 468; encontrado 466, 468.

**Compuesto 69:** 3-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-7,9-dihidro-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-ona



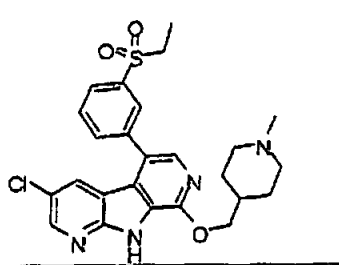
El compuesto del título se preparó en 48% de rendimiento del compuesto 68 de acuerdo al procedimiento detallado para la preparación del ejemplo 30.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.12 (s, 1H), 8.52 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 8.06 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 7.80-7.99 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz), 6.89 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz), 5.27 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.15 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{26}H_{22}ClN_3O_4S$ , 508, 510; encontrado 508, 510.

**Compuesto 70:** 3,8-Dicloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-9H-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol



5           Se agregó oxicloruro fosforoso (8 mL) a una  
mezcla del compuesto 69 (1.05 g, 2.07 mmol) y cloruro de  
amonio (380 mg, 2.28 mmol), y la reacción se calentó a  
108°C durante 4h. La reacción se concentró *in vacuo* y se  
extinguió con hielo. El precipitado se recolectó por  
10 filtración y se lavó con H<sub>2</sub>O y se enfrió en MeOH para dar  
660 mg (79%) del compuesto del título como un sólido  
amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.12 (s,  
1H), 8.69 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J  
= 2.4 Hz), 8.04-8.10 (m, 2H), 7.93 (t, 1H, J = 7.6 Hz),  
15 7.80 (s, 1H), 3.42 (q, 2H, J = 7.2Hz), 1.17 (t, 3H, J = 7.2  
Hz). MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 406, 408;  
encontrado 406, 408.

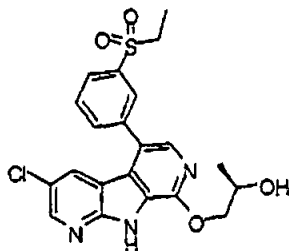
**Compuesto 71:** 3-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-8-  
20 (1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-*b*;4',3'-  
d]pirrol



25

El compuesto del título se preparó en 14% de rendimiento utilizando el compuesto 70 y 1-metil-piperidin-3-metanol en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 51.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.17 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 8.08 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.99 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.82-7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.52 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.33 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.25-2.33 (m, 3H), 1.60-1.72 (m, 2H), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ , 499, 501; encontrado 499, 501.

**Compuesto 72:** (R)-1-[3-Cloro-5-(3-etansulfonilfenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol

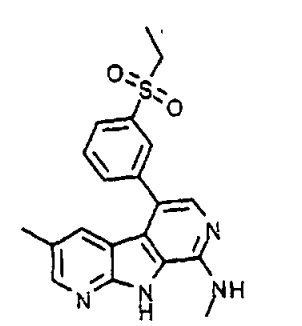


El compuesto del título se preparó en 15% de rendimiento utilizando (S)-2-benciloxi-1-propanol (véase Mulzer, et. al., *Tetrahedron Lett.*, 24, (1983), 2843-2846) y el compuesto 70 en el procedimiento detallado para la preparación del ejemplo 51, seguido por desprotección de bencilo por hidrogenación a 1 atm con 10% de Pd/C en MeOH

durante 1 h.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.97 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.80-7.89 (m, 3H), 4.30-4.59 (m, 3H), 3.32 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 1.32-1.40 (m, 6H). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ , 446, 448; encontrado 446, 448.

**Compuesto 73:** 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]metil amina

10

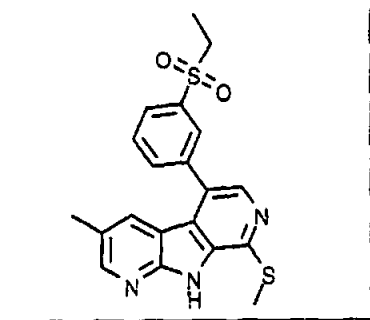


El compuesto del título se preparó utilizando metilamina en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 40.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  ppm 1.30 (s, 3H) 2.37 (s, 3H) 7.64 (s, 1H) 7.66 (dd,  $J = 2.02$ , 0.76 Hz, 1H) 7.91 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.01 - 8.04 (m,  $J = 7.71$ , 1.14, 0.88, 0.88 Hz, 1H) 8.15 (ddd,  $J = 7.89$ , 1.83, 1.14 Hz, 1H) 8.22 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 8.53 (s, 1H)  $[M+H]$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , 381; encontrado, 381.

**Compuesto 74:** 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]metantiol.

25

5

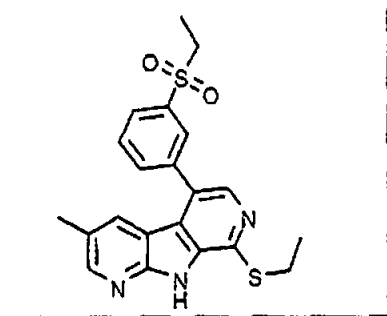


El compuesto del título se preparó utilizando metantiool en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 40.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.28 - 1.31 (m, 3H) 2.38 (s, 3H) 2.85 (s, 3H) 7.82 (s, 1H) 7.92 (t,  $J$  = 7.45 Hz, 1H) 8.05 - 8.08 (m  $J$  = 7.71, 1.14, 0.88, 0.88 Hz, 1H) 8.14 (ddd,  $J$  = 7.64, 1.20, 1.01 Hz, 1H) 8.27 (dd,  $J$  = 3.66, 0.63 Hz, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) [M+H] calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ , 398; encontrado, 398.

15

**Compuesto 75:** 2-[5-(3-Etansulfonyl-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]etantiool.

20



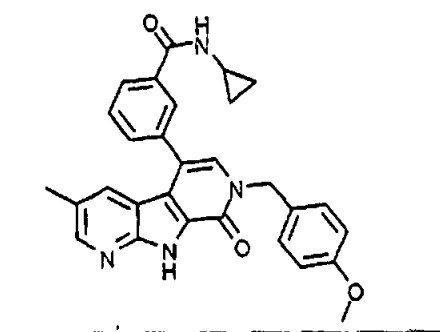
El compuesto del título se preparó utilizando etantiool en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 40.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.30 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 1.45 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 1.93 (s, 3H) 2.37



(s, 2H) 3.44 (d,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.92 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.07 (dt,  $J = 7.77, 1.42$  Hz, 1H) 8.13 (dt,  $J = 7.83, 1.52$  Hz, 1H) 8.27 (t,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.50 (br. s., 1H) [M+H] calculado para  $C_{21}H_{41}N_3O_2S_2$ , 412; encontrado, 412.

**Compuesto 76:** 5-[3-(ciclopropilcarboxamida)-fenil]-7-(4-metoxibencil)-3-metil-7,9-dihidro-8H-pirido [4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-8-ona

10



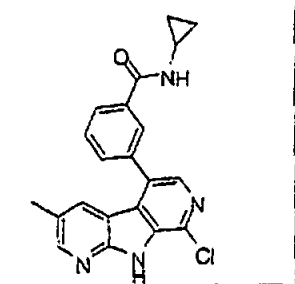
15

El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento similar detallado para la preparación del compuesto 39.  $^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 0.63 (ddd,  $J = 3.79, 1.77, 1.52$  Hz, 2H) 0.81 (dd,  $J = 7.33, 2.02$  Hz, 2H) 2.31 (s, 2H) 2.66 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 5.34 (s, 2H) 6.89 (d,  $J = 8.84$  Hz, 2H) 7.35 (d,  $J = 8.84$  Hz, 2H) 7.40 (s, 1H) 7.64 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.60 (t,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 7.75 (d,  $J = 2.78$  Hz, 1H) 7.92 (dd,  $J = 7.96, 1.14$  Hz, 1H) 8.00 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 8.34 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H) [M+H] calculado para  $C_{29}H_{26}N_4O_3$ , 479; encontrado, 479.

25

**Compuesto 77:** 8-Cloro-5-[3-(ciclopropilcarboxamida)fenil]-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol

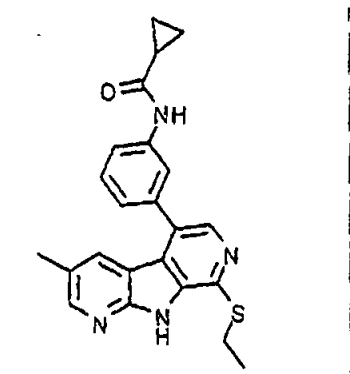
5



El compuesto del título se preparó del compuesto 76 utilizando el procedimiento similar detallado para la preparación del compuesto 32. [M+H] calculado para  
10  $C_{21}H_{17}ClN_4O$ , 377.1; encontrado, 377.2.

**Compuesto 78:** 2-[5-(3-ciclopropilcarbonilamino-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]etantiol.

15



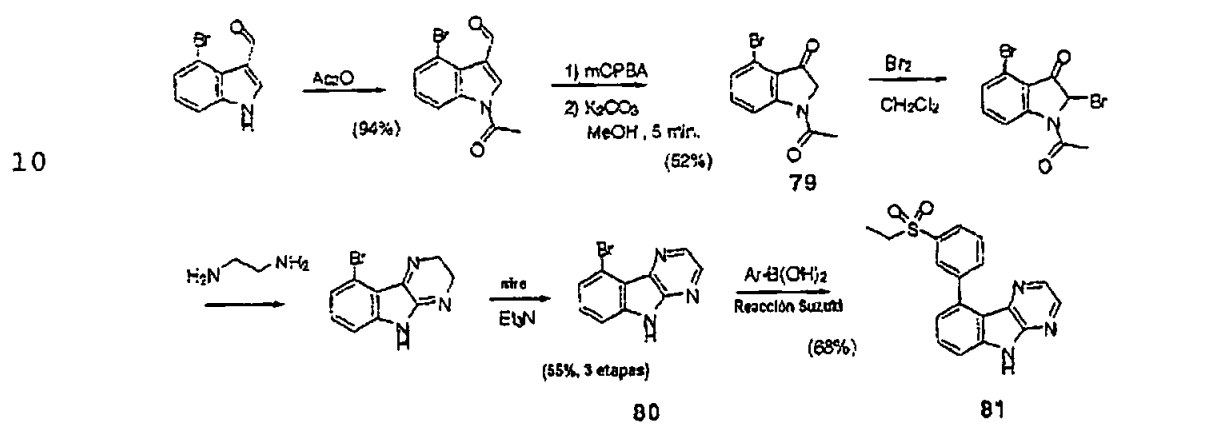
20

El compuesto del título se preparó utilizando etantiol en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 40.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0.88 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 2H) 0.97 (t,  $J$  = 2.40 Hz, 2H) 1.44 (t,  $J$  = 7.33  
25 Hz, 3H) 2.38 (s, 3H) 3.41 (d,  $J$  = 7.33 Hz, 2H) 7.39 (d,  $J$  =

7.83 Hz, 1H) 7.56 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.66 (d,  $J = 8.84$  Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.48 (br. s., 1H) 10.26 (s, 1H)) [M+H] calculado para  $C_{23}H_{22}N_4OS$ , 403; encontrado, 403.

5

**Compuesto 79: 1-Acetil-4-bromo-1,2-dihidro-indol-3-ona**



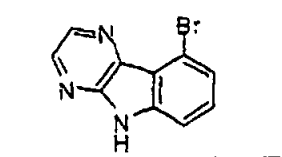
Se agitó 4-Bromo-1H-indol-3-carbaldehído (4.0 g, 17.8 mmol) en anhídrido acético (20 mL) a reflujo durante 4h. La reacción se enfrió y se concentró *in vacuo*. El MeOH frío se agregó al precipitado un sólido blanco, el cual se recolectó por filtración para dar 3.5 g (74%) de 1-acetil-4-bromo-1H-indol-3-carbaldehído. MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{11}H_8BrNO_2$ , 266, 268; encontrado 266, 268.

Se disolvió 1-Acetil-4-bromo-1H-indol-3-carbaldehído (3.5 g, 13.2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (50 mL). Se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (3.9 g, 15.8 mmol), y la reacción se agitó durante 16 h a t.a. La solución se lavó

con  $\text{NaHCO}_3$  saturada y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentró. El residuo se agitó con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 mg) en MeOH (50 mL) durante 2 minutos. La solución se concentró y se purificó por cromatografía de gel de sílice (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 880 mg (26%) del compuesto del título como un sólido débilmente azul. MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{E}_8\text{BrNO}_2$ , 254, 256; encontrado 254, 256.

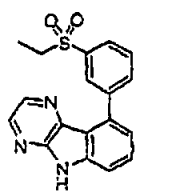
**Compuesto 80: 9-Bromo-5H-pirazino[2,3-b]indol**

10



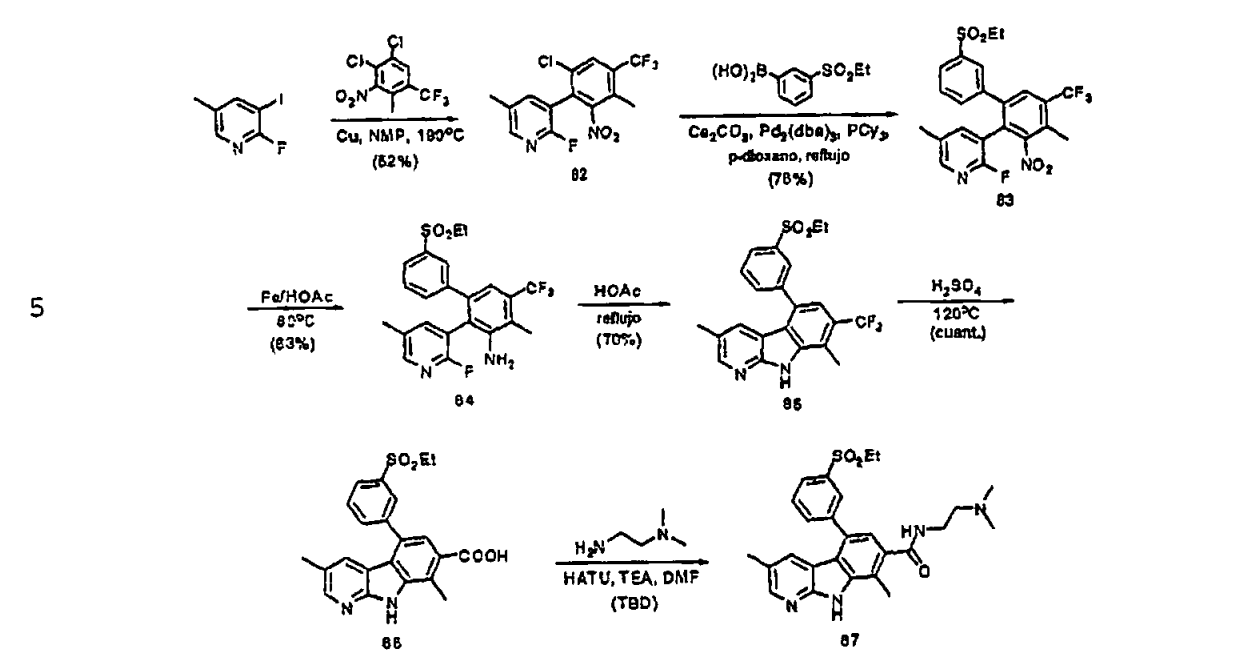
Se disolvió 1-Acetil-4-bromo-1,2-dihidro-indol-3-ona (460 mg, 1.81 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL). Se agregó lentamente bromo (111  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol), y la reacción se agitó durante 20 minutos y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en THF (8 mL). Se agregó etilendiamina (244  $\mu\text{L}$ , 3.6 mmol), y la reacción se agitó durante 16 h a t.a, se agregaron trietilamina (2 mL) y MeOH (4 mL), y la reacción se agitó mientras se dejó abierta al aire durante 24 h. La solución se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía de gel de sílice (8% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 248 mg (55%) del compuesto del título como un sólido rojo. MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_3$ , 248, 250; encontrado 248, 250.

Compuesto 81: 9-(3-Etansulfonil-fenil)-5H-pirazino[2,3-b]indol



5  
Compuesto 80 (50 mg, 0.2 mmol), ácido 3-etansulfonil-fenilborónico (65 mg, 0.3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0.1 mmol), y  
10 dioxano (2 mL) y H<sub>2</sub>O (0.2 mL) en un tubo sellado bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 150°C en el microondas durante 20 minutos y luego se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de gel de sílice (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 46 mg (68%) del compuesto del título como  
15 un sólido naranja ligero. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) δ 8.42 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H, J = 7.2, 1.2 Hz), 3.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES)  
20 [m+H] calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 338; encontrado 338.

Compuesto 82: 3-(6-cloro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-metilpiridina



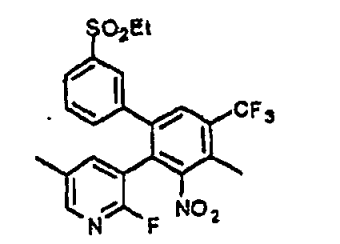
Se agregó por goteo 2-Fluoro-3-yodo-5-picolina (15.0 g, 63 mmol) durante 2 h como una solución en NMP (20 mL) a una suspensión agitada de 3,4-diclororo-2-nitro-6-(trifluorometil)-tolueno (52.1 g, 190 mmol) y cobre (12.1 g, 190 mmol) en NMP (115 mL) a 190°C. Después de completarse la reacción (2.5h), la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se enjuagó con NMP (3x5 mL) seguido por EtOAc (1x100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (400 mL) ofreciendo una solución turbia.

La capa orgánica se dividió con  $\text{NaHCO}_3$  saturada (150 mL) ofreciendo una suspensión/emulsión. Se agregaron  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y MeOH (50 mL) para ayudar a la solubilidad. La capa acuosa se lavó con EtOAc (5x150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentraron in vacuo. Las dos purificaciones por

cromatografía de gel de sílice (98:2 Tolueno:EtOAc) dieron 11.4 g (52%) del compuesto del título como un sólido marrón.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_2$ , 349; encontrado 349.2.

**Compuesto 83:** 3-(3'-(etilsulfonil)-4-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)-2-fluoro-5-metilpiridina

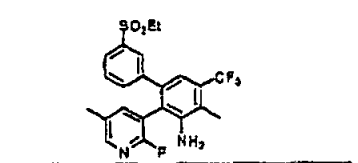
10



Una mezcla de 3-(6-cloro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-metilpiridina (6.0 g, 15 17.2 mmol), ácido 3-etilsulfonilfenilborónico (4.79 g, 22.4 mmol), bis(dibencilidinaetona)Pd(0) (1.48 g, 2.6 mmol), triciclohexilfosfina (1.45 g, 5.2 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (14.0 g, 43 mmol), y dioxano (60 mL) se calentó a reflujo durante 20 4.5 hr. Después de completarse la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se enjuagó con dioxano, y se concentró *in vacuo*. El aceite resultante se reconstituyó en EtOAc (75 mL) se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (1x30 mL) y salmuera (1x30 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), y se concentró *in vacuo*. La 25 purificación por cromatografía de gel de sílice (4:1

hexanos/EtOAc) dio 6.5 g (78%) del compuesto del título como un sólido marrón claro.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.85 (t, 3H). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 483: encontrado 483.3.

**Compuesto 84:** 3'-(etilsulfonil)-2-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-4-metil-5-(trifluorometil)bifenil-3-amina



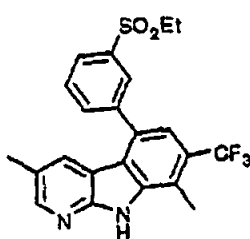
Una mezcla de 3-(3'-(etilsulfonil)-4-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)-2-fluoro-5-metilpiridina (6.4 g, 13.3 mmol), hierro (3.7 g, 66.3 mmol), HOAc, (32 mL), y  $\text{H}_2\text{O}$  (11 mL) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 2 h. Después de completarse la reacción se concentró in vacuo. El residuo se reconstituyó en diclorometano (100 mL), se filtró, y se enjuagó con diclorometano (3x30 mL). La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturada (1x100 mL) y salmuera (1x50 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc) dio 5.0 g (83%) del compuesto del título



como un sólido marrón claro.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.93 (s, 1H), 7.67-7.7.71 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.85 (t, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 453; encontrado 453.3.

**Compuesto 85:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-7-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indolacetato

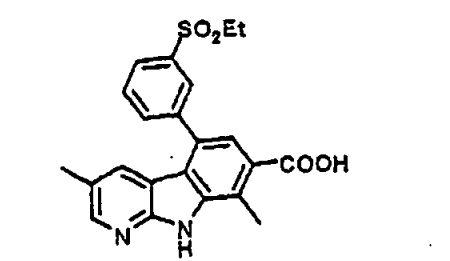
10



Se disolvió 3'-(etilsulfonil)-2-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-4-metil-5-(trifluorometil)bifenil-3-  
 15 amina (4.9 g, 10.8 mmol) en HOAc (35 mL) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente ofreciendo un producto cristalino. La suspensión resultante se filtró, se enjuagó con HOAc (3x5 mL) seguida por  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 10 mL) y los sólidos se  
 20 secaron *in vacuo* para dar 3.73 g (70%) del compuesto del título como un sólido blanco. El análisis de NMR confirmó que el producto se aisló como la sal de monoacetato.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.35 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 7.90 (t, 1H), 7.51  
 25 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.43 (q, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.28 (s,

3H), 1.91 (s, 3H), 1.18 (t, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{22}H_{19}F_3N_2O_2S$ , 433; encontrado 433.3.

**Compuesto 86:** ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

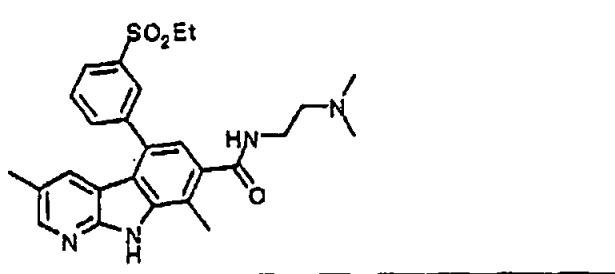


10 Se disolvió 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-7-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indolacetato (3.6 g, 7.3 mmol) en concentrado  $H_2SO_4$  (30 mL) y se calentó a  $120^\circ C$  durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo ofreciendo un  
15 precipitado blanco. La suspensión resultante se filtró, se enjuagó con  $H_2O$  (3x30 mL) seguida por IPA (3x10 mL) y se secó *in vacuo* a 3.2 g (cant.) para dar el compuesto del título como un sólido blanco.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.43 (q, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.18 (t, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{22}H_{20}N_2O_4S$ , 409; encontrado 409.3.  
20

**Compuesto 87:** N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

25

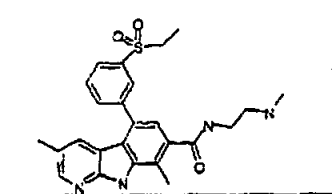
carboxamida:



5

Una mezcla de ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico (3.0 g, 73 mmol), N,N-Dimetiletilendiamina (g, mmol), HATU (g, mmol), trietilamina (g, mmol) y DMF (mL) se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo ofreciendo un precipitado. La suspensión resultante se filtró, se enjuagó con H<sub>2</sub>O y se secó en vacío a g (%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.04 (s, 1H), 8.28-8.31 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 2H), 7.89 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.43 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.17 (t, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 479; encontrado 479.4.

20                    **Compuesto 88:**    N-(2-(metilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



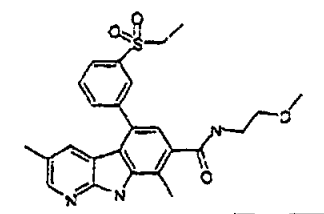
25

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (t,  $J = 5.31$  Hz, 3H) 2.67 (s, 3H) 3.12 (ddd,  $J = 11.87, 6.32, 6.06$  Hz, 2H) 3.42 (q,  $J = 7.41$  Hz, 2H) 3.56 (q,  $J = 6.15$  Hz, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.91 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 8.04 (ddd,  $J = 16.36, 7.77, 1.14$  Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.43 (br. s., 1H) 8.57 (t,  $J = 5.68$  Hz, 1H) 12.09 (s, 1H)

ESI-MS:  $m/z$  465 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

**Compuesto 89:** N-(2-(metoxi)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2, 3-b]indol-7-carboxamida

15

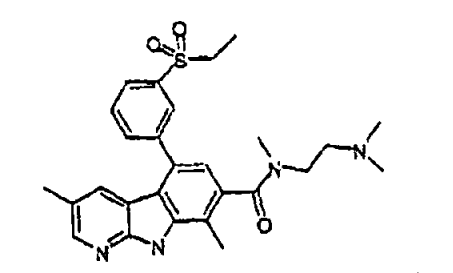


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.29 (s, 3H) 3.37-3.51 (m, 6H) 7.12 (s, 1H) 7.53 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.99 - 8.06 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.43 (t,  $J = 5.31$  Hz, 1H) 12.05 (s, 1H)

ESI-MS:  $m/z$  466 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

**Compuesto 90:** N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

5

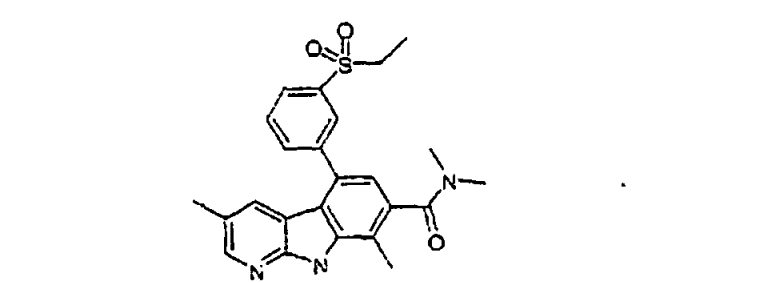


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J = 7.20$  Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.64 (br. s., 3H) 2.86 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 3.35 - 3.45 (m, 6H) 7.06 (s, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.00 - 8.09 (m, 3H) 8.31 (s, 1H) 9.49 (br. s., 1H) 12.11 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  493 (m + H) $^+$

15

**Compuesto 91:** N,N-dimetil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-metilcarboxamida

20

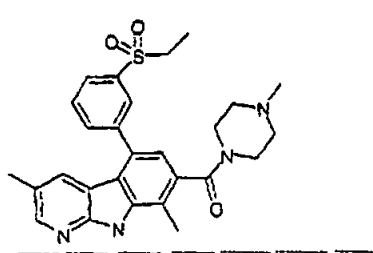


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación

25

del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.46 (br. s., 3H) 2.84 (s, 3H) 3.05 (br. s., 3H) 3.33 - 3.50 (m, 2H) 6.97 (s, 1H) 7.52 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 7.87 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.02 (t,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 8.10 (s, 1H) 8.30 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 12.08 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  436 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

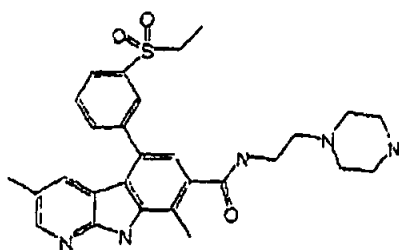
Compuesto 92: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona.



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.57 (br. s., 3H) 2.82 - 2.85 (br, 3H) 3.10 - 3.68 (m, 9H) 4.77 (m, 1H) 7.10 (br. d., 1H) 7.51 (br. d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.90 (t,  $J = 7.33$  Hz, 1H) 7.99 - 8.13 (m, 3H) 8.32 (s, 1H) 9.96 (br. s., 1H) 12.15 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  491 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

Compuesto 93: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-piperazin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

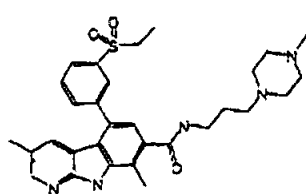
carboxamida.



5

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3 H) 2.27 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.17 - 3.45 (m, 12H) 3.59 (q,  $J = 5.64$  Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.90 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.04 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.33 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 8.56 (t,  $J = 5.68$  Hz, 1H) 8.99 (br. s., 1H) 12.10 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  520 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

**Compuesto 94:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.



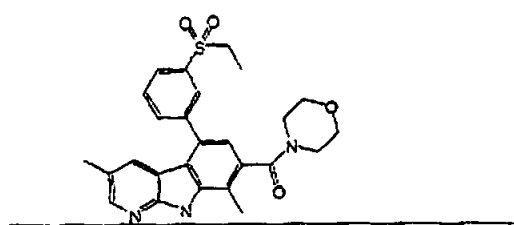
20

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.83$  Hz, 3H) 1.87 (br. s., 2H) 2.27 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 2.82 (br. s., 3H) 3.03 (br. s., 4H) 3.31 - 3.49 (m, 8H)

7.15 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.90 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.00 -  
8.07 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.32 (d.,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 8.49 -  
8.53 (m, 1H) 12.08 (s, 1H) ESI-MS:  $m/z$  548 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

5                    **Compuesto 95:**    5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il(morfolino)metanona.

10

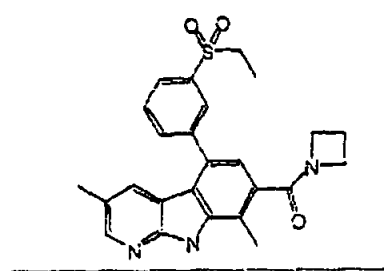


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1.38 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.37 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 3.23 (q,  $J =$   
15 7.33 Hz, 2H) 3.39 (m, 2H) 3.64 (d,  $J = 13.14$  Hz, 1H) 3.64 (d,  $J = 5.05$  Hz, 1H) 3.80 - 4.01 (m, 4H) 7.04 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 7.78 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.93 (dt,  $J = 7.77$ , 1.42 Hz, 1H) 8.07 (ddd,  $J = 7.71$ , 1.64, 1.52 Hz, 1H) 8.24 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 8.34 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 10.97 (br. s., 1H)  
20 ESI-MS:  $m/z$  478 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

**Compuesto 96:**                    azetidin-1-il(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido [2,3-b]indol-7-il)metanona.

25

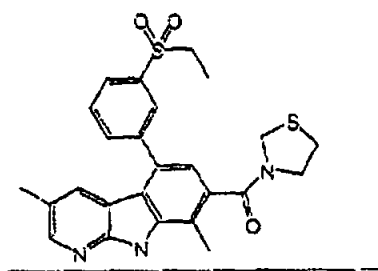




5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1.37 (t,  $J$  = 7.45 Hz, 3H) 2.28-2.41 (m, 5H) 2.75 (s, 3H) 3.23 (q,  $J$  = 7.58 Hz, 2H) 4.03 (t,  $J$  = 7.58 Hz, 2H) 4.30 (t,  $J$  = 7.96 Hz, 2H) 7.12 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.77 (t,  $J$  = 7.96 Hz, 1H) 7.94 (ddd,  $J$  = 7.89, 1.45, 1.26 Hz, 1H) 8.06 (dd,  $J$  = 8.21, 1.39 Hz, 1H) 8.22 (t,  $J$  = 1.52 Hz, 1H) 8.33 (d,  $J$  = 1.26 Hz, 1H) 10.25 (br. s., 1H). ESI-MS:  $m/z$  448 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

15 **Compuesto 97:** (5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3- $b$ ]indol-7-il)(taiazolidin-3-il)metanona.

20

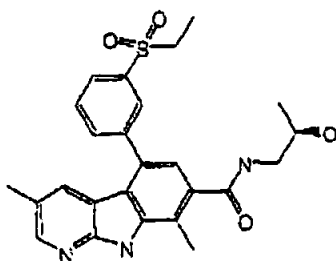


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DICLOROMETANO- $d_2$ )  $\delta$  ppm 1.18 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.56 (s, 3H) 2.99

(r, 1H) 3.12 (m, 1H) 3.43 - 3.51 m, 3H) 3.89 (m, 1H) 4.32  
 (s, 1H) 4.71 (s, 1H) 7.06 (d,  $J = 3.03$  Hz, 1H) 7.52 (br.  
 s., 1H) 7.88 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.98 - 8.07 (m, 2H) 8.12  
 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.32 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 12.11 (br.  
 5 s., 1H). ESI-MS:  $m/z$  480 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

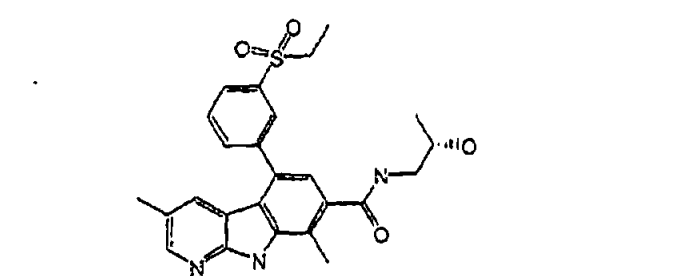
**Compuesto 98:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-  
 hidroxipropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
 carboxamida.

10



El compuesto del título se sintetizó utilizando  
 15 un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación  
 del compuesto 87. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.13 (d,  
 $J = 6.82$  Hz, 3H) 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.26 (s, 3H)  
 2.62 (s, 3H) 3.30 - 3.45 (m, 2H) 3.41 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H)  
 4.00 - 4.06 (m, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.51 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H)  
 20 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.99 - 8.05 (m, 2H) 8.11 (m, 2H)  
 8.30 (s, 1H) 12.04 (s, 1H) ESI-MS:  $m/z$  466 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

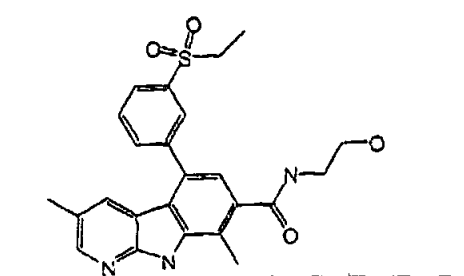
**Compuesto 99:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-  
 hidroxipropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
 25 carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.10 (d,  $J = 6.32$  Hz, 3H) 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 3.22 (t,  $J = 6.06$  Hz, 2H) 3.42 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 3.72 - 3.88 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.55 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.03 (m, 2H) 8.13 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 8.31 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.34 (t,  $J = 5.94$  Hz, 1H) 12.09 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  466 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

15 **Compuesto 100:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

20

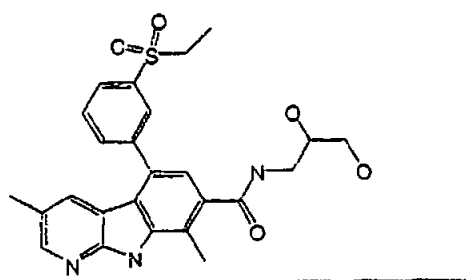


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.34 (q,  $J =$

6.23 Hz, 2H) 3.42 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 3.53 (t,  $J = 6.19$  Hz, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.53 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.03 (m, 2H) 8.13 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 8.34 (t,  $J = 5.68$  Hz, 1H) 8.31 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 12.05 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  452 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

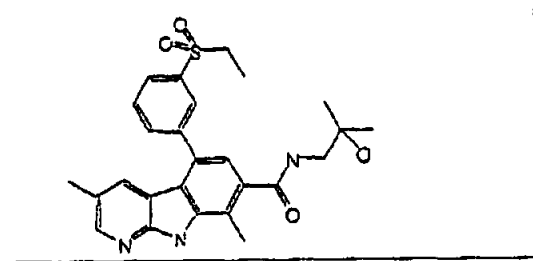
**Compuesto 101:** N-(2,3-dihidroxipropil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

10



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 3.22 (ddd,  $J = 13.14, 6.44, 6.19$  Hz, 1H) 3.35 - 3.45 (m, 5H) 3.66 (q,  $J = 5.60, 5.43$  Hz, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 8.03 (m, 2H) 8.13 (s, 1H) 8.29 - 8.35 (m, 2H) 12.09 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  482 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

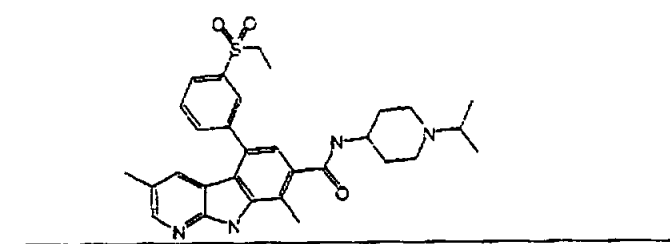
**Compuesto 102:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3, 8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 - 1.14 (m, 9H) 2.27 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 3.26 (d,  $J = 6.32$  Hz, 2H) 3.41 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 7.16 (s, 1H) 7.54 (s, 1H)

10 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.04 (d,  $J = 7.58$  Hz, 2H) 8.13 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 8.25 (t,  $J = 5.94$  Hz, 1H) 8.31 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 12.07 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  480 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

Compuesto 103: 5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-N-(1-  
15 isopropilpiperidin-4-il)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.



20

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.13 - 1.27 (m, 9H) 1.72 - 1.84 (m, 2H) 2.05 - 2.17 (m, 2H) 2.27

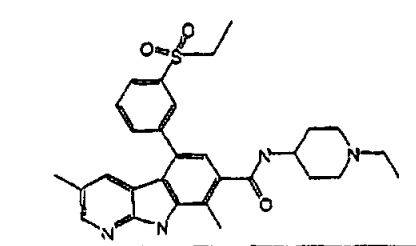
25 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.13 (m, 3H) 3.42 (m, 4H) 4.08 (m, 1H)

7.12 (s, 1H) 7.53 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.04 (m, 2H) 8.09 - 8.14 (s, 1H) 8.32 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.55 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 9.11 (br. s., 1H) 12.11 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  533 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

5

**Compuesto 104:** N-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

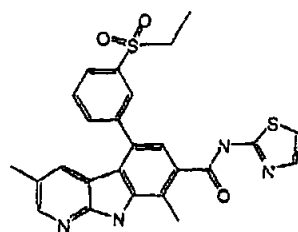
10



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 - 1.25 (m, 6H) 1.73 (m, 2H) 2.00-2.12 (m, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.00 - 3.17 (m, 4H) 3.42 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 3.53 (m, 2H) 7.12 (s, 1H) 7.52 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.99 - 8.07 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.53 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 9.17 (br. s., 1H) 12.08 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  519 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

25

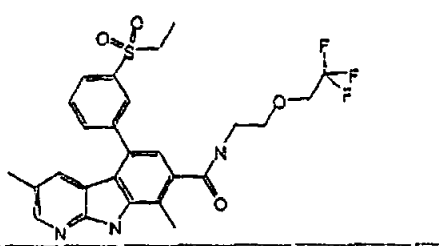
**Compuesto 105:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-tiazol-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.



5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 3.42 (q,  $J = 7.41$  Hz, 2H) 7.30 (d,  $J = 3.54$  Hz, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.56 (d,  $J = 3.79$  Hz, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.90 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 8.04 (d,  $J = 7.59$  Hz, 1H) 8.12 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 12.25 (s, 1H) 12.66 (br. s., 1H). ESI-MS:  $m/z$  491 ( $m + \text{H}$ ) $^+$

15 **Compuesto 106:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

20



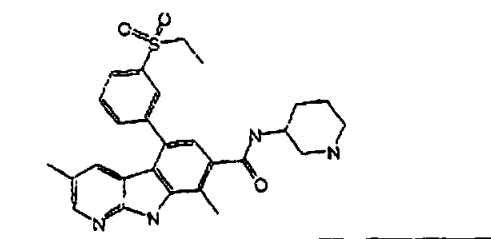
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.41 (q,  $J =$

7.33 Hz, 2H) 3.47 (q,  $J = 5.56$  Hz, 2H) 3.75 (t,  $J = 5.68$  Hz, 2H) 4.11 (q,  $J = 9.52$  Hz, 2H) 7.14 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.91 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.99 - 8.06 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.49 (t,  $J = 5.68$  Hz, 1H) 12.10 (s, 1H).

5 ESI-MS:  $m/z$  534 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

**Compuesto 107:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

10



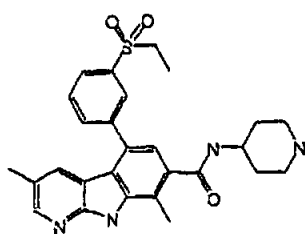
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 1.56 - 1.69 (m, 2H) 1.96 - 1.88 (m, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 2.82 (m, 2H) 3.22 (m, 1H) 3.42 (m, 3H) 4.16 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.90 (t,  $J =$  7.71 Hz, 1H) 7.99 - 8.08 (m, 2H) 8.11 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 8.32 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 8.51 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 8.58 - 8.74 (m, 2H) 12.09 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  491 ( $m + H$ )<sup>+</sup>

**Compuesto 108:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

25



carboxamida.



5

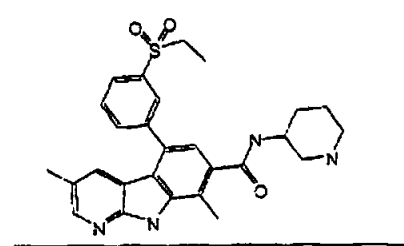
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H) 1.60 - 1.77 (m, 2H) 2.05 - 2.03 (m, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 3.04 (q, *J* = 9.85 Hz, 2H) 3.33 - 3.29 (m, 2H) 3.42 (q, *J* = 7.49 Hz, 2H) 4.10 (m, 1H) 7.12 1H) 7.51 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H) 7.89 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H) 7.99 - 8.08 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.32 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H) 8.34-8.42 (m, 1H) 8.51 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H) 8.60-8.66 (m, 1H) 12.08 (s, 1H). ESI-MS: *m/z* 491 (*m* + H)<sup>+</sup>

10

15

**Compuesto 109:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.

20

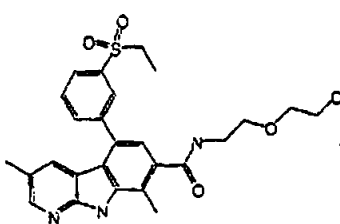


25

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación

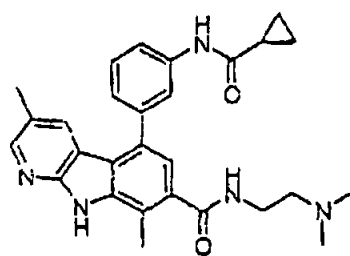
del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17  $J$  = 7.45 Hz, 3H) 1.57 - 1.69 (m, 2H) 1.83 - 2.01 (m, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 2.74 - 2.90 (m, 2H) 3.21 (m, 1H) 3.42 ((m, 3H)) 4.17 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.90 (t,  $J$  = 7.58 Hz, 1H) 8.03 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.50 (d,  $J$  = 7.58 Hz, 1H) 8.58 - 8.71 (m, 2H) 12.09 (s, 1H). ESI-MS:  $m/z$  491 ( $m + \text{H}$ )<sup>+</sup>

**Compuesto 110:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida.



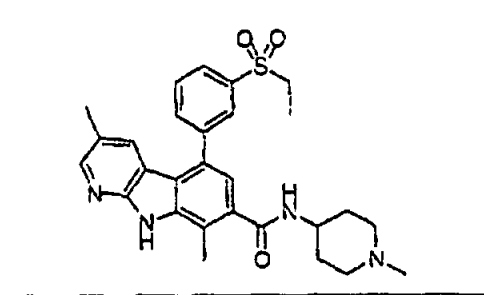
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J$  = 7.20 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.37 - 3.58 (m, 11H) 7.14 (s, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.85 (t,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 8.04 - 8.03 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.41 (t,  $J$  = 5.68 Hz, 1H) 12.08 (s, 1H) ESI-MS:  $m/z$  496 ( $m + \text{H}$ )<sup>+</sup>

**Compuesto 111:** 5-(3-(ciclopropanocarboxamido)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.75 - 0.84 (m, 4H) 1.80 (t,  $J = 4.93$  Hz, 1H) 2.27 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 2.87 (d,  $J = 4.55$  Hz, 6H) 3.29 (q,  $J = 5.56$  Hz, 2H) 10 3.61 (q,  $J = 5.64$  Hz, 2H) 7.16 (s, 1H) 7.27 (d,  $J = 7.33$  Hz, 1H) 7.50 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.63 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.58 (t,  $J = 5.43$  Hz, 1H) 9.39 (br. s., 1H) 10.38 (s, 1H) 11.99 (s, 1H); ESI-MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$  469.25; encontrado 470.4 15  $(\text{M}+\text{H})^+$

**Compuesto 112:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



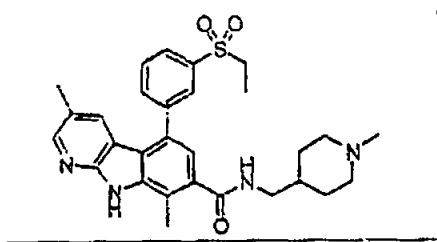
20 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación 25

del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (t,  $J = 7.45$  Hz, 3H) 1.72 – 1.75 (m, 2H) 1.98 (m, 1H) 2.10 (d,  $J = 14.65$  Hz, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 2.77 (d,  $J = 4.55$  Hz, 3H) 3.06–3.17 (m, 2H) 3.39–3.48 (m, 4H) 7.11 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.03 (dd,  $J = 14.91, 7.83$  Hz, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.32 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.50 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 9.28 (br. s., 1H) 12.08 (s, 1H); ESI-MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  504.22; encontrado 505.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

10

**Compuesto 113:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

15



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 1.38 (d,  $J = 10.86$  Hz, 2H) 1.78 (br. s., 1H) 1.91 (d,  $J = 13.39$  Hz, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 2.75 (d,  $J = 4.80$  Hz, 3H) 2.86 – 2.97 (m, 2H) 3.20 (t,  $J = 6.19$  Hz, 2H) 3.42 (q,  $J = 7.33$  Hz, 4H) 7.14 (s, 1H) 7.51 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.03 (dd,  $J$

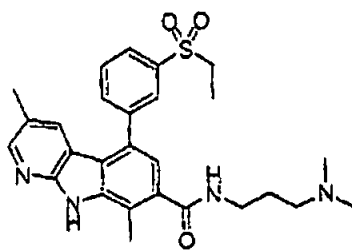
25

= 10.61, 8.59 Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.32 (d,  $J$  = 1.52 Hz, 1H) 8.50 (q,  $J$  = 6.06 Hz, 1H) 9.18 (br. s., 1H) 12.08 (s, 1H); ESI-MS:  $m/z$  calculado para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 518.24; encontrado 519.4 (M+H)<sup>+</sup>

5

**Compuesto 114:** N-(3-(dimetilamino)propil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

10

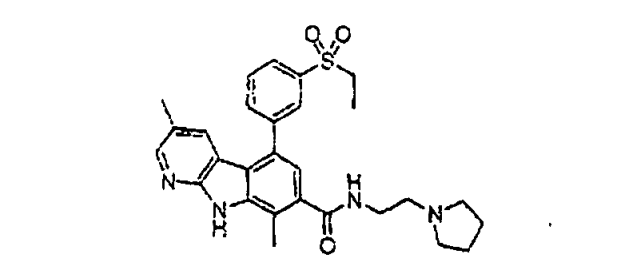


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.18 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 1.85 - 1.95 (m, 1H) 1.91 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 2.27 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 2.80 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 6H) 3.13 (dt,  $J$  = 10.36, 5.18 Hz, 2H) 3.34 (q,  $J$  = 6.32 Hz, 2H) 3.42 (q,  $J$  = 7.41 Hz, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.90 (t,  $J$  = 7.71 Hz, 1H) 8.04 (t,  $J$  = 9.09 Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.32 (d,  $J$  = 1.52 Hz, 1H) 8.53 (t,  $J$  = 5.81 Hz, 1H) 9.35 (br. s., 1H) 12.08 (s, 1H); ESI-MS:  $m/z$  calculado para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 492.22; encontrado 493.4 (M + H)<sup>+</sup>

25

**Compuesto 115:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

5

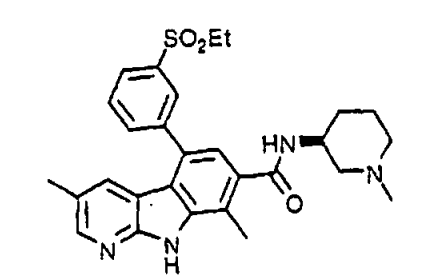


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (s,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 1.87 (dd,  $J = 7.20, 4.93$  Hz, 2H) 2.03 (t,  $J = 6.82$  Hz, 2H) 2.27 (s, 3H) 3.08 (dd,  $J = 10.48, 7.45$  Hz, 2H) 3.36 (q,  $J = 5.89$  Hz, 2H) 3.42 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 3.63 (td,  $J = 12.88, 5.56$  Hz, 4H) 7.24 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.90 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.04 (dd,  $J = 14.27, 7.71$  Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.33 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.62 (t,  $J = 5.68$  Hz, 1H) 9.53 (br, s., 1H) 12.10 (s, 1H); ESI-MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  504.22; encontrado 505.4 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

20

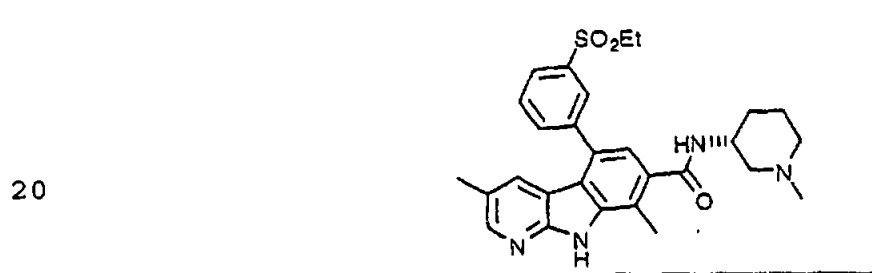
**Compuesto 116:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

25



5 El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (t,  $J = 7.45$  Hz, 3H) 1.20-2.0 (m, 6H) 2.27 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 2.70 - 4.4 (m, 8H) 7.12 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.91 (d,  $J =$   
 10 7.58 Hz, 1H) 8.01 (d,  $J = 8.84$  Hz, 1H) 8.06 (d,  $J = 8.84$  Hz, 1H) 8.11 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.62 (d,  $J =$  7.83 Hz, 1H)  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  505; encontrado, 505.4.

15 **Compuesto 117:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

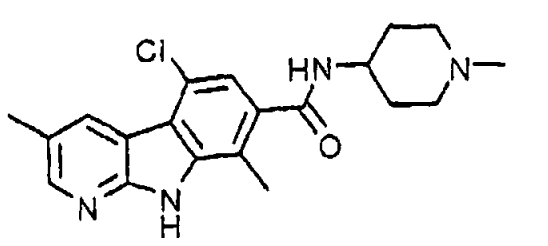


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (s,  
 25  $J = 7.45$  Hz, 3H) 1.20 - 2.0 (m, 6H) 2.27 (s, 3H) 2.62 (s,

3H) 2.70-4.40 (m, 8H) 7.13 (s, 1H) 7.53 (d,  $J = 1.01$  Hz, 1H) 7.90 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 8.04 (dd,  $J = 17.43, 8.34$  Hz, 2H) 8.11 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.62 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 12.11 (s, 1H). [M+H] calculado para  $C_{28}H_{32}N_2O_2S$  505; encontrado. 505.4.

**Compuesto 118:** 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

10



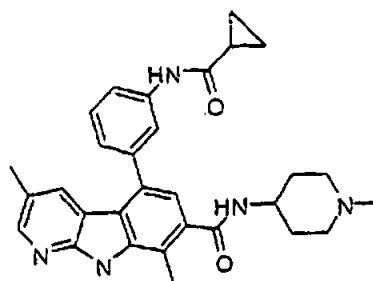
El compuesto del título se sintetizó del ácido 5-cloro-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico y 1-metilpiperidin-4-amina utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$  con TFD)  $\delta$  ppm 1.70-2.2 (m, 4H) 2.53 (br. s., 3H) 2.58 (s, 3H) 2.74 - 2.82 (m, 3H) 2.80-4.10 (m, 5H) 7.29 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.70 (s, 1H). [M + H] calculado para  $C_{20}H_{18}N_2O_2S$  371; encontrado, 371.4.

20

**Compuesto 119:** 5-(3-(ciclopropancarboxamido)-fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

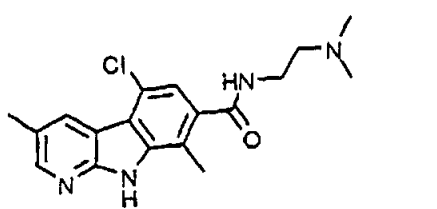
25





5 El compuesto del título se sintetizó del ácido 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida y 3-(ciclopropancarboxamido)-fenilborónico utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 83. <sup>1</sup>H NMR (400  
10 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.77 - 0.82 (m, 4H) 1.53 (qd, J = 11.66, 3.41 Hz, 2H) 1.79 - 1.82 (m, 3H) 1.95 (t, J = 10.86 Hz, 2H) 2.15 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.59 (s, 3H) 2.74 (d, J = 11.12 Hz, 2H) 3.75 (m, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.27 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.49 (t, J = 7.96 Hz, 1H) 7.69 (d, J = 2.02 Hz, 2H)  
15 7.91 (s, 1H) 8.25 - 8.30 (m, 2H) 10.37 (s, 1H) 11.92 (br. s., 1H); [M+H] calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 496.3.; encontrado, 496.4.

**Compuesto 120:** 5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-  
20 3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

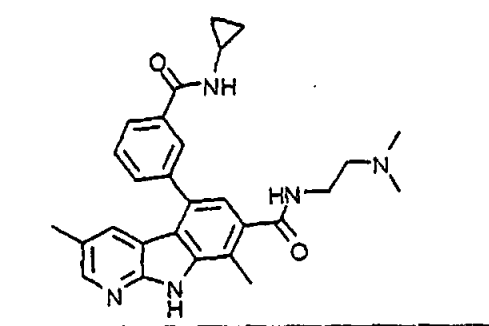


El compuesto del título se sintetizó del ácido 5-  
25 cloro-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico y

N,N-dimetiletan-1,2-diamina utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.20 (s, 6H) 2.42 (t,  $J$  = 6.69 Hz, 2H) 2.49 (br. s., 3H) 2.55 (s, 3H) 3.35 (d,  $J$  = 6.57 Hz, 2H) 7.18 (s, 1H) 8.31 (t,  $J$  = 5.56 Hz, 1H) 8.40 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1H) 8.53 (s, 1H) 12.14 (s, 1H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}$  345; encontrado, 345.4.

**Compuesto 121:** 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-  
 10 N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-  
 7-carboxamida

15



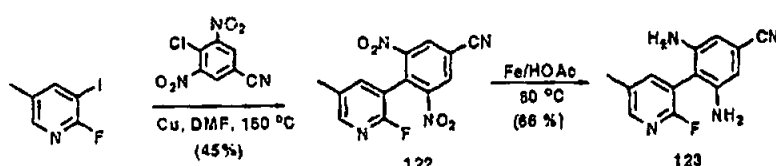
El compuesto del título se sintetizó de 5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida y ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico  
 20 utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 83.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.57 (dd,  $J$  = 3.92, 2.40 Hz, 2H) 0.71 (dd,  $J$  = 6.95, 2.40 Hz, 2H) 1.23 (s, 1H) 2.26 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 2.87 (d,  $J$  = 5.05 Hz, 6H) 3.29 (q,  $J$  = 5.98 Hz, 2H) 3.61 (q,  $J$  =  
 25 6.15 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.66 (t,  $J$  = 7.83

Hz, 1H) 7.77 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.98 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.31 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 8.57 - 8.61 (m, 1H) 8.59 (d,  $J = 4.55$  Hz, 1H) 12.05 (s, 1H). [M+H] calculado para  $C_{28}H_{31}N_5O_2$  470; encontrado, 470.4.

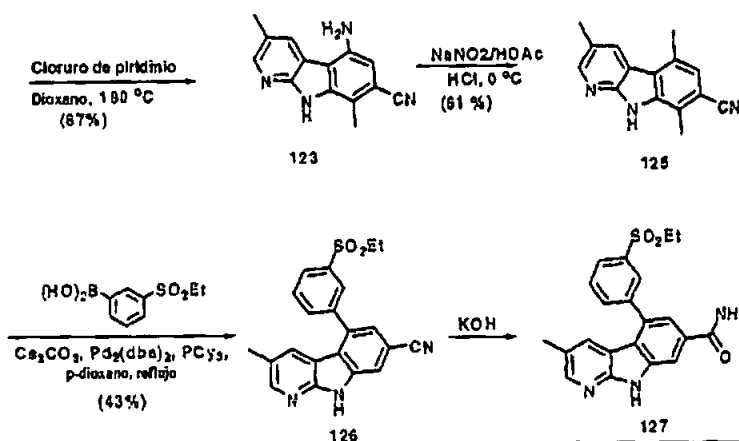
5

**Compuesto 122:** 4-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-3,5-dinitro-benzonitrilo

10



15

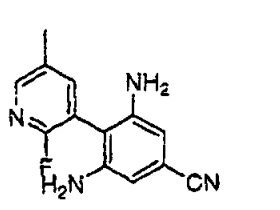


4-Cloro-3,5-dinitro-benzonitrilo (200 mg, 0.88 mmol), 2-fluoro-3-yodo-5-picoliona (208 mg, 0.88 mmol), y cobre (polvo 45  $\mu$ m, 168 mg, 2.6 mmol) se combinaron en DMF (2 mL) en un tubo sellado purgado con nitrógeno. La reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos en el microondas. La reacción se diluyó con acetona y el los sólidos se removieron por filtración. La solución se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de

gel de sílice (80% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos) dio 119 mg (45%) del compuesto del título como un sólido débilmente amarillo, el cual fue lento para cristalizar. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.50 (s, 2H), 8.16 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 2.38 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 303; encontrado 303.

**Compuesto 123:** 3,5-Diamino-4-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-benzonitrilo

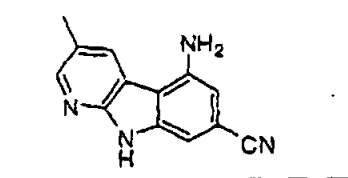
10



El Compuesto 122 (119 mg, 0.39 mmol) se agitó en HOAc (3 mL) con H<sub>2</sub>O (0.5 mL) y se agitó a 76°C. Se agregó polvo de hierro (malla ~325, 88 mg, 1.56 mmol), y la reacción se agitó durante 4 h. La solución se concentró in vacuo, se diluyó con EtOAc (30 mL), y se hizo básica con NaHCO<sub>3</sub> saturada. El material luego se filtró a través de Celite, y los orgánicos se separaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron en vacío para dar 148 mg (66%) del compuesto del título como un aceite café. MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>, 243; encontrado 243.

**Compuesto 124:** 5-Amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo

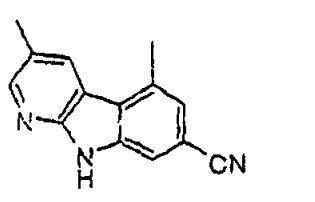
25



El Compuesto 123 (148 mg, 0.61 mmol) se disolvió  
 5 en dioxano (2 mL) con cloruro de piridinio (80 mg), y la  
 solución se calentó a 180°C en el microondas durante 15  
 minutos. La solución se concentró *in vacuo*. La purificación  
 por cromatografía instantánea (20% acetona/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio  
 118 mg (87%) del compuesto del título como un sólido  
 10 blanquecino. MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>, 223;  
 encontrado 223.

**Compuesto 125:** 5-yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-  
 b]indol-7-carbonitrilo

15

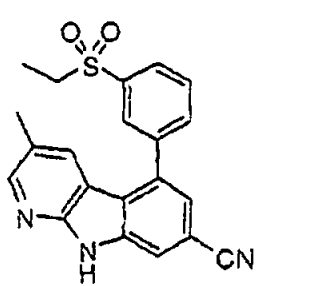


El Compuesto 124 (118 mg, 0.53 mmol) se disolvió  
 en HOAc (2 mL) con H<sub>2</sub>O (1 mL), y la solución se agitó a  
 20 0°C. Se agregó el concentrado de HCl (120 µL) en H<sub>2</sub>O  
 (120 mL), y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se  
 agregó por goteo nitrito de sodio (54 mg, 0.78 mmol) en H<sub>2</sub>O  
 (120 µL), y la solución roja se agitó durante 10 minutos.  
 Una solución de yoduro (10 mg) y yoduro de potasio (129 mg,  
 25 0.78 mmol) en H<sub>2</sub>O (300 µL) se agregó por goteo, y la

solución café espumosa se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego 30 minutos mientras se calentaba a t.a. La reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 mL) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Los orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía de gel de sílice dio 108 mg (61%) del compuesto del título como un sólido débilmente amarillo. MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>lN<sub>3</sub>, 334; encontrado 334.

10                    **Compuesto 126:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo

15

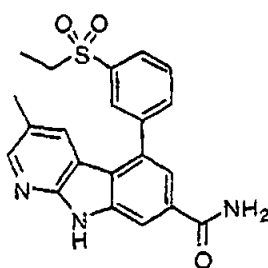


El compuesto del título se preparó en 43% de rendimiento del Compuesto 125 de acuerdo al procedimiento detallado en la preparación del compuesto 81. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.00 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.89-7.98 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.35 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.33 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 376; encontrado 376.

25

**Compuesto 127:** Amida del ácido 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

5

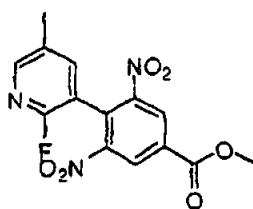


El Compuesto 126 (30 mg, 0.08 mmol) se agitó en dioxano (2 mL) a t.a. Se agregó una solución de hidróxido de potasio (25 mg, 0.44 mmol) en 30% de solución de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1 mL), y la reacción se agitó durante 18 h. La solución se neutralizó con HCl 1N y se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de gel de sílice 5 a 8% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dio 14.8 mg (47%) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.02 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.88 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.34 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.31 (s, 3H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 394; encontrado 394.

20

**Compuesto 128:** Metiléster del ácido 4-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-3,5-dinitro-benzoico

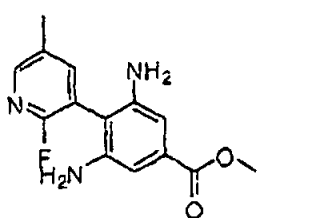
25



El compuesto del título se preparó del metiléster del ácido 4-cloro-3,5-dinitro-benzoico en 94% de rendimiento de acuerdo al procedimiento detallado para la preparación del Compuesto 122. MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{14}H_{10}FN_3O_6$ , 336; encontrado 336.

**Compuesto 129:** Metiléster del ácido 3,5-diamino-4-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-benzoico

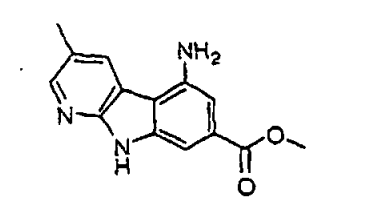
10



El Compuesto 128 (2.02, 6.03 mmol) se agitó en MeOH (150 mL) con 10% Pd/C (200 mg) bajo un balón de hidrógeno durante 1.5 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar 1.64 g (99%) del compuesto del título como un sólido café. MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{14}H_{14}FN_3O_2$ , 276; encontrado 276.

**Compuesto 130:** Metiléster del ácido 5-amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

20



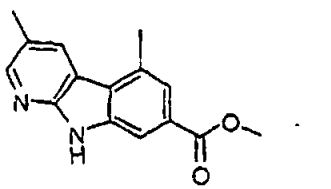
El compuesto del título se preparó en 88% de rendimiento del ejemplo del Compuesto 128 de acuerdo al

25



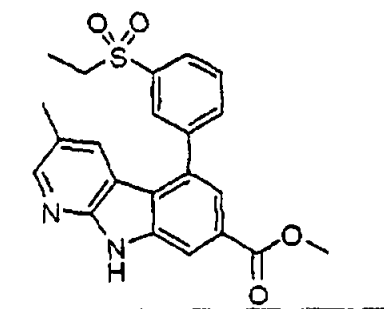
procedimiento detallado para la preparación del Compuesto 124. MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{14}H_{13}N_3O_2$ , 256; encontrado 256.

5                    **Compuesto 131:** Metiléster del ácido 5-yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



10                    El compuesto del título se preparó en 69% de rendimiento del Compuesto 130 de acuerdo al procedimiento detallado para la preparación del Compuesto 125. MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{14}H_{11}IN_2O_2$ , 367; encontrado 367.

15                    **Compuesto 131:** Metiléster del ácido 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

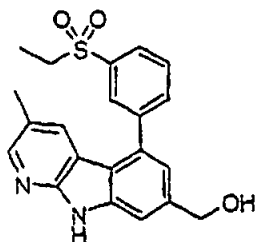


20                    El compuesto del título se preparó en 65% de rendimiento del Compuesto 131 de acuerdo al procedimiento detallado en la preparación del Compuesto 81. MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{22}H_{20}N_2O_4S$ , 409; encontrado 409.

25

**Compuesto 133:** [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanol

5

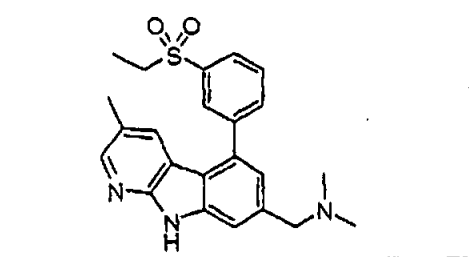


La reducción de LAH del Compuesto 132 proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.29 (t,  $J = 7.45$  Hz, 5H) 2.40 (s, 4H) 7.34 (s, 1H) 7.74 (d,  $J = 0.51$  Hz, 1H) 7.90 (t,  $J = 7.83$  Hz, 2H) 7.99 (s, 1H) 8.03 (ddd,  $J = 7.71, 1.39, 1.26$  Hz, 2H) 8.11 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H) 8.22 (t,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.27 (br. s., 1H) [M+H] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , 381; encontrado, 381.

15

**Compuesto 134:** [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilmetil]-dimetil-amina

20



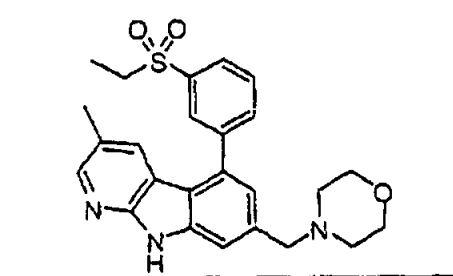
El cloruro de metansulfonilo (18  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol) se agregó a una solución del Compuesto 133 (46 mg, 0.12 mmol) y diisopropiletilamina (43  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol) en THF (1 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 3 h, se agregó dimetilamina (2M, 1 mL, 2 mmol), y la reacción se agitó

durante 16 h. La solución se concentró en vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar 32 mg (65%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.36 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.05 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.33 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.94 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.30 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , 408; encontrado 408.

10

**Compuesto 135:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-morfolin-4-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indol

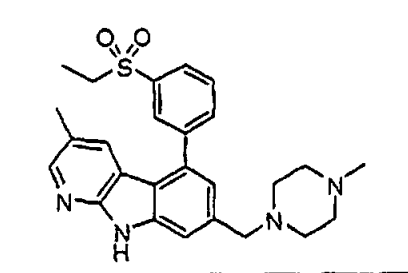
15



El compuesto del título se preparó del Compuesto 133 y morfolina de acuerdo al procedimiento detallado para la preparación del Compuesto 134.  $^1\text{H}$  NMR. (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.42 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.97 (s, 1H), 7.90 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.87 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.00-4.09 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 450; encontrado 450.

**Compuesto 136:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-9H-pirido[2,3-b]indol

5



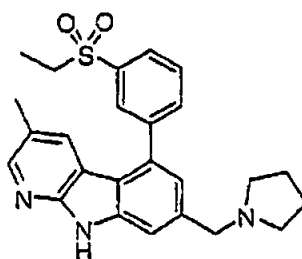
El compuesto del título se preparó del Compuesto 133 y morfolina de acuerdo al procedimiento detallado para la preparación del Compuesto 134. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ

10 8.39 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.49 (s, 1H). 4.38 (s, 2H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.26-3.40 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado

15 para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 463; encontrado 463.

**Compuesto 137:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-pirrolidin-1-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indol

20



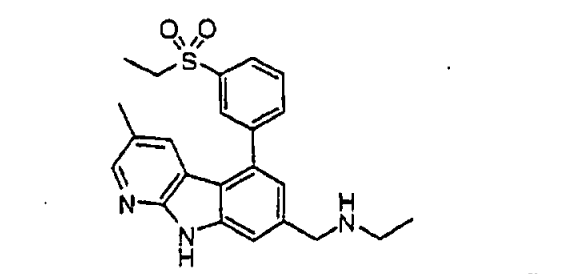
El compuesto del título se preparó del Compuesto 133 y morfolina de acuerdo al procedimiento detallado para la preparación del Compuesto 134. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ

25 la preparación del Compuesto 134. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ

8.36 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz),  
 8.04 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.96 (s, 1H), 7.91 (t, 1H,  $J =$   
 7.6 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.51-  
 3.60 (m, 2H), 3.20-3.36 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.15-2.23  
 5 (m, 2H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS  
 (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{25}H_{22}N_3O_2S$ , 434; encontrado 434.

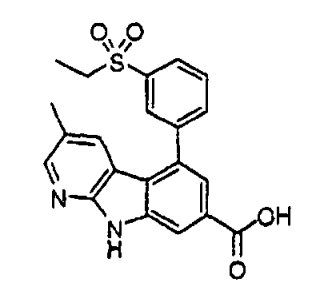
**Compuesto 138:** [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-  
 9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilmetil]-etil-amina

10



El compuesto del título se preparó del Compuesto  
 15 133 y morfolina de acuerdo al procedimiento detallado para  
 la preparación del Compuesto 134.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$   
 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.97  
 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.84 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.64 (s,  
 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.34 (q, 2H,  
 20  $J = 7.2$  Hz), 2.99-3.07 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.20-1.29 (m,  
 6H). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{23}H_{25}N_3O_2S$ , 408;  
 encontrado 408.

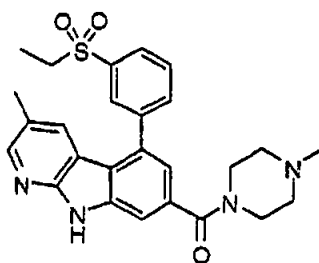
**Compuesto 139:** ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-  
 25 metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



5 El Compuesto 132 (260 mg, 0.64 mmol) se agitó NaOH 1N (1 mL) en MeOH (2 mL) a 60°C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar, y se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Los Orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 228 mg (90%) del compuesto del título  
 10 como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.34 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.31 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado  
 15 para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 395; encontrado 395.

Compuesto 140: [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

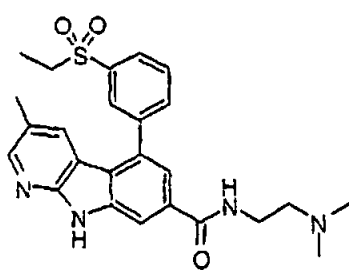
20



El Compuesto 139 (40 mg, 0.1 mmol) y HOBT (17 mg, 0.11 mmol) se agitó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a t.a. EDC (29 mg, 0.11 mmol)

0.15 mmol) y se agregaron 1-metilpiperazina (45 mL, 0.4 mmol), y la reacción se agitó durante 3 h. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentraron *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio 32 mg (67%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.87-7.95 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.39-3.62 (m, 4H), 3.31 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 3.16-3.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 477; encontrado 477.

**Compuesto 141:** (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



20

El compuesto del título se preparó en 65% de rendimiento de acuerdo al procedimiento detallado para la preparación del Compuesto 140.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.38 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.04 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.91 (t, 1H,  $J = 7.6$

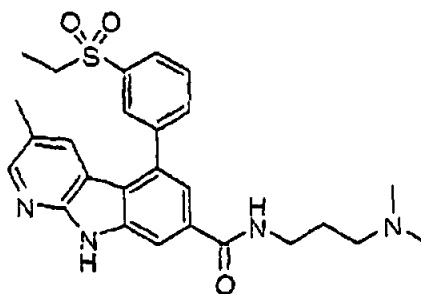
25

Hz), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.42 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.34 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.01 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{25}H_{29}N_4O_3S$ , 465; encontrado 465.

5

**Compuesto 142:** (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

10

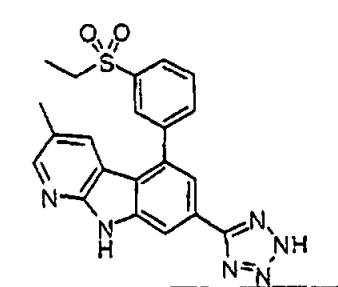


El compuesto del título se preparó en 63% de rendimiento de acuerdo al procedimiento detallado para la preparación del Compuesto 140.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.39 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 3.56 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.20-3.35 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] calculado para  $C_{26}H_{30}N_4O_3S$ , 478; encontrado 478.

20

**Compuesto 143:** 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(2H-tetrazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol

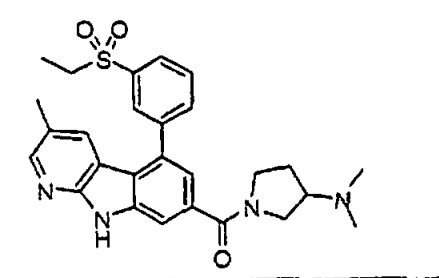




5 El Compuesto **126** (14 mg, 0.037 mmol), azida de sodio (9.7 mg, 0.15 mmol), y cloruro de amonio (8.0 mg, 0.15 mmol) se combinaron en DMF (1 mL) y se calentaron a 158°C en el microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa dio 12 mg (77%) del compuesto del título  
 10 como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.35 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02-8.11 (m, 2H), 7.94 (t, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.44 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ , 419;  
 15 encontrado 419.

**Compuesto 144:** (3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanona

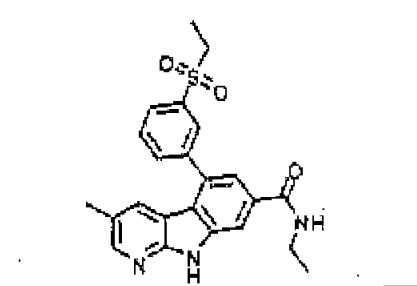
20



El compuesto del título se preparó en 71% de  
 25 rendimiento de acuerdo al procedimiento detallado para la

preparación del Compuesto 140.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.33 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.90 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.71-4.16 (m, 5H), 3.32 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.85-3.05 (m, 6H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[\text{m}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 491; encontrado 491.

10                      **Compuesto 145:** N-etil-5-(3-(etilsulfonyl)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



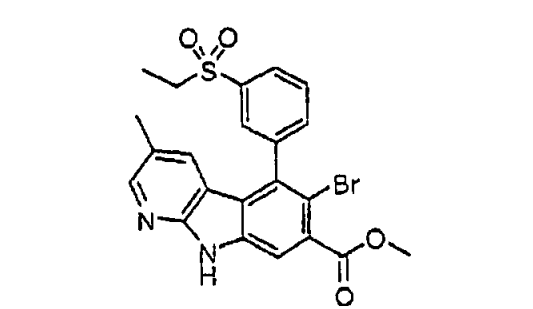
15

El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 140.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.28 (dt,  $J = 10.29, 7.23$  Hz, 7H), 2.37 (s, 3H), 3.32 - 3.36 (m, 2H), 3.48 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H), 8.06 (ddd,  $J = 7.70, 1.39, 1.26$  Hz, 1H), 8.11 - 8.14 (m, 1H), 8.12 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H), 8.24 (t,  $J = 1.77$  Hz, 1H), 8.33 (s, 1H)  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 422; encontrado, 422.

25

**Compuesto 146:** Metiléster del ácido 6-Bromo -5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

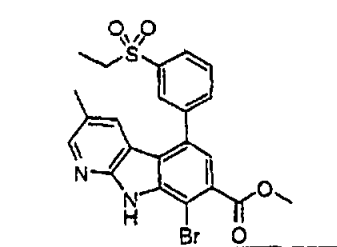
5



N-Bromosuccinimida (59 mg, 0.33 mmol) se agregó a una solución del Compuesto 132 (128 mg, 0.31 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) a t.a. La reacción se agitó durante 18 h a  $30^\circ\text{C}$  y luego se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC preparativa dio 36 mg (24%) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.28 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.72 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.08 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.22 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.34 (s, 3H), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 487, 489; encontrado 487, 489.

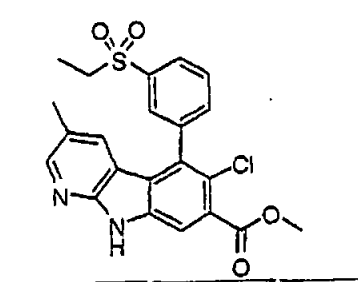
**Compuesto 147:** Metiléster del ácido 8-Bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

25



El compuesto del título se aisló en 8% de rendimiento de la reacción anterior para la preparación del Compuesto 146.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.32 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.20 (m, 3H), 7.94 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.79-7.88 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.22 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.49 (s, 3H). 1.35 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_1\text{S}$ , 487, 489; encontrado 487, 489.

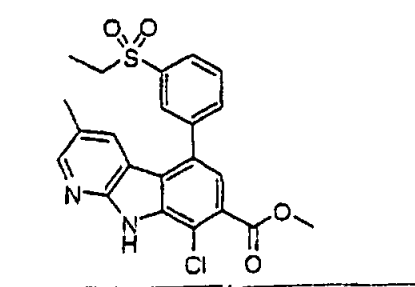
Compuesto 148: Metiléster del ácido 6-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



N-Clorosuccinimida (79 mg, 0.59 mmol) se agregó a una solución del Compuesto 132 (220 mg, 0.54 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) con HOAc (1 mL) a t.a. La reacción se agitó durante 18 h a  $32^\circ\text{C}$  y luego se concentró *in vacuo*. La purificación por HPLC dio 88 mg (37%) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.20 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11-8.19 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.74 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.28 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.23 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.37 (s, 3H), 1.34 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado

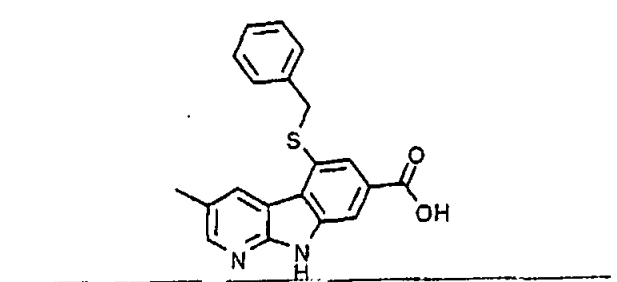
para  $C_{22}H_{19}ClN_2O_4S$ , 443, 445; encontrado 443, 445.

**Compuesto 149:** Metiléster del ácido 8-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



El compuesto del título se aisló en 5% de rendimiento de la reacción anterior para la preparación del Compuesto 146.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.70 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.26 (m, 3H), 7.94 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.80-7.88 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.23 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.50 (s, 3H), 1.36 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz). MS (ES)  $[m+H]$  calculado para  $C_{22}H_{19}ClN_2O_4S$ , 443, 445; encontrado 443, 445.

**Compuesto 150:** Ácido 5-(benciltio)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico

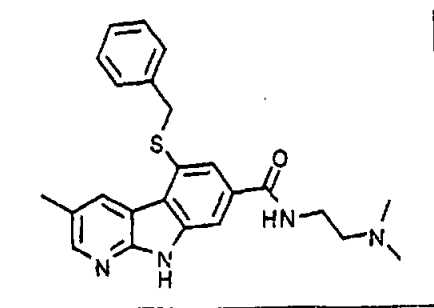


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación

del Compuesto 21.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD  $\delta$  ppm 2.52 (s, 3H) 4.39 (s, 2H) 7.15-7.29 (m, 3H) 7.34 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 2H) 7.87 (s, 2H) 7.92 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.75 (br. s., 1H) [M+H] calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 349; encontrado, 5 349.

**Compuesto 151:** 5-(benciltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

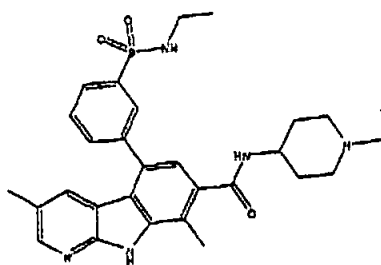
10



El compuesto del título se sintetizó del  
15 Compuesto 150 utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 140.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 2.53 (s, 3H) 3.02 (s, 6H) 3.43 (t,  $J$  = 5.81 Hz, 2H) 3.82 (t,  $J$  = 5.81 Hz, 2H) 4.42 (s, 2H) 7.16 - 7.26 (m, 3H) 7.31 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 2H) 7.82 (d,  $J$  = 1.26  
20 Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.80 (s, 1H) [M+H] calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$ , 419; encontrado, 419.

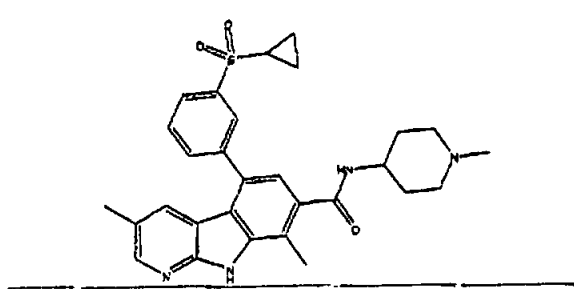
**Compuesto 152:** 5-(3-(N-etilsulfamoil)fenil)-8-metoxi-3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

25



5 El compuesto del título se sintetizó  
utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito  
en la preparación del Compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  
Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.04 (m, 1H)  
7.88 (m, 1H) 7.75 (m, 1H) 7.81 (t,  $J$  = 7.84 Hz, 1H)  
10 7.24 (s, 1H) 4.22 (m, 1H) 3.62 (m, br, 2H) 3.22 (m,  
2H) 3.01 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) 2.92 (s, 3H) 2.72 (s, 3H)  
2.36 (m, 5H) 1.93 (m, 2H) 1.11 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 3H).  
[M+H] calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 520; encontrado, 520.

15 **Compuesto 153:** 5-(3-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-  
3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-  
b]indol-7-carboxamida

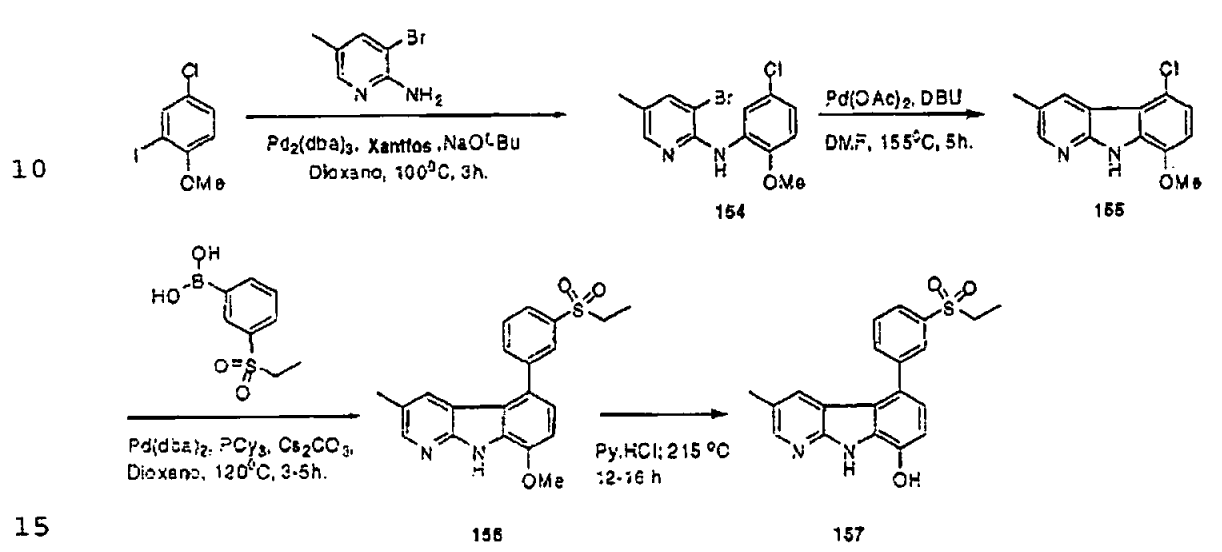


20 El compuesto del título se sintetizó utilizando  
un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación  
del Compuesto 87.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.32 (s,  
25 1H) 8.19 (s, 1H) 8.11 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.89 (m, 2H) 7.3

(s, 1H) 4.22 (m, 1H) 3.74 (m, 1H) 3.64 (m, 2H) 3.65 (m, 2H) 3.22 (m, 2H) 2.93 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 2.36 (m, 5H) 1.93 (m, 2H) 1.28 (m, 2H) 1.14 (m, 2H). [M+H] calculado para  $C_{29}H_{33}N_4O_3S$ , 517; encontrado, 517.

5

**Compuesto 154:** 3-bromo-N-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-amina

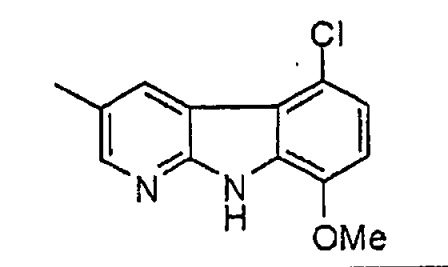


En un matraz de fondo redondo secado en horno de se 50 mL se agregó secuencialmente 4-cloro-2-yodo-1-metoxibenceno (1.13 g, 4.2 mmol), 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (945 mg, 5.05 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (192 mg, 0.21 mmol), xantfos (146 mg, 0.06 mmol) y  $Na^tBuO$  (605 mg, 6.3 mmol) a temperatura ambiente. Los materiales sólidos se mantuvieron bajo vacío durante 5 minutos, y luego se volvieron a llenar con nitrógeno. Este proceso se repitió tres veces antes de agregar dioxano desgasificado seco (10 mL). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 15



minutos, y luego a 100°C durante 1 h. Finalmente al completarse la reacción, se diluyó con éter y se filtró a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice con varios lavados. Todos los lavados y el filtrado se concentró en vacío y el residuo sin purificar se purificó además por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (1.16 g, 84%).

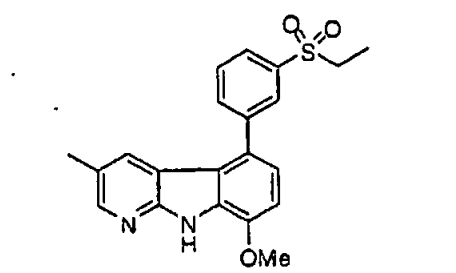
Compuesto 155: 5-cloro-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol



A una solución agitada del Compuesto 154 (1.0 g, 3.05 mmol) en DMF anhidro y desgasificado (10 mL), se agregaron Pd(OAc)<sub>2</sub> (69 mg, 3.1 mmol) y DBU (1.37 mL, 9.15 mmol), bajo nitrógeno. Después se agitó durante 6 h., a 155°C la reacción se extinguió mediante adición de agua (20 mL). Los precipitados sólidos se filtraron y se lavaron completamente con agua. El residuo se secó bajo vacío y se purificó por cromatografía instantánea para otorgar el compuesto del título (488 mg, 65%).

**Compuesto 156:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol:

5

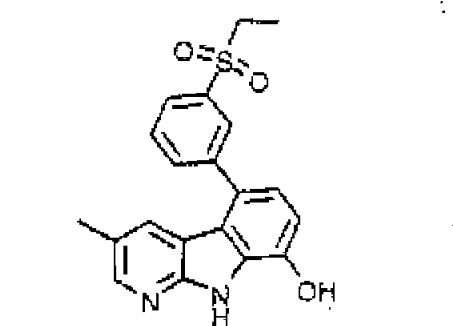


A una solución agitada del Compuesto 155 (400 mg, 1.62 mmol) y ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (694 mg, 3.24 mmol) en dioxano anhidro y desgasificado (8 mL), se  
 10 agregaron  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (140 mg, 0.24 mmol),  $\text{PCy}_3$  (0.68 mL, solución de 20 % en peso en tolueno, 0.49 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.32 g, 4.05 mmol), bajo nitrógeno. Después se agitó durante 6 h. bajo reflujo (baño de aceite temperatura 125°C) la reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través  
 15 de una almohadilla pequeña de celite. El residuo se lavó completamente con EtOAc y 10% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Todos los lavados y el filtrado se concentraron en vacío y el residuo sin purificar se trituroó con éter y luego con MeOH. La masa sin purificar se secó bajo vacío para dar el compuesto del  
 20 título (493 mg, 80%) el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Compuesto 157:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol

25

5

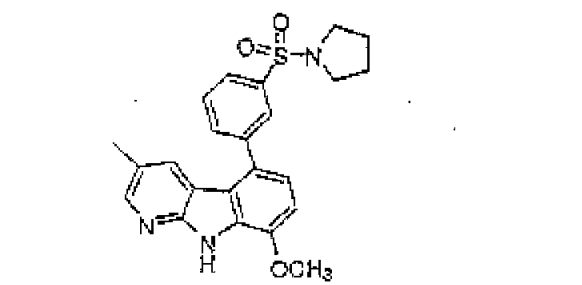


El Compuesto 156 (450 mg, 1.18 mmol) y clorhidrato de piridina (2.73 g, 23.6 mmol) se incorporó en un tubo sellado y se calentó a 215°C durante 12 h. La masa negra se disolvió en agua y se extrajo dos veces con 5 % de EtOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y la masa restante se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (259 mg, 60%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.25 (s, 3H) 3.40 (q, J = 7.49 Hz, 2H) 6.97 (s, 2H) 7.54 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.83 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.94 - 7.98 (m, 2H) 8.06 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.24 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 10.08 (s, 1H) 11.73 (s, 1H). [M+H] calculado para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 367; encontrado, 367.1.

20

**Compuesto 158:** 8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

25

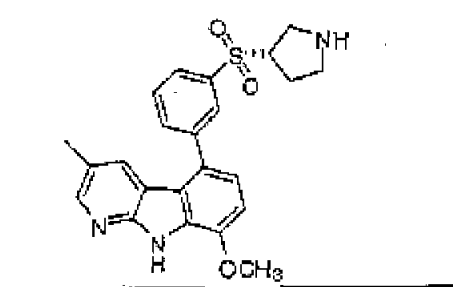


El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.72 - 1.68 (m, 4H) 2.25 (s, 3H) 3.23 - 3.19 (m, 4H) 4.02 (s, 3H) 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H) 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 7.47 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 7.83 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 7.90 - 7.94 (m, 3H) 8.26 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 12.03 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 422.2; encontrado, 422.3.

10

Compuesto 159: (R)-8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol

15



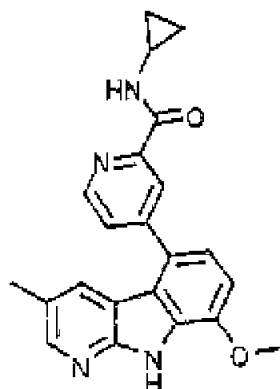
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.92 - 2.02 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 2.74 - 2.87 (m, 2H) 3.03 (dd,  $J = 8.0, 8.1$ , Hz, 1H) 3.11 (dd,  $J = 5.31, 8.0$  Hz, 1H) 3.17 (d,  $J = 5.31$  Hz, 1H) 4.02 (s, 3H) 7.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 7.51 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.97 (d,  $J =$

25

7.96 Hz, 1H) 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 8.07 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.26 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 12.04 (s, 1H); [M+H] calculado para  $C_{23}H_{23}N_3O_3S$ , 422.2; encontrado, 422.3.

5                    **Compuesto 160:** N-ciclopropil-4-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)picolinamida

10



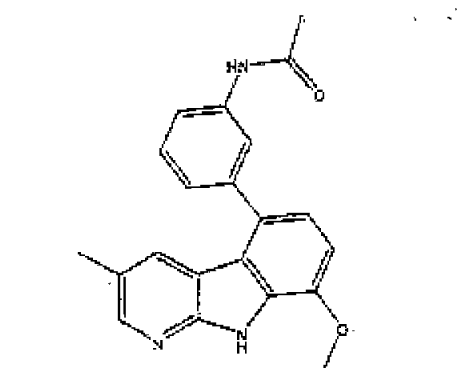
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 0.74 (br. s., 2H) 0.88 (d,  $J = 9.35$  Hz, 2H) 2.37 (s, 3H) 4.11 (s, 3H) 7.22 (s, 2H) 7.82 (br. s., 1H) 7.94 (s, 1H) 8.26 (br. s., 1H) 8.36 (br. s., 1H) 8.76 (br. s., 1H) [M+H] calculado para  $C_{22}H_{20}N_4O_2$ , 373; encontrado, 373.

20

**Compuesto 161:** N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)acetamida

25

5

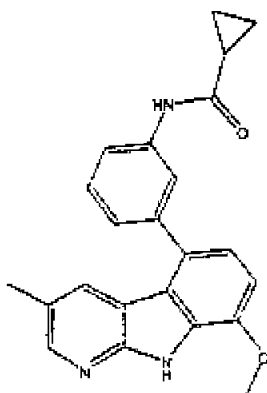


El compuesto del título se sintetizó del  
 Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
 detallado en la preparación del Compuesto 156. <sup>1</sup>H NMR (400  
 10 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.24 (s, 1. H) 8.18 (s, 1H) 7.93 (s, 1H)  
 7.56 (m, 1H) 7.52 (t, J = 7.56 Hz, 1H) 7.34 (m, 1H) 7.22  
 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.18 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 4.11 (s, 3H)  
 2.40 (s, 3H) 2.17 (s, 3H). [M+H] calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>,  
 346; encontrado, 346.

15

Compuesto 162: N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-  
 pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida

20

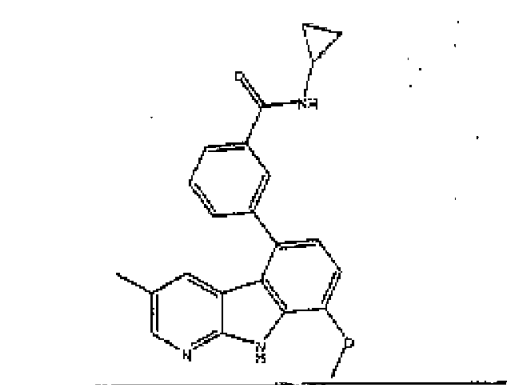


El compuesto del título se sintetizó del  
 25 Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel

detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.52 (m, 2H) 7.27 (m, 3H) 4.11 (s, 3H) 2.43 (s, 3H) 1.80 (m, 1H) 0.95 (m, 2H) 0.88 (m, 2H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ , 372; encontrado, 372.

Compuesto 163: N-ciclopropil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida

10



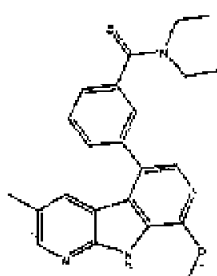
15

El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.26 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.91 (m, 2H) 7.77 (m, 1H) 7.66 (t,  $J = 7.56$  Hz, 1H) 7.24 (m, 2H) 4.12 (s, 3H) 2.80 (m, 1H) 2.38 (s, 3H) 0.82 (m, 2H) 0.66 (m, 2H) [M+H] calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ , 372; encontrado, 372.

20

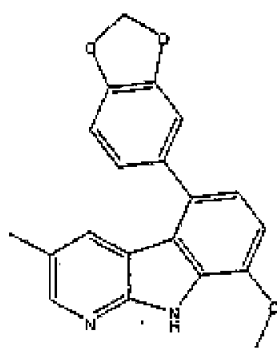
Compuesto 164: N,N-diethyl-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida

25



5 El compuesto del título se sintetizó del  
 Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
 detallado, en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400  
 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.26 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.91 (m, 2H)  
 7.77 (m, 1H) 7.66 (t,  $J$  = 7.56 Hz, 1H) 7.24 (m, 2H) 4.12  
 10 (s, 3H) 3.99 (q,  $J$  = 7.52 Hz 1H) 2.38 (s, 3H) 1.35 (t,  $J$  =  
 7.52 Hz, 6H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ , 387;  
 encontrado, 387.2

Compuesto 165: 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-8-  
 15 metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



20

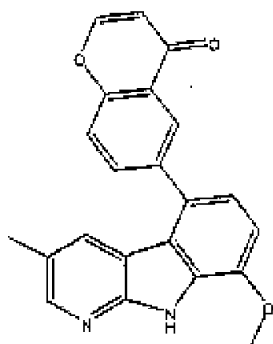
El compuesto del título se sintetizó del  
 Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
 detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400  
 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H) 7.20 (d,  $J$  = 8.36 Hz, 1H)  
 25 7.18 (d,  $J$  = 8.36 Hz, 1H) 7.04 (m, 4H) 6.10 (s, 2H) 4.11



(s, 3H) 2.42 (s, 3H). [M+H] calculado para  $C_{20}H_{17}N_2O_3$ , 333; encontrado, 333.

Compuesto 166: 6-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-4H-cromen-4-ona

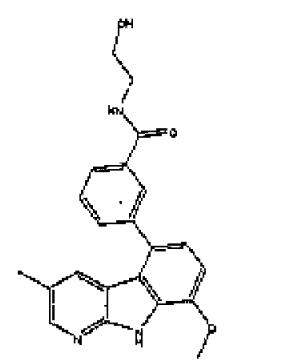
10



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H) 8.29 (m, 2H) 8.07 (m, 2H) 7.84 (d,  $J = 8.84$  Hz, 1H) 7.31 (m, 2H) 6.48 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H) 4.15 (s, 3H) 2.40 (s, 3H). [M+H] calculado para  $C_{22}H_{17}N_2O_3$ , 357; encontrado, 357.

Compuesto 167: N-(2-hidroxietil)-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida

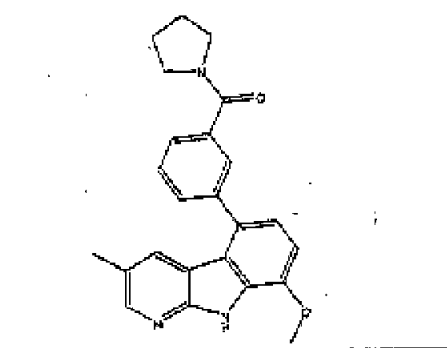
25



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H) 8.12 (m, 2H) 8.00 (m, 1H) 7.72 (m, 1H) 7.70 (t,  $J$  = 7.84 Hz, 1H) 7.34 (m, 2H) 4.14 (s, 3H) 3.75 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H) 3.56 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H) 2.43 (s, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ , 376; encontrado, 376.

10                      **Compuesto 168:**                      (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

15

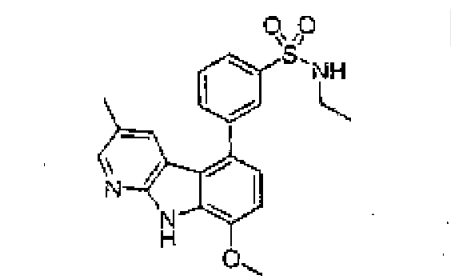


El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.70 (m, 4H) 7.26 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H) 7.21 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H) 4.12 (s, 3H) 3.64 (t,  $J$  = 6.84 Hz, 2H) 3.58 (t,  $J$  = 6.84 Hz, 2H) 2.41 (s, 3H) 1.95 (m, 4H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ , 376; encontrado, 376.

25

Compuesto 169: N-etil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida

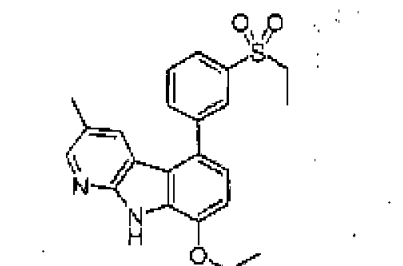
5



El compuesto del título se sintetizó del  
Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
detallado en la preparación del Compuesto 156. <sup>1</sup>H NMR (400  
10 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.00 (t, J = 7.20 Hz, 3H) 2.26 (s, 3H)  
2.86 (dd, J = 7.33, 5.81 Hz, 2H) 4.02 (s, 3H) 7.07 (d, J =  
8.08 Hz, 1H) 7.12 - 7.18 (m, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.69 (t, J =  
5.81 Hz, 1H) 7.79 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.84 (d, J = 1.52  
Hz, 1H) 7.89 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 8.00 (d, J = 1.77 Hz, 1H)  
15 8.26 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 12.06 (s, 1H); ESI-MS: m/z  
calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 395.13; encontrado 396.3 (M+H)<sup>+</sup>

Compuesto 170: 8-etoxi-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-  
3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

20

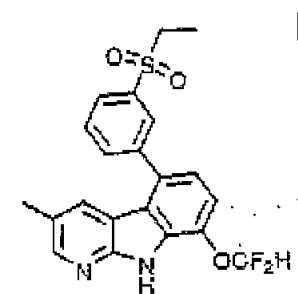


El compuesto del título se sintetizó utilizando  
25 una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la

preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 1.48 (t,  $J = 6.95$  Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 3.41 (q,  $J = 7.49$  Hz, 2H) 4.31 (q,  $J = 7.24$  Hz, 2H) 7.07 - 7.11 (m, 1H) 7.09 (d,  $J = 6.32$  Hz, 1H) 7.12 - 7.17 (m, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.00 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 7.97 (dd,  $J = 3.41, 1.64$  Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (br. s., 1H) 12.03 (br. s., 1H); ESI-MS:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  394.14; encontrado 395.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

10                      **Compuesto 171:**                      8-(difluorometoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

15

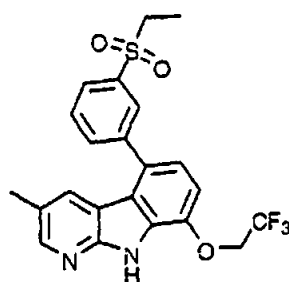


El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.42 (d,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 7.17 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.40 (t,  $J = 73.6$  Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.89 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.0-8.1 (m, 2H) 8.11 (t,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 8.33 (br. s., 1H) 12.36 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  417; encontrado, 417.3.

25

**Compuesto 172:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

5

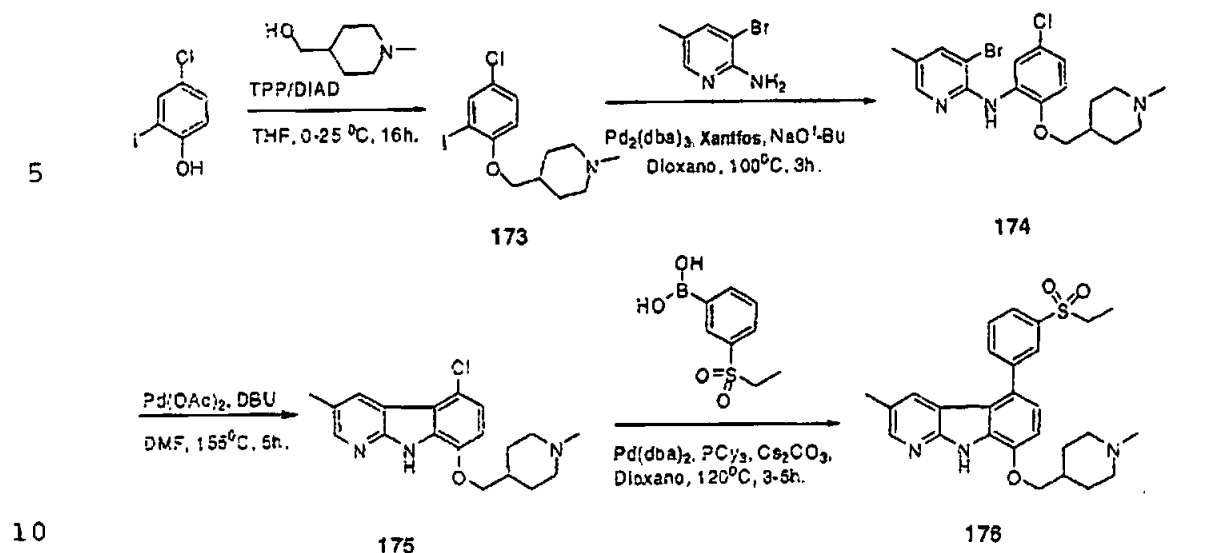


El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la  
 10 preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J$  = 7.45 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.42 (q,  $J$  = 7.33 Hz, 2H) 5.03 (q,  $J$  = 9.01 Hz, 2H) 7.13 (d,  $J$  = 8.34 Hz, 1H) 7.32 (d,  $J$  = 8.34 Hz, 1H) 7.54 (d,  $J$  = 1.26 Hz, 1H) 7.87 (t,  $J$  = 7.71 Hz, 1H) 8.00 (td,  $J$  = 8.72, 1.26 Hz, 2H)  
 15 8.09 (t,  $J$  = 1.64 Hz, 1H) 8.31 (d,  $J$  = 1.77 Hz, 1H) 12.23 (s, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  449; encontrado, 449.3.

20

25

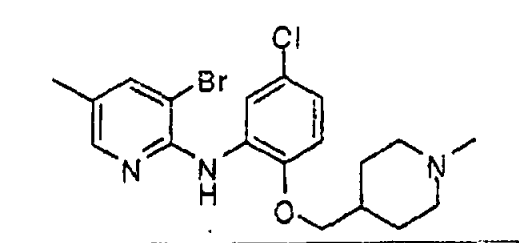
**Compuesto 173: 4-((4-cloro-2-yodofenoxi)metil)-1-metilpiperidina**



A una solución agitada de 4-cloro-2-yodofenol (1.72 g, 6.75 mmol) en THF anhidro (10.0 mL) se agregaron secuencialmente (1-metilpiperidin-4-il)metanol (1.31 g, 10.14 mmol) y trifenilfosfina (2.66 g, 10.14 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se le agregó diisopropil-azodicarboxilato (1.96 mL, 10.14 mmol) se agregó a manera de goteo. Después la adición se terminó, agitando continuamente durante otras 0.5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Los solventes se removieron en vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el Compuesto 173 (1.85 g, 75%).

Compuesto 174: 3-bromo-N-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina

5

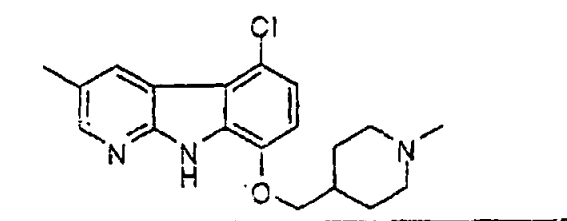


En un matraz de fondo redondo secado en horno de 50 mL se agregaron secuencialmente al Compuesto 173 (620 mg, 1.69 mmol), 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (381 mg, 2.03 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (77 mg, 0.08 mmol), xantfos (59 mg, 0.10 mmol) y  $\text{Na}^t\text{BuO}$  (244 mg, 2.53 mmol) a temperatura ambiente. Los materiales sólidos se mantuvieron bajo vacío durante 5 minutos, y luego se volvieron a llenar con nitrógeno. Este proceso se repitió tres veces antes de 15 agregar dioxano desgasificado seco (8 mL). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y luego a  $100^\circ\text{C}$  durante 2h. Finalmente al completarse la reacción, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice con 20 varios lavados. Todos los lavados y el filtrado se concentraron en vacío y el residuo sin purificar se purificó además por cromatografía instantánea para proporcionar el Compuesto 174 puro (574 mg, 80%).

25

Compuesto 175: 5-cloro-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

5

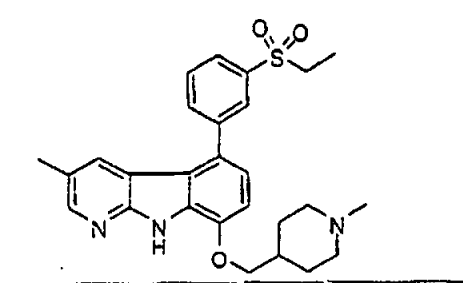


A una solución agitada del Compuesto 174 (450 mg, 1.06 mmol) en DMF anhidro y desgasificado (3 mL), se agregaron Pd(OAc)<sub>2</sub> (59 mg, 0.26 mmol) y DBU (0.48 mL, 3.18 mmol), bajo nitrógeno. Después se agitaron durante 6 h., a 155°C la reacción se extinguió por adición de agua (5 mL). Los precipitados sólidos se filtraron y se lavaron completamente con agua. El residuo se secó bajo vacío y se purificó por cromatografía instantánea para otorgar el Compuesto 175 (237 mg, 65%).

15

Compuesto 176: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

20



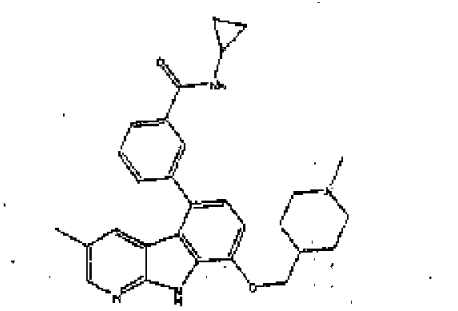
A una solución agitada del Compuesto 175 (170 mg, 0.49 mmol) y ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (265 mg, 1.24 mmol) en dioxano anhidro y desgasificado (5 mL), se



agregaron  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (70 mg, 0.12 mmol),  $\text{PCy}_3$  (0.34 mL, 20 % en peso de solución en tolueno, 0.24 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (479 mg, 1.47 mmol), bajo nitrógeno. Después se agitó durante 6 h. bajo reflujo (baño de aceite a temperatura de 125°C) la reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla pequeña de celite. El residuo se lavó completamente con EtOAc y 10% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Todos los lavados y el filtrado se concentraron en vacío y el residuo sin purificar se trituroó con éter y luego con MeOH y luego se purificó a través de HPLC preparativa para dar el Compuesto 176 (176 mg, 75%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.20 (t,  $J = 7.34$  Hz, 3H) 1.50 - 1.61 (m, 2H) 2.18 (br. s., 1H) 2.13 - 2.20 (m, 1H) 2.23 - 2.31 (m, 5H) 2.82 (s, 3H) 2.98 - 3.09 (m, 2H) 3.39 (q,  $J = 7.34$  Hz, 2H) 3.54 (d,  $J = 10.60$  Hz, 2H) 4.12 (d,  $J = 6.52$  Hz, 2H) 7.06 - 7.17 (m, 2H) 7.53 (s, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.74$  Hz, 1H) 7.96 (d,  $J = 7.66$  Hz, 1H) 8.00 (d,  $J = 7.66$  Hz, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.28 (d,  $J = 1.47$  Hz, 1H) 11.83 (br. s., 1H),  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 478.2: encontrado, 478.4;  $[\text{M}+\text{H}+\text{TFA}]$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3\text{S}$ , 592.2; encontrado, 592.4.

**Compuesto 177:** N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida

5



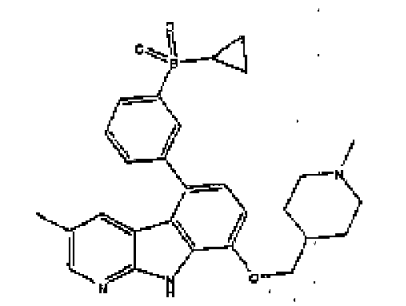
El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )

10  $\delta$  8.28 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.92 (m, 3H) 7.79 (m, 1H) 7.67 (t,  $J = 7.56$  Hz, 1H) 7.25 (d,  $J = 8.36$  Hz, 1H) 7.21 (d,  $J = 8.36$  Hz, 1H) 4.24 (d,  $J = 6.08$  Hz, 2H) 3.65 (m, br, 2H) 3.14 (m, 2H) 2.94 (m, 4H) 2.38 (m, 6H) 1.75 (m, 2H) 0.83 (m, 2H) 0.66 (m, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ , 469;

15 encontrado, 469.

**Compuesto 178:** 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-blindol

20



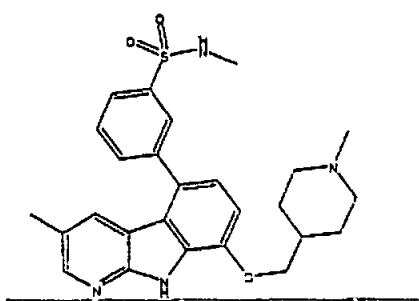
25

El compuesto del título se sintetizó utilizando

un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.56$  Hz, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.21 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H) 3.65 (m, br, 2H) 3.14 (m, 2H) 2.94 (s, 3H) 2.85 (m, 1H) 2.40 (m, 6H) 1.75 (m, 2H) 1.29 (m, 2H) 1.14 (m, 2H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 490; encontrado, 490.

Compuesto 179: N-metil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida

15

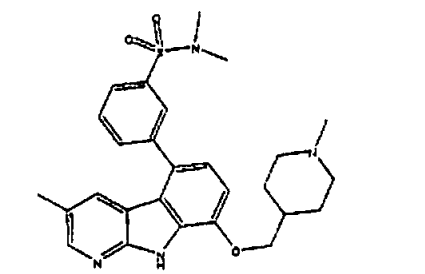


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.56$  Hz, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.21 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H) 3.65 (m, br, 2H) 3.14 (m, 2H) 2.94 (s, 3H) 2.85 (m, 1H) 2.47 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H) 1.75 (m, 2H) 1.29 (m, 2H) 1.14 (m, 2H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 479; encontrado, 479.2

25

**Compuesto 180:** N,N-dimetil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida

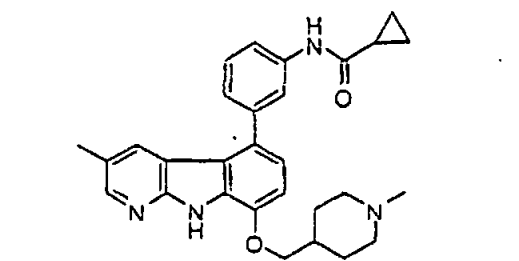
5



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.56$  Hz, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.21 d,  $J = 5.8$  Hz, 2H) 3.65 (m, br, 2H) 3.14 (m, 2H) 2.94 (s, 3H) 2.85 (m, 1H) 2.66 (s, 3H) 1.75 (m, 2H) 1.29 (m, 2H) 1.14 (m, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 493; encontrado, 493.2

**Compuesto 181:** N-(3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida

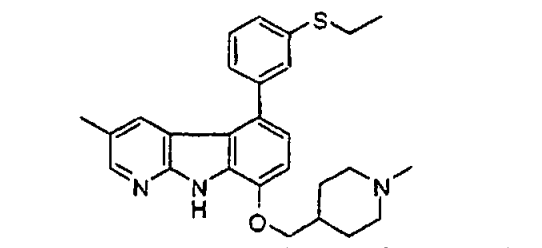
20



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la

preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.78 - 0.80 (m, 4H) 1.45 - 1.55 (m, 2H) 1.75 - 1.84 (m, 1H) 2.09 - 2.18 (m, 1H) 2.27 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.80 (d,  $J = 4.80$  Hz, 2H) 2.96 - 3.08 (m, 2H) 3.53 (d,  $J = 11.37$  Hz, 2H) 4.08 (d,  $J = 6.82$  Hz, 2H) 6.98 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.09 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H) 7.22 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.46 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.61 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.72 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.25 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 9.23 (br. s., 1H) 10.33 (s, 1H) 11.89 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ , 469.3; encontrado, 469.5;  $[\text{M}+\text{H}+\text{TFA}]$  calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$ , 583.3; encontrado, 583.5.

**Compuesto 182:** 5-(3-(etiltio)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

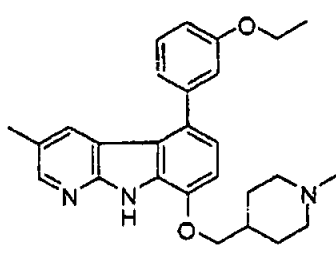


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.23 ( $J = 7.20$  Hz, 3H) 1.48 - 1.56 (m, 2H) 2.09 - 2.20 (m, 1H) 2.25 (br. s., 2H) 2.27 (s, 3H) 2.80 (d,  $J = 4.55$  Hz, 3H) 3.03 (q,  $J = 7.16$  Hz, 4H) 3.53 (d,  $J = 11.37$  Hz, 2H) 4.08 (d,  $J = 6.82$  Hz, 2H) 7.00 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H)

7.10 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H) 7.36 - 7.52 (m, 4H) 7.59 (s, 1H)  
 8.27 (s, 1H) 9.41 (br. s., 1H) 11.95 (s, 1H); [M+H]  
 calculado para  $C_{27}H_{32}N_3OS$ , 446.2; encontrado, 446.4;  
 [M+H+TFA] calculado para  $C_{29}H_{33}N_3O_3F_3S$ , 560.2; encontrado,  
 5 560.4.

**Compuesto 183:** 5-(3-etoxifenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

10

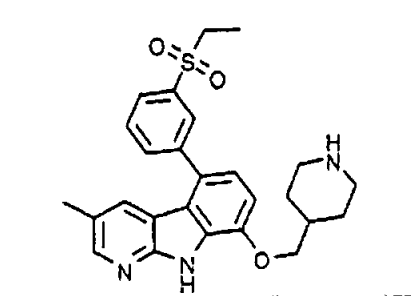


El compuesto del título se sintetizó utilizando  
 un procedimiento análogo a aquel detallado en la  
 15 preparación del Compuesto 176.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$   
 ppm 1.35 (t,  $J = 6.95$  Hz, 3H) 1.44 - 1.56 (m, 2H) 2.10 -  
 2.18 (m, 1H) 2.25 (br. s., 5H) 2.80 (d,  $J = 4.80$  Hz, 3H)  
 2.97 - 3.07 (m, 2H) 3.52 (d,  $J = 11.62$  Hz, 2H) 4.06 - 4.09  
 (m, 4H) 6.98 - 7.14 (m, 5H) 7.44 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.64  
 20 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 9.28 (br. s., 1H) 11.87 (s, 1H); [M+H]  
 calculado para  $C_{27}H_{32}N_3O_2$ , 430.2; encontrado, 430.5;  
 [M+H+TFA] calculado para  $C_{29}H_{33}N_3O_4F_3$ , 544.2; encontrado,  
 544.4.

25

**Compuesto 184:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

5



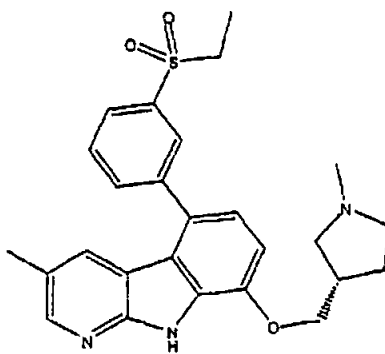
El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética a aquella detallada en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm

10 1.29 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 1.71 (d,  $J$  = 11.37 Hz, 2H) 2.27-2.40 (m, 6H) 3.11 (t,  $J$  = 12.25 Hz, 2H) 3.51 (d,  $J$  = 12.88 Hz, 2H) 4.20 (br. s., 2H) 7.28 (br. s., 2H) 7.86 (t,  $J$  = 7.70 Hz, 1H) 7.92 - 8.00 (m, 1H) 8.00 - 8.08 (m, 2H) 8.18 (br. s., 1H) 8.29 (br. s., 1H) [M+H] calculado para

15  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 464; encontrado, 464.

**Compuesto 185:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

20



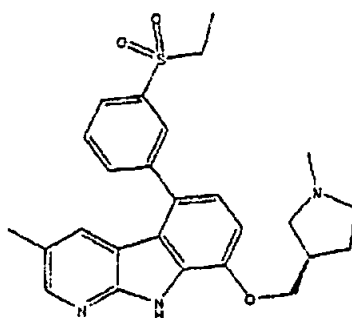
25

El compuesto del título se sintetizó utilizando

una secuencia sintética a aquella detallada en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ ) 8.31 (s, br, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.89 (m, 2H) 7.27 (m, 2H) 4.3 (m, 2H) 3.91 (m, 2H) 3.50 (m, 1H) 3.35 (t,  $J = 7.32$  Hz, 2H) 3.19 (m, 1H) 3.07 (s, 3H) 2.6-2.25 (m, 6H) 1.31 (t,  $J = 7.32$  Hz, 3H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 464; encontrado 464.

**Compuesto 186:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

15



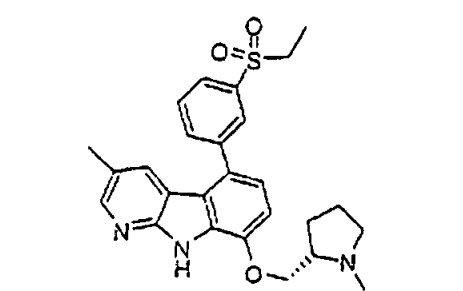
El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.31 (s, br, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.89 (m, 2H) 7.27 (m, 2H) 4.38 (m, 2H) 3.91 (m, 2H) 3.50 (m, 1H) 3.35 (t,  $J = 7.32$  Hz, 2H) 3.19 (m, 1H) 3.07 (s, 3H) 2.6-2.25 (m, 6H) 1.31 (t,  $J = 7.32$  Hz, 3H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 464; encontrado, 464.

25



**Compuesto 187:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

5

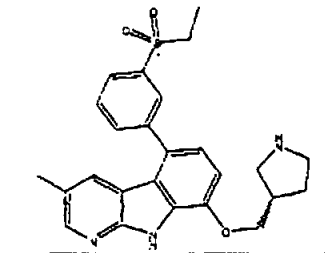


El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 1.71 - 1.77 (m, 4H) 2.12 (m, 1H) 2.26 (s, 3H) 2.45 (s, 3H) 2.78 (br. s., 1H) 3.03 (m, 1H) 3.41 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 4.07 (dd,  $J = 9.60, 6.32$  Hz, 1H) 4.28 (dd,  $J = 9.85, 5.05$  Hz, 1H) 7.06 (d,  $J = 8.01$  Hz, 1H) 7.16 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.84 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.98 (t,  $J = 7.58$  Hz, 2H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 12.06 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 464.2.; encontrado, 464.4.

20

**Compuesto 188:** (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

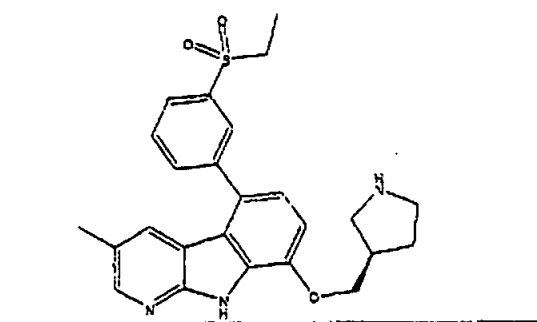
25



El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.29-8.21 (m, 2H) 8.07 (m, 1H) 8.00-7.92 (m, 2H) 7.86 (m, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.50-4.12 (m, 4H) 3.70-3.48 (m, 1H) 3.35 (t,  $J = 7.32$  Hz, 2H) 3.19 (m, 1H) 2.58 (m, 3H) 2.37 (s, 3H) 1.31 (t,  $J = 7.32$  Hz, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 450; encontrado, 450.

10                    **Compuesto 189:** (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

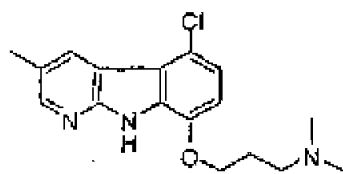
15



El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.29-8.21 (m, 2H) 8.07 (m, 1H) 8.00-7.92 (m, 2H) 7.86 (m, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.50-4.12 (m, 4H) 3.70-3.48 (m, 1H) 3.35 (t,  $J = 7.32$  Hz, 2H) 3.19 (m, 1H) 2.58 (m, 3H) 2.37 (s, 3H) 1.31 (t,  $J = 7.32$  Hz, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 450; encontrado, 450.

25

Compuesto 190: 3-(5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



5

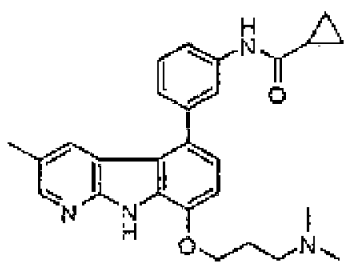
El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 175.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.75 - 0.81 (m, 4H) 1.80 (m, 1H) 2.22 (dd,  $J$  = 9.98, 5.43 Hz, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.88 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.46 - 3.51 (m, 2H) 4.28 (t,  $J$  = 5.56 Hz, 2H) 6.99 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 7.10 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 7.23 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 7.46 (t,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 7.61 (d,  $J$  = 9.09 Hz, 1H) 7.74 (d,  $J$  = 1.26 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.27 (d,  $J$  = 1.52 Hz, 1H) 9.63 (br. s., 1H) 10.34 (s, 1H) 11.90 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ , 317; encontrado, 317.2

10

15

Compuesto 191: N-(3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropan-carboxamida

20



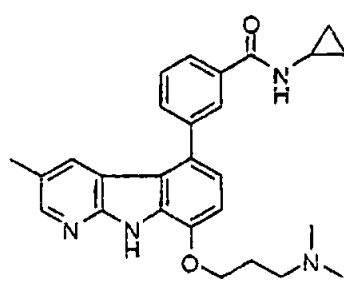
25

El compuesto del título se sintetizó del

Compuesto 190 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.75 - 0.81 (m, 4H) 1.80 (m, 1H) 2.22 (dd,  $J = 9.98, 5.43$  Hz, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.88 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.46 - 3.51 (m, 2H) 4.28 (t,  $J = 5.56$  Hz, 2H) 6.99 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.10 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.23 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.46 (t,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 7.61 (d,  $J = 9.09$  Hz, 1H) 7.74 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.27 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 9.63 (br. s., 1H) 10.34 (s, 1H) 11.90 (s, 1H); [M+H] calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ , 443.2; encontrado, 443.3.

Compuesto 192: N-ciclopropil-3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida

15



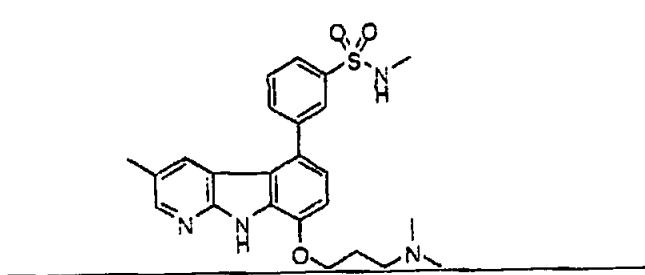
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 190 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm- 0.54 - 0.58 (m, 2H) 0.66 - 0.73 2H) 2.21 - 2.24 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 2.85 (m, 1H) 2.88 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.47 - 3.52 (m, 2H) 4.29 (t,  $J = 5.43$  Hz, 2H) 7.05 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.13 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.54

(s, 1H) 7.62 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.72 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 7.93 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.55 (d,  $J = 4.04$  Hz, 1H) 9.60 (br. s., 1H) 11.93 (s, 1H); [M+H] calculado para  $C_{27}H_{31}N_4O_2$ , 443.2; encontrado. 443.3.

5

**Compuesto 193:** 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencensulfonamida

10



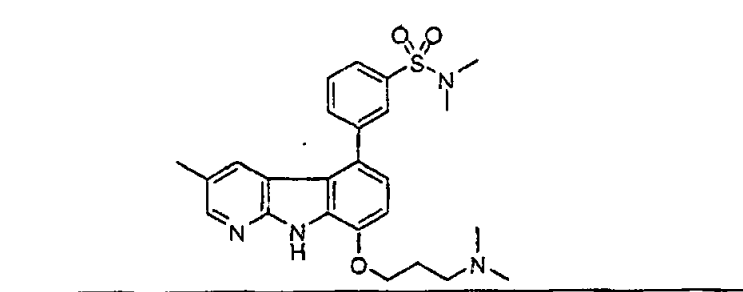
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 190 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.21–2.24 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) (m, 2H) 2.47 (s, 3H) 2.88 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.47 – 3.52 (m, 2H) 4.29 (t,  $J = 5.43$  Hz, 2H) 7.05 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.13 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.62 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.72 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 7.93 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.55 (d,  $J = 4.04$  Hz, 1H) 9.60 (br. s., 1H) 11.93 (s, 1H); [M+H] calculado para  $C_{24}H_{28}N_4O_3S$ , 453.2; encontrado, 453.4.

**Compuesto 194:** 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-

25

dimetilbencensulfonamida

5



El compuesto del título se sintetizó del  
 Compuesto 190 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
 detallado en la preparación del Compuesto 176.  $^1\text{H}$  NMR (400  
 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2.21 – 2.24 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) (m,  
 10 2H) 2.66 (s, 6H) 2.88 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.47 – 3.52 (m,  
 2H) 4.29 (t,  $J = 5.43$  Hz, 2H) 7.05 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H)  
 7.13 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.62 (t,  $J = 7.71$   
 Hz, 1H) 7.72 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 7.93 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H)  
 8.03 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.55 (d,  $J = 4.04$  Hz, 1H) 9.60  
 15 (br. s., 1H) 11.93 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ,  
 467.2; encontrado, 467.2.

Compuesto 195: 3'-(etilsulfonil)bifenil-4-ol

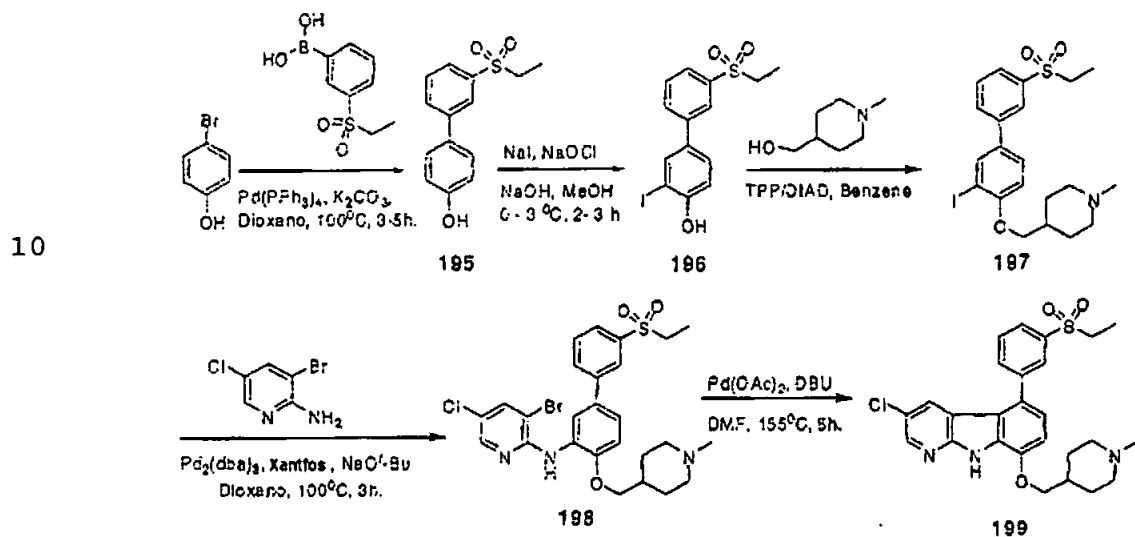
20 Compuesto 196: 3'-(etilsulfonil)-3-yodobifenil-4-  
 ol

Compuesto 197: 4-((3'-(etilsulfonil)-3-yodobifenil-4-iloxi)metil)-1-metilpiperidina

25

**Compuesto 198:** 3-bromo-5-cloro-N-(3'-(etilsulfonil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)bifenil-3-il)piridin-2-amina

**Compuesto 199:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

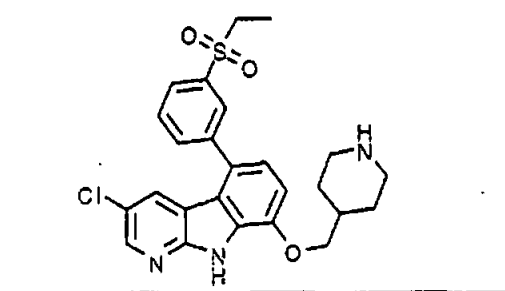


15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 1.41 (qd,  $J = 11.62, 3.03$  Hz, 2H) 1.86 1.96 (m, 5H) 2.19 (s, 3H) 2.84 (br. d,  $J = 10.86$  Hz, 2H) 3.41 (q,  $J = 7.49$  Hz, 2H) 4.09 (d,  $J = 6.32$  Hz, 2H) 7.11 - 7.21 (m, 2H) 7.62 (d,  $J = 2.53$  Hz, 1H) 7.87 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.00

20 (t,  $J = 7.83$  Hz, 2H) 8.05 (s, 1H) 8.45 (d,  $J = 2.53$  Hz, 1H) 12.45 (s, 1H): [M+H] calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 498.2; encontrado, 498.2; [M-H+TFA] calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{F}_3\text{S}$ , 612.2; encontrado, 612.1.

**Compuesto 200:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

5

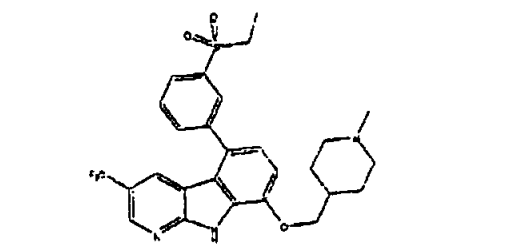


El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 199.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm

1.32 (t,  $J = 7.33$  Hz, 4H) 1.60 - 1.72 (m, 1H) 2.31 (d,  $J = 13.89$  Hz, 2H) 3.11 (td,  $J = 12.82, 2.40$  Hz, 2H) 3.51 (d,  $J = 12.63$  Hz, 2H) 4.19 (d,  $J = 6.57$  Hz, 2H) 7.11 - 7.15 (m, 1H) 7.16 - 7.20 (m, 1H) 7.64 (d,  $J = 2.27$  Hz, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.95 (ddd,  $J = 7.71, 1.39, 1.26$  Hz, 1H) 8.05 (ddd,  $J = 8.08, 1.52, 1.26$  Hz, 1H) 8.13 (t,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.31 (s, 1H)

**Compuesto 201:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol

25

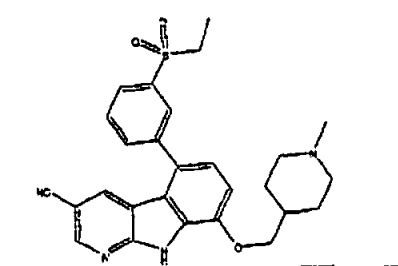




El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 199.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.10 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H) 7.28 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.23 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 4.24 (d,  $J = 6.32$  Hz, 2H) 3.65 (m, br, 2H) 3.43 (q,  $J = 7.32$  Hz, 2H) 3.14 (m, br, 2H) 2.95 (s, 3H) 2.38 (m, br, 3H) 1.68 (m, br, 2H) 1.31 (t,  $J = 7.32$  Hz, 3H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 532; encontrado, 532.

**Compuesto 202:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbonitrilo

15

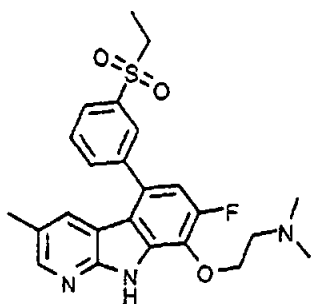


El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 199.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.09 (m, 1H) 7.98 (m, 1H) 7.94 (m, 2H) 7.89 (t,  $J = 7.84$  Hz, 1H) 7.26 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.23 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 4.24 (d,  $J = 6.28$  Hz, 2H) 3.65 (m, br, 2H) 3.38 (q,  $J = 7.32$  Hz, 2H) 3.15 (m, br, 2H) 2.95

(s, 3H) 2.42 (m, br, 3H) 1.72 (m, br, 2H) 1.31 (t, 1 = 7.32 Hz, 3H). [M+H] calculado para  $C_{27}H_{29}N_4O_3S$ , 489; encontrado, 489.

5                    **Compuesto 203:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina

10



El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la  
15    preparación del Compuesto 199.  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm  
1.29 (t,  $J$  = 7.45 Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 3.13 (s, 6H) 3.74  
(t, 2H) 4.64 (t,  $J$  = 4.80 Hz, 2H) 7.11 (d,  $J$  = 12.63 Hz,  
1H) 7.59 (s, 1H) 7.88 (t,  $J$  = 7.71 Hz, 1H) 7.98 (dd,  $J$  =  
6.82, 2.02 Hz, 1H) 8.10 (dd,  $J$  = 7.45; 1.64 Hz, 1H) 8.16  
20 (t,  $J$  = 1.64 Hz, 1H) 8.26 (s, 1H) [M+H] calculado para  
 $C_{24}H_{26}FN_3O_3S$ , 456; encontrado, 456.

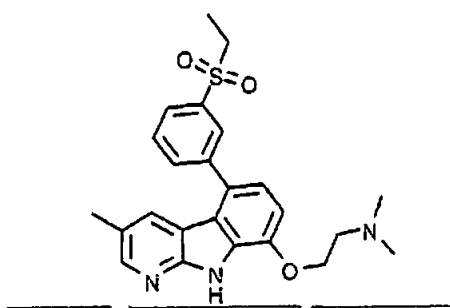
**Compuesto 204:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina  
25

potasio (218 mg, 1.58 mmol) y 2 mL de DMF anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 200°C durante 30 minutos en microondas con alta absorción. La reacción se extinguió con adición de agua, y el el precipitado sólido se recolectó por filtración y se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (1438 mg, 40%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>5</sub>) δ ppm 1.17 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H) 1.99 (qd, *J* = 6.61, 6.44 Hz, 2H) 2.20 (s, 6H) 2.26 (s, 3H) 2.53 - 2.56 (m, 2H) 3.41 (q, *J* = 7.33 Hz, 2H) 4.25 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H) 7.05 - 7.09 (m, 1H) 7.11 - 7.14 (m, 1H) 7.54 (d, *J* = 1.52 Hz, 1H) 7.85 (t, *J* = 7.83 Hz, 1H) 7.98 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H) 8.06 - 8.08 (m, 1H) 8.27 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H) 12.13 (s, 1H); [M+H] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>3</sub>ON<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 452.2; encontrado, 452.4.

15

**Compuesto 206:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-8-iloxi)-*N,N*-dimetiletanamina

20

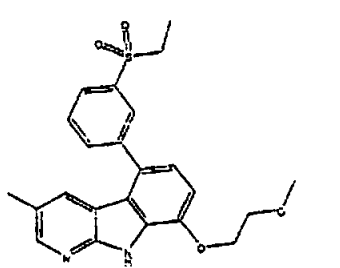


El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 205. <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.29 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.91 (t,  $J$  = 5.31 Hz, 2H) 4.34 (t,  $J$  = 5.43 Hz, 2H) 7.07 - 7.14 (m, 2H) 7.65 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1H) 7.82 (t,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 7.94 - 7.98 (m, 1H) 8.02 (dd,  $J$  = 7.33, 1.52 Hz, 1H) 8.15 (t,  $J$  = 1.64 Hz, 1H) 8.20 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1H) [M+H] calculado para  $C_{24}H_{27}N_3O_3S$ , 438; encontrado, 438.

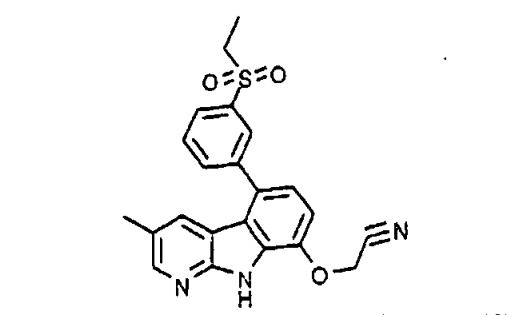
**Compuesto 207:** 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-metoxietoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

10



El compuesto del título se sintetizó del  
 15 Compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
 detallado en la preparación del Compuesto 205.  $^1H$  NMR (400  
 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.14 (m, 1H) 8.06  
 (m, 1H) 7.91 (m, 1H) 7.81 (m, 1H) 7.28 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H)  
 7.22 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H) 4.44 (m, 2H) 3.95 (m, 2H) 3.58 (s,  
 20 3H) 3.23 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) 2.49 (s, 3H) 1.37 (t,  $J$  =  
 7.32 Hz, 3H), [M+H] calculado para  $C_{23}H_{25}N_2O_4S$ , 425;  
 encontrado, 425.

**Compuesto 208:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-  
 25 metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)acetonitrilo



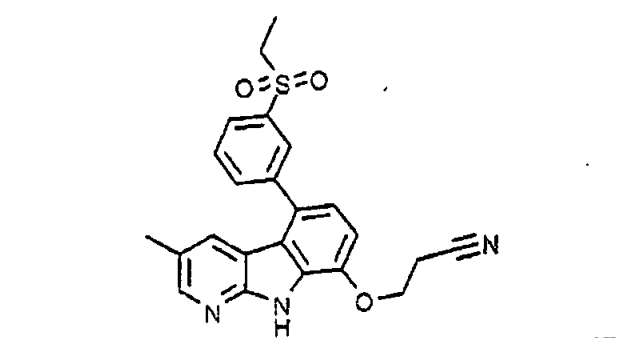
5

El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 157 y 2-bromoacetonitrilo utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 205.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm

10 1.36 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 3.22 (q,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 5.14 (s, 2H) 7.31 - 7.37 (m, 2H) 7.82 (t,  $J$  = 7.71 Hz, 1H) 7.91 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 8.09 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 8.11 - 8.15 (m, 2H) 8.22 (s, 1H) 14.04 (br. s., 1H) [M+H] calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 406; encontrado, 406.

15

**Compuesto 209:** 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanonitrilo



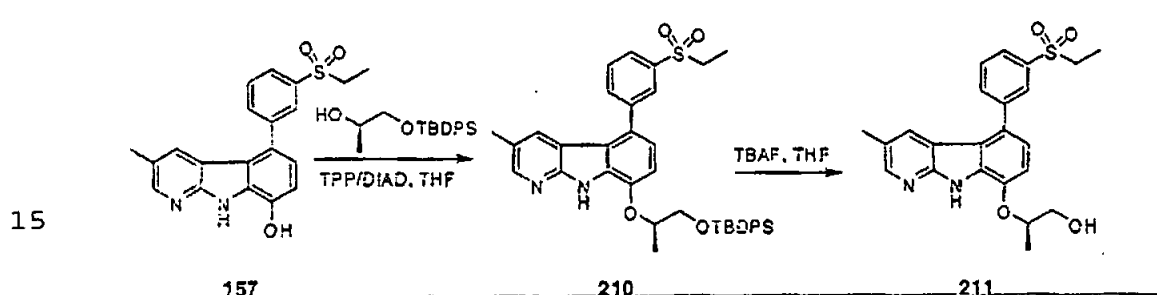
20

El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 157 y 3-bromopropionitrilo utilizando un

25 procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación

del Compuesto 205.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.28 (d,  $J$  = 14.65 Hz, 2H) 1.28 (s, 2H) 2.30 (s, 3H) 3.10 (t,  $J$  = 6.69 Hz, 2H) 5.12 (t,  $J$  = 6.82 Hz, 2H) 7.00 - 7.05 (m, 2H) 7.53 (dd,  $J$  = 2.02, 0.76 Hz, 1H) 7.81 (t,  $J$  = 7.45 Hz, 1H) 7.92 (ddd,  $J$  = 7.89, 1.45, 1.26 Hz, 1H) 8.02 (dt,  $J$  = 7.83, 1.52 Hz, 1H) 8.10 (t,  $J$  = 1.89 Hz, 1H) 8.26 (d,  $J$  = 2.02 Hz, 1H) [M+H] calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , 421; encontrado, 421.

Compuesto 210: (R)-8-(1-ter-butildifenilsililoxi)propan-2-iloxi)-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



A una solución agitada del Compuesto 157 (75 mg, 0.204 mmol) en THF anhidro (3.0 mL) se agregaron secuencialmente (R)--(ter-butildifenilsililoxi)propan-2-ol (77 mg, 0.245 mmol) y trifenilfosfina (81 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó en manera de goteo diisopropil-azodicarboxilato (60  $\mu\text{L}$ , 0.31 mmol). Después la adición se terminó, agitando continuamente durante otras 0.5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Los solventes se removieron en

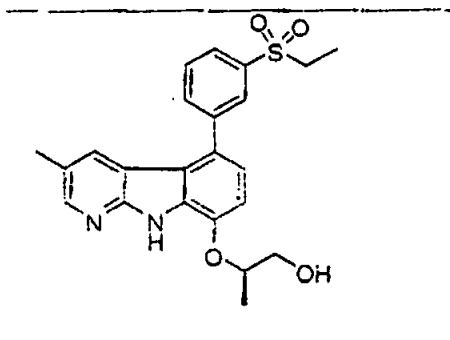
20

25

vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (108 mg, 80%).

5                    **Compuesto 211:** (R)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol

10



El Compuesto 210 (100 mg, 0.15 mmol) se incorporó en un THF (3 mL) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente con TBAF (0.19 mL, 0.19 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó by HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 73%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 1.36 (d, J = 6.06 Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 3.40 (q, J = 7.41 Hz, 2H) 3.63 - 3.72 (m, 2H) 4.63 (m, 1H) 4.90 (t, J = 6.19 Hz, 1H) 7.07 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.15 - 7.19 (m, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.85 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.97 - 7.99 (m, 2H) 8.07 - 8.10 (m, 1H) 8.27 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 11.82 (s, 1H); [M+H] calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 425.2.;

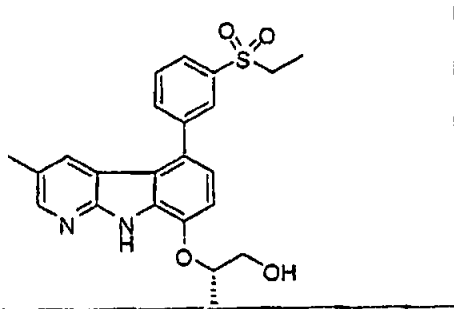
20

25

encontrado, 425.3.

**Compuesto 212:** (S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol

5

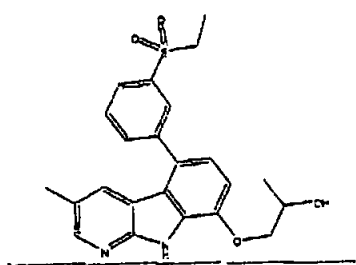


El compuesto del título se sintetizó del  
 10 Compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
 detallado en la preparación del Compuesto 211.  $^1\text{H}$  MMR (400  
 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.45$  Hz, 3H) 1.36 (d,  $J =$   
 6.06 Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 3.40 (q,  $J = 7.41$  Hz, 2H) 3.63 -  
 3.72 (m, 2H) 4.63 (m, 1H) 4.90 (t,  $J = 6.19$  Hz, 1H) 7.07  
 15 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.15 - 7.19 (m, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.85  
 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.97 - 7.99 (m, 2H) 8.07 - 8.10 (m,  
 1H) 8.27 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 11.82 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$   
 calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 425.2.; encontrado, 425.3.

20

**Compuesto 213:** 1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol

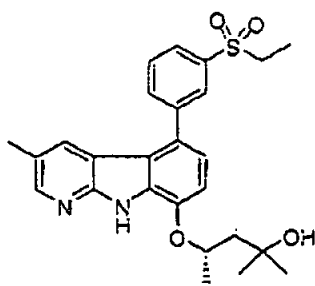
25





El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 211.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H) 8.19 (m, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.87 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 7.26 (m, 2H) 4.31 (m, 2H) 4.10 (m, 1H) 3.30 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H) 2.40 (s, 3H) 1.40 (d,  $J = 8$  Hz, 3H) 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H). [M+H] calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 425; encontrado, 425.

10                    **Compuesto 214:** (S)-4-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-2-metilpentan-2-ol

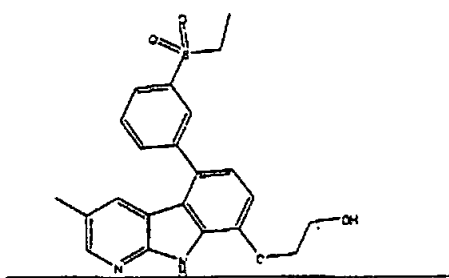


15

El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 211.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 1.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.46 (s, 3H) 1.93 (d,  $J = 5.81$  Hz, 2H) 2.26 (s, 3H) 3.41 (q,  $J = 6.33$  Hz, 2H) 4.05 (m, 1H) 7.07 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.23 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.86 (t,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 8.00 (dd,  $J = 7.71, 1.64$  Hz, 2H) 8.09 - 8.11 (m, 1H) 8.28 (s, 1H) 11.95 (s, 1H); [M+H] calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 467.2; encontrado, 467.3.

**Compuesto 215:** 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol

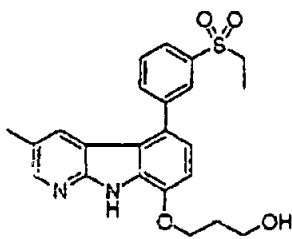
5



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 157 y 2-(benciloxi)etanol utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 210 seguido por desbencilación utilizando Pd/C-H<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.30 (s, 1H) 8.19 (m, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 2H) 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H) 7.26 (m, 2H) 4.38 (t, J = 4 Hz, 2H) 4.08 (t, J = 4 Hz, 2H) 3.30 (q, J = 7.5 Hz, 2H) 2.41 (s, 3H) 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H). [M+H] calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 411; encontrado, 411.

20

**Compuesto 216:** 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol

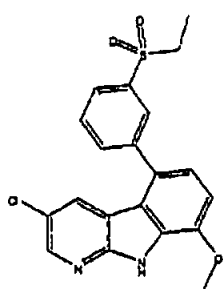


El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 157 y 3-(benciloxi)propan-1-ol utilizando un

procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 210 seguido por desbencilación utilizando Pd/C-H<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H) 2.01 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H) 2.27 (s, 3H) 3.41 (q, *J* = 7.33 Hz, 2H) 3.72 (q, *J* = 5.98 Hz, 2H) 4.30 (t, *J* = 6.19 Hz, 2H) 4.57 (t, *J* = 5.18 Hz, 1H) 7.06 - 7.17 (m, 2H) 7.55 (s, 1H) 7.85 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H) 8.00 (br. s., 1H) 7.98 (d, *J* = 5.05 Hz, 2H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 11.99 (s, 1H); ES1-MS: *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 424.15; encontrado 425.3 (MH)<sup>+</sup>

Compuesto 217: 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol

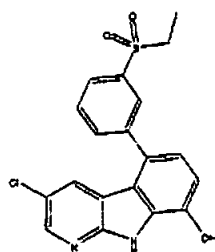
15



El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 199. [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, 400; encontrado, 400.2.

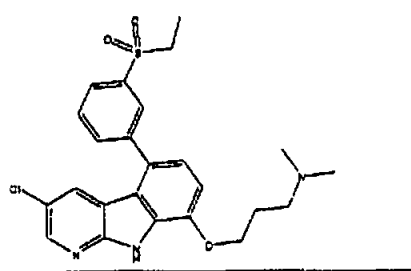
Compuesto 218: (3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol

25



5 El compuesto del título se preparó del Compuesto 217 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 157.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H) 8.15(m, 1H) 8.07 (m, 1H) 7.97 (m, 1H) 7.88 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.23 (d,  $J$  = 8.36 Hz, 1H) 7.16 (d,  $J$  = 8.36 Hz, 1H) 4.44 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H) 3.72 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H) 3.43 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) 3.03 (s, 6H) 2.41 (m, 2H) 1.34 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 472; encontrado, 472.

15 **Compuesto 219:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



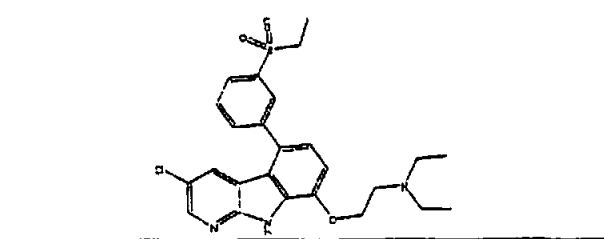
20 El compuesto del título se preparó del Compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 205.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H) 8.15(m, 1H) 8.07 (m, 1H) 7.97

25

(m, 1H) 7.88 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.23 (d,  $J = 8.36$  Hz, 1H) 7.16 (d,  $J = 8.36$  Hz, 1H) 4.44 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H) 3.72 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H) 3.43 (q,  $J = 7.32$  Hz, 2H) 3.03 (s, 6H) 2.41 (m, 2H) 1.34 (t,  $J = 7.32$  Hz, 3H). [M+H]  
 5 calculado para  $C_{24}H_{27}ClN_3O_3S$ , 472; encontrado, 472.

Compuesto 220: 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dietiletanamina

10



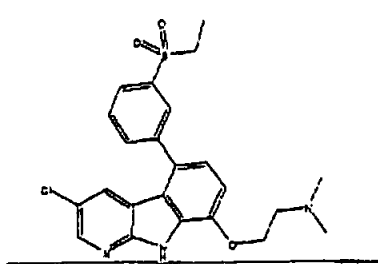
El compuesto del título se preparó del Compuesto  
 15 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado  
 en la preparación del Compuesto 205.  $^1H$  NMR (400 MHz,  
 Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H) 8.15 (m, 1H) 8.07 (m, 1H) 7.97  
 (m, 1H) 7.88 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.30 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.20 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 4.67 (t,  $J = 4.0$  Hz,  
 20 2H) 3.80 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H) 3.51 (m, 4H) 3.41 (q,  $J = 8.0$   
 Hz, 2H) 1.45 (t,  $J = 7.36$  Hz, 6H) 1.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H).  
 [M+H] calculado para  $C_{25}H_{29}ClN_3O_3S$ , 486; encontrado, 486.

Compuesto 221: 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-

25 (etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-

dimetiletanamina

5

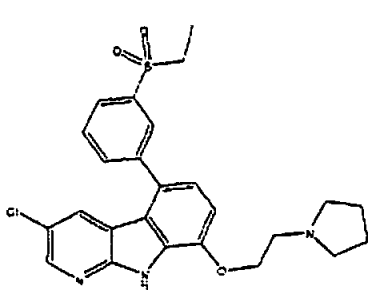


El compuesto del título se preparó del Compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 205.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ .)  $\delta$  8.40 (s, 1H) 8.14 (m, 1H) 8.10 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.89 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.28 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.20 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 4.68 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H) 3.80 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H) 3.43 (q,  $J = 7.32$  Hz, 2H) 3.13 (s, 6H) 1.33 (t,  $J = 7.32$  Hz, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 458; encontrado, 458.

15

**Compuesto 222:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

20

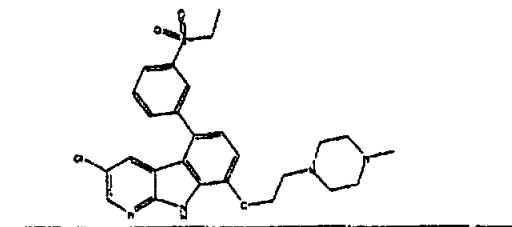


El compuesto del título se preparó del Compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 205.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H) 8.13 (m, 1H) 8.10 (m, 1H) 7.98 (m, 1H) 7.90 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.28 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H) 7.20 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H) 4.65 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H) 3.87 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H) 3.40 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) 3.25 (br, 4H) 2.25 (br, 4H) 1.33 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 3H). [M+H] calculado para  $C_{25}H_{27}ClN_3O_5S$ , 484; encontrado, 484.

**Compuesto 223:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

10

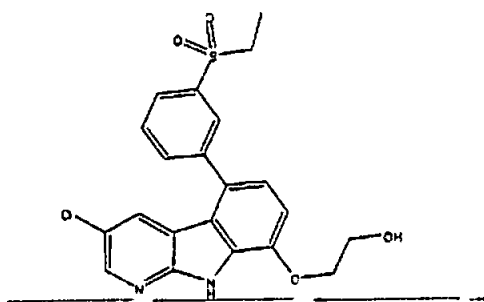


El compuesto del título se preparó del Compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 205.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H) 7.90 (m, 3H) 7.88 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.28 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 7.20 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 4.46 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H) 3.75-3.0 (m, br, 10 H) 2.80 (s, 3H) 1.18 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). [M+H] calculado para  $C_{26}H_{30}ClN_4O_3S$ , 513; encontrado, 513.

25

**Compuesto 224:** 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol

5

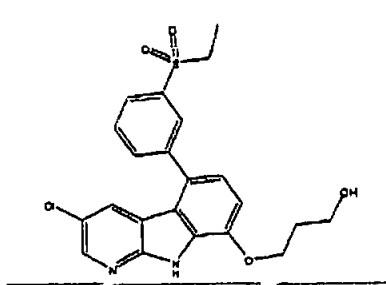


El compuesto del título se preparó del Compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 215.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H) 8.14 (m, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.87 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 7.71 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H) 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 7.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) 4.36 (t,  $J = 4$  Hz, 2H) 4.07 (t,  $J = 4$  Hz, 2H) 3.30 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H) 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ , 431; encontrado, 431.

15

**Compuesto 225:** 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxy)propan-1-ol

20



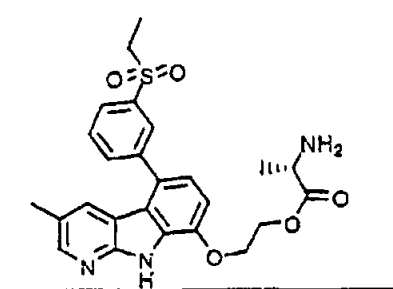
El compuesto del título se preparó del Compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 215.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

25



Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.45 (s, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.01 (m, 2H) 7.87 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.23 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H) 7.16 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H) 4.34 (t,  $J$  = 6.32 Hz, 2H) 3.72 (t,  $J$  = 6.32 Hz, 2H) 3.43 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) 2.02 (m, 2H) 1.18 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 3H). [M+H] calculado para  $C_{22}H_{22}ClN_2O_4S$ , 445; encontrado, 445.

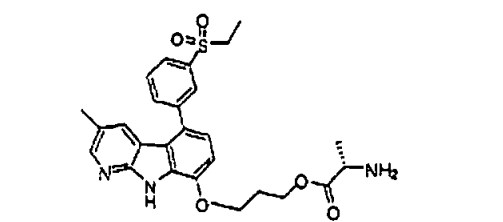
**Compuesto 226:** (S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil-2-aminopropanoato



El compuesto del título se preparó del Compuesto 215 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 64.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm 1.18 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 1.40 (d,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.42 (q,  $J$  = 7.33 Hz, 2H) 4.20 (d,  $J$  = 5.05 Hz, 1H) 4.53 (t,  $J$  = 4.42 Hz, 2H) 4.58 - 4.69 (m, 2H) 7.12 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 7.23 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.87 (t,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 8.00 (dd,  $J$  = 12.63, 7.58 Hz, 2H) 8.08 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.33 (br. s., 2H) 11.95 (s, 1H) [M+H] calculado para  $C_{25}H_{27}N_3O_5S$ , 482; encontrado, 482.

Compuesto 227: 2-aminopropanoato de (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo

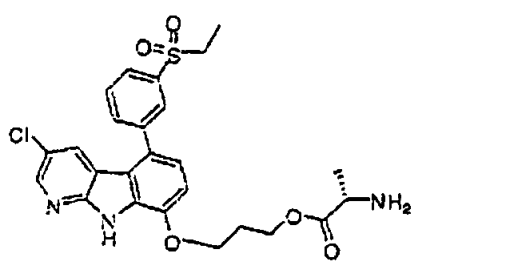
5



El compuesto del título se preparó del Compuesto 216 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 64.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 1.39 (d,  $J$  = 7.07 Hz, 3H) 2.20 - 2.24 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 4.14 (m, 1H) 4.32 (t,  $J$  = 5.68 Hz, 2H) 4.56 (m., 2H) 7.08 - 7.11 (m, 1H) 7.12 - 7.16 (m, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.85 (t,  $J$  = 7.83 Hz, 1H) 7.98 (dd,  $J$  = 10.23, 8.46 Hz, 2H) 8.06 (s, 1H) 8.28 (br. s., 3H) 12.07 (s, 1H);  $[M+H]$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ , 496.2.; encontrado, 496.4.

Compuesto 228: 2-aminopropanoato de (S)-3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo

20



25

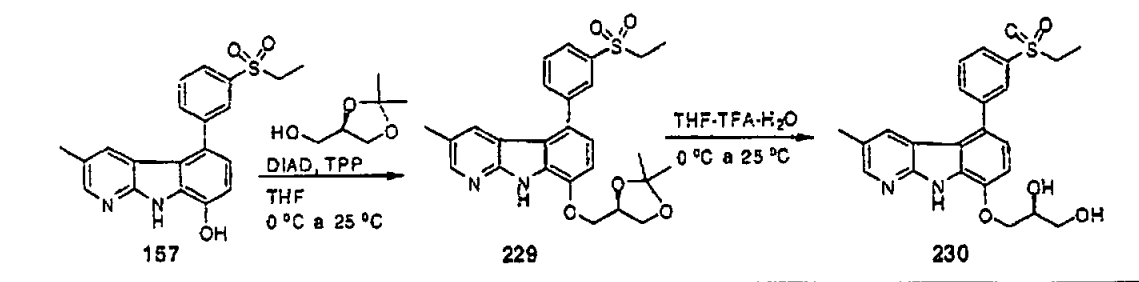
El compuesto del título se preparó del Compuesto

225 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 64.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.08 (m, 1H) 7.97 (m, 1H) 7.88 (t,  $J$  = 7.84 Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.21 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H) 7.16 (d,  $J$  = 8.32 Hz, 1H) 4.65 (m, 2H) 4.42 (t,  $J$  = 6.08 Hz, 2H) 4.14 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 1H) 3.36 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H) 2.39 (m, 2H) 1.55 (d,  $J$  = 7.32 Hz, 3H) 1.33 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). [M-1-H] calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ , 516; encontrado, 516.

10

Compuesto 229: (R)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi-5-(3-etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

15

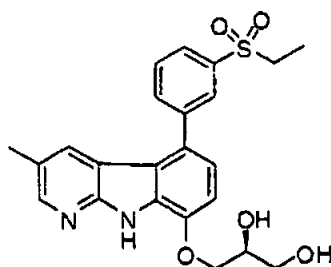


A una solución agitada del Compuesto 157 (160 mg, 0.44 mmol) en THF anhidro (2.5 mL) se agregaron secuencialmente (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (82  $\mu\text{L}$ , 0.66 mmol) y trifenilfosfina (173 mg, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó en manera de goteo diisopropil-azodicarboxilato (128  $\mu\text{L}$ , 0.66 mmol). Después la adición se terminó, agitando continuamente durante otras 0.5 h a 0°C y luego durante

12 h a temperatura ambiente. Los solventes se removieron en vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (148 mg, 70%). [M+H] calculado para  $C_{26}H_{26}N_2O_5S$ , 481.1; encontrado, 481.3.

**Compuesto 230:** (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1,2-diol

10

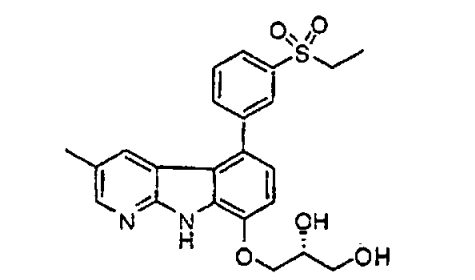


El Compuesto 229 (120 mg, 0.25 mmol) se incorporó en una mezcla de THF-TFA- $H_2O$  (3:1:1, 5 mL) y se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró y se purificó para dar el compuesto del título.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.41 (q,  $J$  = 7.41 Hz, 2H) 3.60 (t,  $J$  = 5.81 Hz, 2H) 3.96 (m, 1H) 4.11 (dd,  $J$  = 9.60, 6.06 Hz, 1H) 4.27 (dd,  $J$  = 9.60, 4.29 Hz, 1H) 4.73 (t,  $J$  = 5.68 Hz, 1H) 4.99 (d,  $J$  = 5.31 Hz, 1H) 7.07 - 7.15 (m, 2H) 7.57 (d,  $J$  = 1.77 Hz, 1H) 7.85 (t,  $J$  = 7.71 Hz, 1H) 7.97 (t,  $J$  =

1.64 Hz, 1H) 7.99 (m, 1H) 8.09 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 8.28 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 11.93 (s, 1H); [M+H] calculado para  $C_{23}H_{25}N_2O_5S$ , 441.1; encontrado, 441.3.

5                    **Compuesto 231:** (R)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1,2-diol

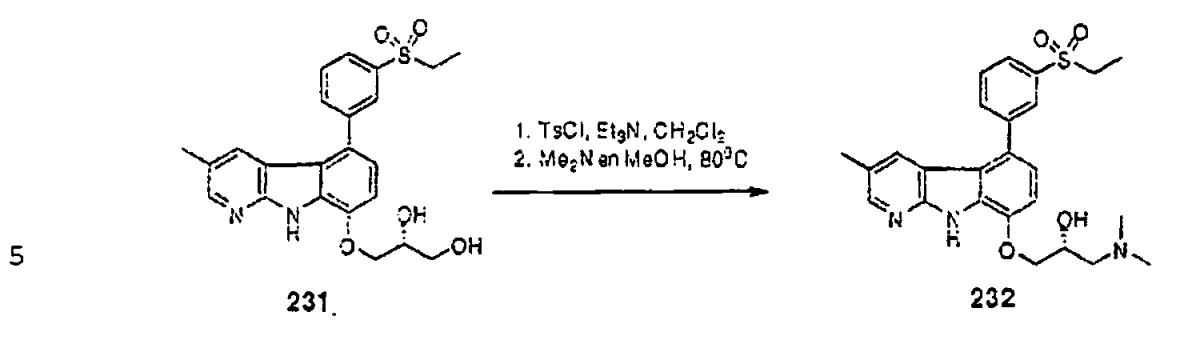
10



El compuesto del título se preparó del Compuesto 157 utilizando un procedimiento análogo a aquel procedimiento descrito para la preparación del Compuesto 230.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.41 (q,  $J = 7.41$  Hz, 2H) 3.60 (t,  $J = 5.81$  Hz, 2H) 3.96 (m, 1H) 4.11 (dd,  $J = 9.60, 6.06$  Hz, 1H) 4.27 (dd,  $J = 9.60, 4.29$  Hz, 1H) 4.73 (t,  $J = 5.68$  Hz, 1H) 4.99 (d,  $J = 5.31$  Hz, 1H) 7.07 - 7.15 (m, 2H) 7.57 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.97 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 7.99 (m, 1H) 8.09 (t,  $J = 1.64$  Hz, 1H) 8.28 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H) 11.93 (s, 1H); [M+H] calculado para  $C_{23}H_{25}N_2O_5S$ , 441.1; encontrado, 441.4.

25                    **Compuesto 232:** (R)-1-(dimetilamino)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-

iloxi)propan-2-ol



A una solución del Compuesto 231 (75 mg, 0.17 mmol) en una mezcla de DMF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL, 2:3) se agregaron secuencialmente trietilamina (5 µL, 0.34 mmol) y

10 cloruro de p-toluensulfonilo (50 mg, 0.26 mmol) a 0°C. Se elevó la temperatura de la reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la capa orgánica se lavó sucesivamente con solución de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. Los

15 solventes se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y removieron bajo vacío. La masa restante se utilizó directamente en la siguiente etapa.

La masa sin purificar se incorporó en 1 mL de MeOH y se trató con 0.5 mL de dimetilamina en un tubo

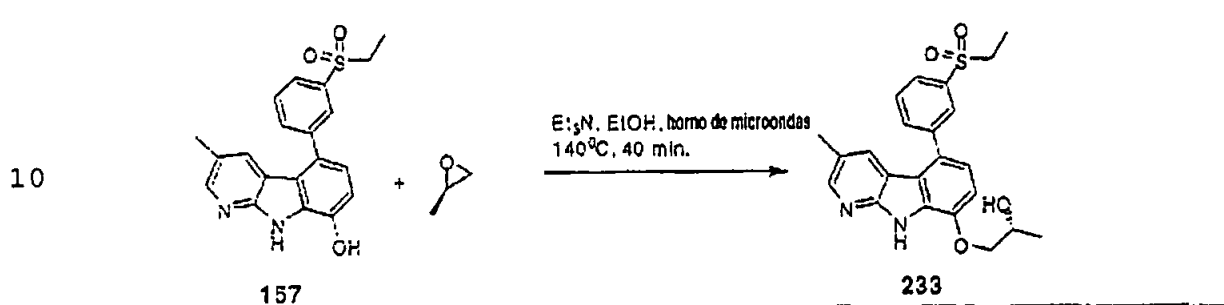
20 sellado, a 80°C durante 6 h. Los solventes se removieron y se sometieron directamente a purificación de HPLC preparativa para dar el compuesto del título (22 mg, 27% durante dos etapas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.32 (s, 6H) 2.66 - 2.73

25 (m, 2H) 4.05 - 4.16 (m, 2H) 4.25 (dd, J = 9.09, 3.28 Hz,

1H) 7.07 - 7.16 (m, 4H) 7.57 (s, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.98 (dt,  $J = 7.77, 1.80$  Hz, 2H) 8.09 (s, 1H) 8.29 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 12.02 (s, 1H); [M+H] calculado para  $C_{25}H_{30}N_3O_4S$ , 468.2; encontrado, 468.3.

5

**Compuesto 233:** (R)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol



Un recipiente para microondas de 5 mL, se cargó con el Compuesto 157 (200 mg, 0.545 mmol), (R)-2-metiloxirano (191  $\mu\text{L}$ , 2.72 mmol), trietilamina (8  $\mu\text{L}$ , 0.054 mmol) y 2 mL de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 30 minutos en microondas. Los solventes se removieron en vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (46 mg, 20%).

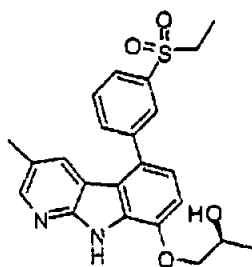
20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 3 ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 1.25 (d,  $J = 6.06$  Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.41 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 3.94 (m, 1H) 4.09 - 4.16 (m, 2H) 4.97 (d,  $J = 4.04$  Hz, 1H) 7.07 - 7.14 (m, 2H) 7.57 (s, 1H) 7.85 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.96 - 8.00 (m, 2H) 8.09 (s, 1H) 8.28 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 11.94 (s, 1H); [M+H] calculado para  $C_{23}H_{25}N_2O_4S$ ,

25

425.2.; encontrado, 425.3.

**Compuesto 234:** (S)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol

5

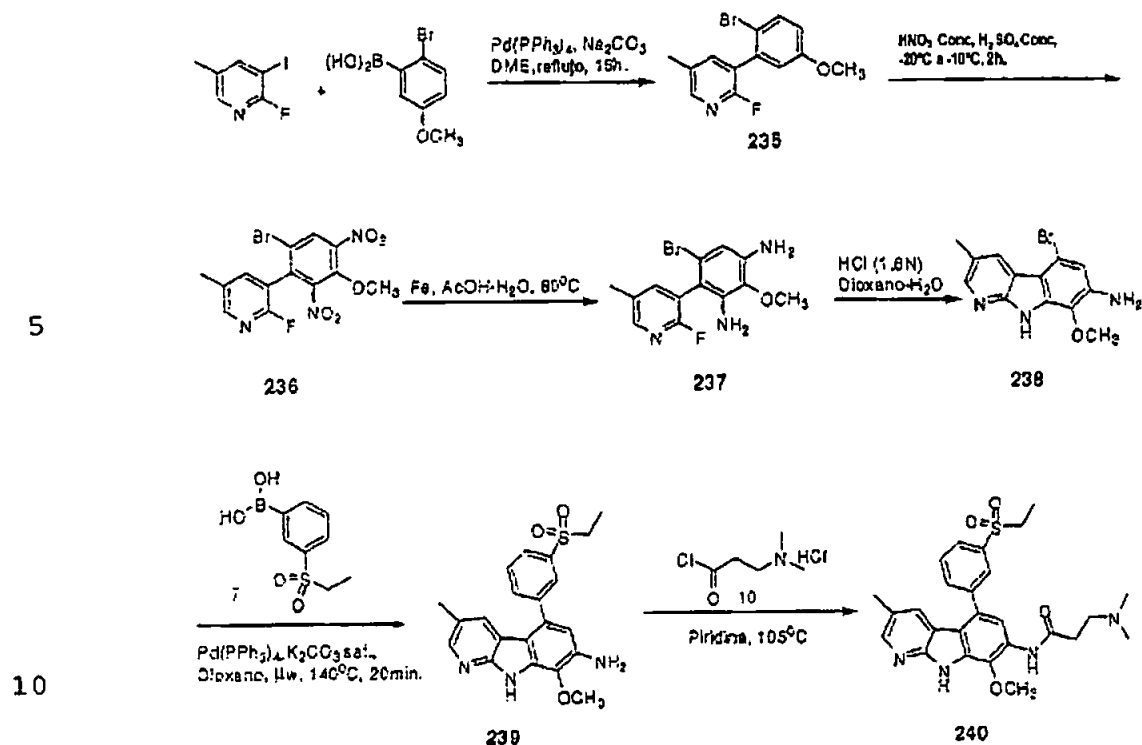


El compuesto del título se preparó del Compuesto  
 10 157 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
 procedimiento descrito para la preparación del Compuesto  
 233. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz,  
 3H) 1.25 (d, J = 6.06 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.41 (q, J =  
 7.33 Hz, 2H) 3.94 (m, 1H) 4.09 - 4.16 (m, 2H) 4.97 (d, J =  
 15 4.04 Hz, 1H) 7.07 - 7.14 (m, 2H) 7.57 (s, 1H) 7.85 (t, J =  
 7.71 Hz, 1H) 7.96 - 8.00 (m, 2H) 8.09 (s, 1H) 8.28 (d, J =  
 1.52 Hz, 1H) 11.94 (s, 1H); [M+H] calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S,  
 425.2.; encontrado, 425.3.

20 **Compuesto 235:** 3-2(-bromo-5-metoxifenil)-2-fluoro-5-metil-piridna

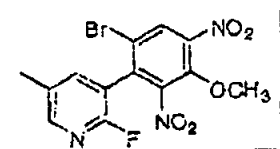
25





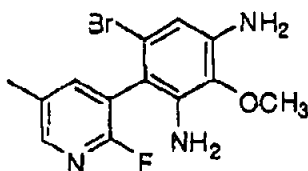
A una mezcla de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina (4.65 g, 19.6 mmol) y  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (2.26 g, 1.96 mmol) en DME (200 mL) se agregaron una solución de ácido 2-bromo-5-metoxifenilborónico (4.99 g, 21.6 mmol) en EtOH (15 mL). A la mezcla anterior se agregó una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 M, 39.2 mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 h. La solución se filtró a través de una cama de celite, se concentró y la capa acuosa restante se extrajo con éter, se lavó sucesivamente con agua, 5% de NaOH acuoso, 10% HCl acuoso,  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró y se purificó por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (5.3 g, 91%).

**Compuesto 236:** 3-(6-bromo-3-metoxi-2,4-dinitrofenil)-2-fluoro-5-metilpiridina



5 El Compuesto 235 (2.0 g, 6.75 mmol) se agregó a una mezcla de  $\text{HNO}_3$  conc. (90%) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (95-98%) (20 mL, 2:3) a  $-20^\circ\text{C}$ . La reacción se calentó lentamente a  $-5^\circ\text{C}$  y se agitó durante otras 1.5 h. La mezcla sin purificar se  
10 vertió en agua helada, precipitados sólidos y recolectó por filtración, se lavó completamente con agua y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (2.08 g, 80%).

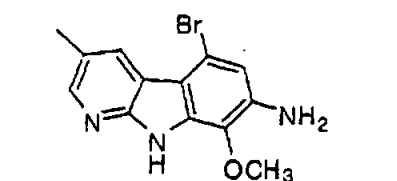
15 **Compuesto 237:** 5-4-(2-fluoro-5-metilpiridina-3-il)-metoxibencen-1,3-diamina



20 Al Compuesto 236 (1.02 g, 2.65 mmol) en  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (8 mL, 3:1) a  $80^\circ\text{C}$  se agregó polvo de hierro (1.48 g, 26.5 mmol) y se agitó durante 2.0 h. Los solventes se removieron bajo vacío y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y salmuera. Los extractos  
25 orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron y se

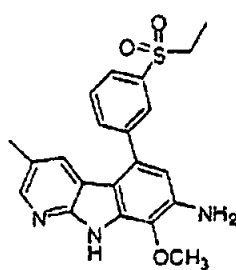
purificaron por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (830 mg, 96%).

**Compuesto 238:** 5-bromo-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina



El Compuesto 237 (5.0 g, 15.32 mmol) se incorporó en una mezcla de dioxano-H<sub>2</sub>O (100 mL, 1:4) y se agregó HCl acuoso (9.6 mL, 1.6 N en agua). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron y se purificaron por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (4.2 g, 89%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.41 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.36 (s, 2H) 6.81 (s, 1H) 8.12 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 8.33 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 11.65 (s, 1H); [M+H] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>3</sub>O, 306.02; encontrado, 306.2.

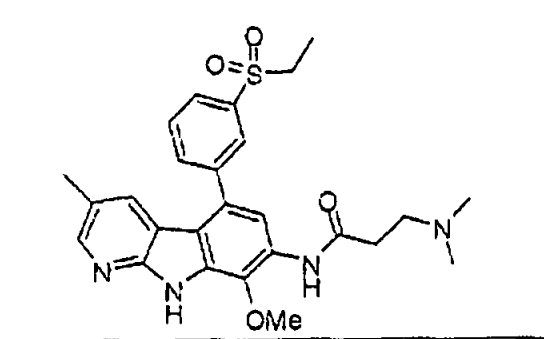
**Compuesto 239:** (5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina



5                    Un frasco para microondas de 5 mL se cargó con el  
 Compuesto    238    (500    mg,    1.63    mmol),    ácido    3-  
 (etilsulfonyl)fenilborónico (419 mg, 1.96 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
 (188 mg, 0.16 mmol). A la mezcla se agregó dioxano (5 mL) y  
 una solución acuosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 mL). La mezcla de  
 10    reacción    se    calentó    a    140°C    durante    20    minutos    en  
 microondas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con  
 agua y salmuera acuosa. Los extractos orgánicos se secaron  
 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)    y    se    concentraron    y    se    purificaron    por  
 cromatografía instantánea para dar el compuesto del título  
 15    (528 mg, 82%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (t, J =  
 7.33 Hz, 3H) 2.25 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 7.44 (br. s., 1H)  
 7.78 (br. s., 1H) 7.87 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.96 (d, J =  
 3.28 Hz, 1H) 8.01 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 8.07 (br. s., 1H)  
 8.23 (br. s., 1H) 9.88 (br. s., 1H) 12.07 (br. s., 1H);  
 20    [M+H] calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 396.2; encontrado, 396.3.

**Compuesto    240:**            3-(dimetilamino)-N-(5-(3-  
 (etilsulfonyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-  
 b]indol-7-il)propanamida

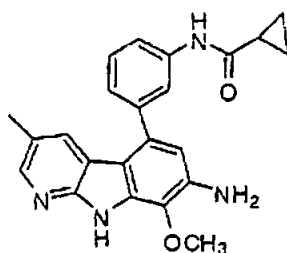
5



A una suspensión del Compuesto 239 (150 mg, 0.38 mmol) en piridina (2.0 mL) se agregó cloruro de 3-(dimetilamino)propanoilo (71 mg, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 5 h., y se extinguió con solución de NH<sub>4</sub>Cl acuoso. La materia orgánica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (con 10% de EtOH) y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron y se purificaron y HPLC preparativa para dar el compuesto del título (103 mg, 55%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.24 (s, 3H) 2.33 (s, 6H) 2.56 (t, J = 5.81 Hz, 2H) 2.62 (t, J = 5.31 Hz, 2H) 3.41 (d, J = 7.33 Hz, 2H) 3.93 (s, 3H) 7.41 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 7.87 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.93 - 7.97 (m, 1H) 8.03 (d, J = 8.84 Hz, 1H) 8.06 (s, 2H) 8.22 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 10.99 (br. s., 1H) 12.07 (s, 1H); [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 495.2.; encontrado, 495.4.

25

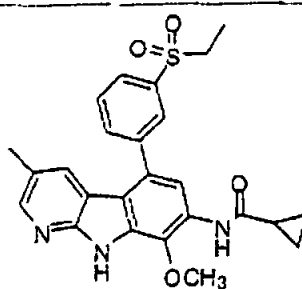
**Compuesto 241:** N-(3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)-ciclopropancarboxamida



5 El compuesto del título se preparó del Compuesto 238 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 239.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.77-0.81 (m, 4H) 1.79 (p,  $J$  = 6.06 Hz, 1H) 2.20 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.21 (s, 2H) 6.48 (s, 1H) 7.18 (d,  $J$  = 7.58 Hz, 1H) 7.45-7.41 (m, 2H) 7.63 (d,  $J$  = 8.34 Hz, 1H) 7.83 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 10.31 (s, 1H) 11.47 (s, 1H); [M+H] calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ , 387.17; encontrado, 387.13.

Compuesto 242: N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-ciclopropancarboxamida

20

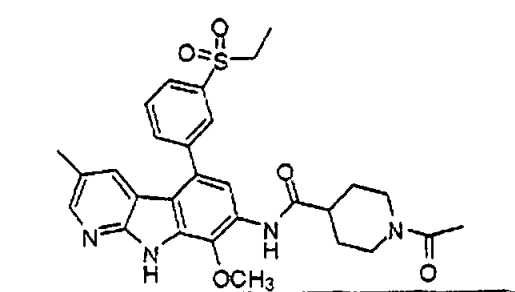


El compuesto del título se preparó del Compuesto 239 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 241.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.82 (br. s., 4H) 1.16 (t,  $J$  = 7.33 Hz, 3H)

2.17 (m., 1H) 2.25 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 7.44 (br. s., 1H)  
 7.78 (br. s., 1H) 7.87 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 7.96 (d,  $J =$   
 3.28 Hz, 1H) 8.01 (d,  $J = 7.33$  Hz, 1H) 8.07 (br. s., 1H)  
 8.23 (br. s., 1H) 9.88 (br. s., 1H) 12.07 (br. s., 1H);  
 5 [M+H] calculado para  $C_{25}H_{26}N_3O_4S$ , 464.2; encontrado, 464.3.

Compuesto 243: 1-acetil-N-(5-(3-(  
 (etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-  
 b]indol-7-il)piperidin-4-carboxamida

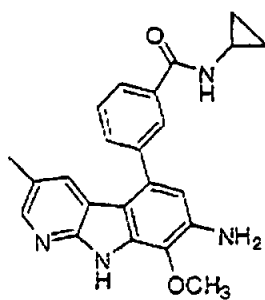
10



El compuesto del título se preparó del Compuesto  
 15 239 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado  
 en la preparación del Compuesto 241.  $^1H$  NMR (400 MHz,  
 DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 1.45 (qd,  $J =$   
 12.25, 3.92 Hz, 1H) 1.60 (qd,  $J = 12.08$ , 3.92 Hz, 1H) 1.86  
 (t,  $J = 12.13$  Hz, 1H) 1.85 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 2.01 (s,  
 20 3H) 2.25 (s, 3H) 2.57 - 2.65 (m, 1H) 2.87 (m, 1H) 3.08 (t,  
 $J = 13.89$  Hz, 1H) 3.41 (q,  $J = 7.33$  Hz, 2H) 3.88 (d,  $J =$   
 13.89 Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.42 (d,  $J = 13.39$  Hz, 1H) 7.44  
 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.87 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H)  
 7.96 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 8.02 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H) 8.06  
 25 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1H) 8.24 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 9.62 (s, 1H)

12.09 (s, 1H); [M+H] calculado para  $C_{29}H_{33}N_4O_5S$ , 549.2; encontrado, 549.4.3.

**Compuesto 244:** 3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida



10

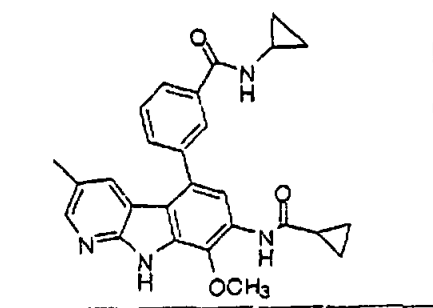
El compuesto del título se preparó del Compuesto 238 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 239.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.55 (m, 2H) 0.68 (m, 2H) 2.23 (s, 3H) 2.87 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 7.40 (s, 1H) 7.63 (t,  $J$  = 7.71 Hz, 1H) 7.72-7.71 (m, 2H) 7.94 (d,  $J$  = 7.58 Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.21 (d,  $J$  = 1.77 Hz, 1H) 8.54 (d,  $J$  = 4.04 Hz, 1H) 9.84 (s, 1H) 12.00 (s, 1H); [M+H] calculado para  $C_{23}H_{22}N_4O_2$ , 387.2; encontrado, 387.4.

20

**Compuesto 245:** 3-(7-(ciclopropancarboxamido)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida

25





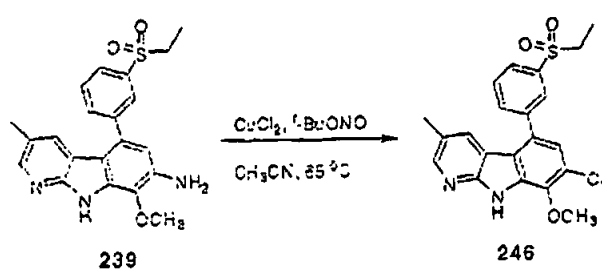
5

El compuesto del título se preparó del Compuesto **244** utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto **241**.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.55 (m, 2H) 0.68 (m, 2H) 0.81 (br. m, 4H) 2.17 (m, 1H) 2.23 (s, 3H) 2.87 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 7.40 (s, 1H) 7.63 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 7.72-7.71 (m, 2H) 7.94 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.21 (d,  $J = 1.77$  Hz, 1H) 8.54 (d,  $J = 4.04$  Hz, 1H) 9.84 (s, 1H) 12.00 (s, 1H); [M+H] calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ , 455.2; encontrado, 455.4.

15

**Compuesto 246:** 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol

20



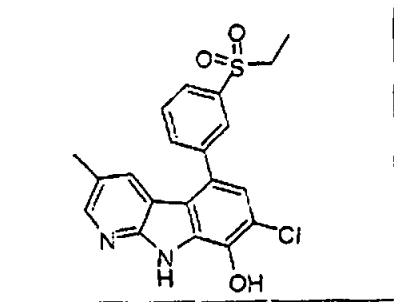
Para una suspensión del compuesto **239** (19.0 mg, 0.05 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) se tomó  $\text{CuCl}_2$  (9.7 mg, 0.072 mmol) y  $t\text{-BuONO}$  (12.6 mL, 0.096 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $65^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y se

extinguió con solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa. La materia orgánica se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del  
 5 título (4.2 mg, 21%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetona)  $\delta$  ppm 1.16 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 7.24 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.88 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H) 8.01 (dt,  $J = 1.26$ , 8.02 Hz, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 12.38 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , 415.1; encontrado, 415.3.

10

**Compuesto 247:** 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol

15

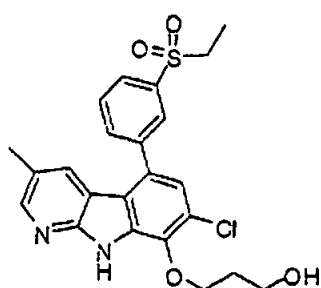


El compuesto del título se preparó del Compuesto 246 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 157.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (t,  $J = 7.33$  Hz, 3H) 2.25 (s, 3H) 3.41 (q,  $J = 7.58$  Hz, 2H) 4.26 (t,  $J = 6.44$  Hz, 2H) 7.23 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.87 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.03 (t,  $J = 7.20$  Hz, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 12.27 (br. s., 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$   
 20 calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ , 401.1; encontrado, 401.3.

25

Compuesto 248: 3-(7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol

5

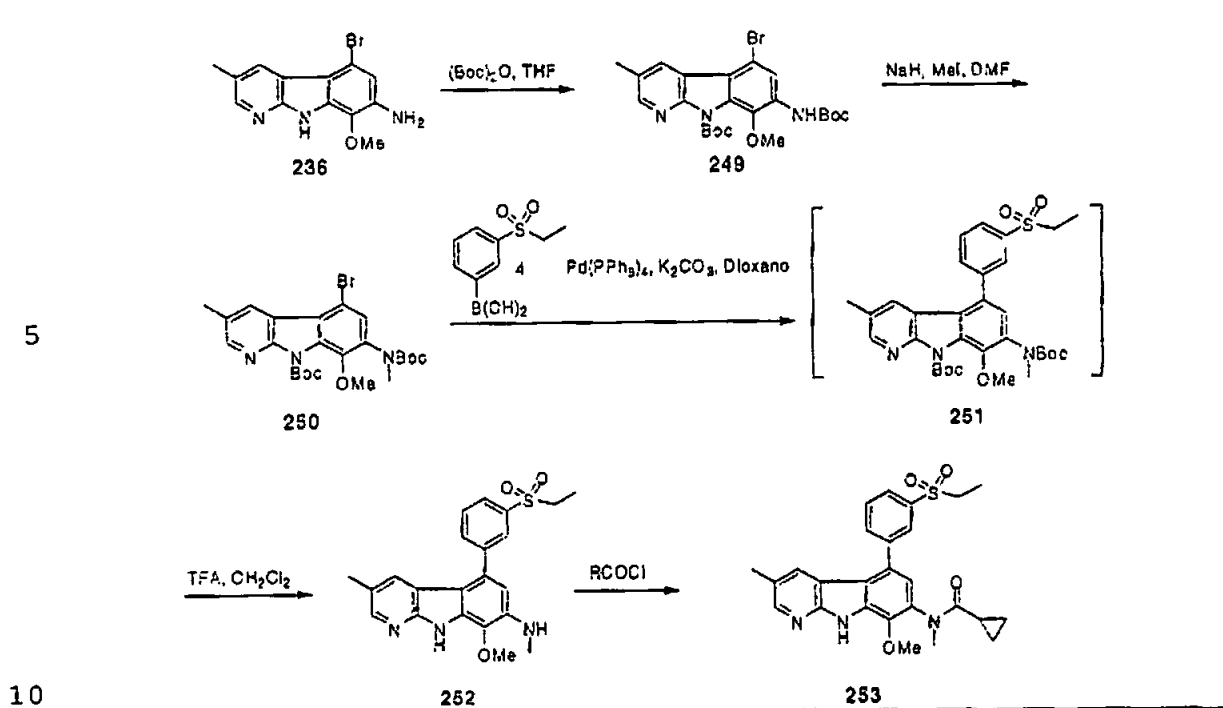


El compuesto del título se sintetizó del  
 10 Compuesto 247 y 3-(benciloxi)propan-1-ol utilizando un  
 procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación  
 del Compuesto 210 seguido por desbencilación utilizando  
 Pd/C-H<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (t, J = 7.33  
 Hz, 3H) 1.99 – 2.06 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 3.41 (q, J = 7.58  
 15 Hz, 2H) 3.71 (br. s., 2H) 4.26 (t, J = 6.44 Hz, 2H) 4.81  
 (br. s., 1H) 7.23 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.87 (t, J = 7.71 Hz,  
 1H) 8.03 (t, J = 7.20 Hz, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.31 (s, 1H)  
 12.27 (br. s., 1H); [M+H] calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S,  
 459.1; encontrado, 459.3.

20

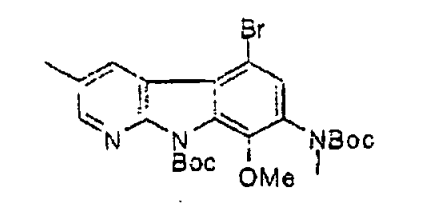
Compuesto 249: 5-bromo-7-(ter-butoxicarbonilamino)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-9-carboxilato de ter-butilo

25



A una solución del Compuesto 238 (660 mg, 2.15 mmol) en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -THF (4 mL, 1:1) se agregó  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (1.24 mL, 5.38 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo sellado durante 24 h a una temperatura de  $50^\circ\text{C}$ . Los  
 15 solventes se removieron bajo vacío y el residuo sin purificar se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el Compuesto 249 (762 mg, 70%).

Compuesto 250: 5-bromo-7-(ter-  
 20 butoxycarbonil(metil)amino)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-9-carboxilato de ter-butilo

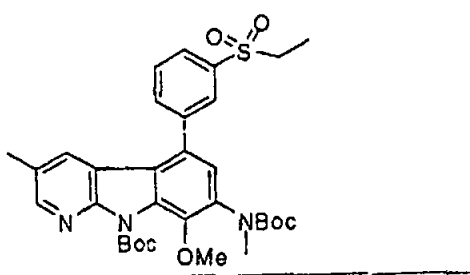


25 A una solución del Compuesto 249 (610 mg, 1.2

mmol) en DMF seco (3 mL) se agregó NaH (60 mg, 1.51 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A esta mezcla de reacción helada se agregó MeI (0.72 ml, 1.44 mmol, solución 2 M) y se agitó durante otros 30 minutos 0°C. 5 Lentamente la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con éter, se lavó con salmuera; se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y finalmente se purificó por cromatografía instantánea para otorgar el Compuesto 250 10 (468 mg, 75%).

Compuesto 251: 7-(ter-butoxicarbonil(metil)-amino)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-9-carboxilato de ter-butilo

15

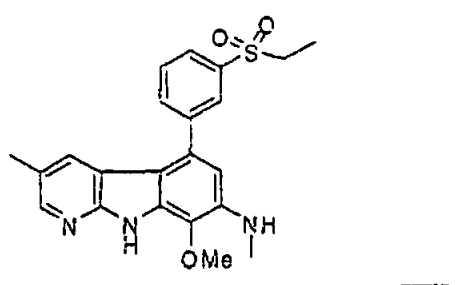


Un frasco para microondas de 5 mL se cargó con el 20 Compuesto 250 (520 mg, 1.0 mmol), ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (321 mg, 1.5 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0.10 mmol). A la mezcla se agregó dioxano (2 mL) y una solución acuosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 20 minutos, en 25 microondas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con

agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron y el Compuesto 251 sin purificar se siguió ocupando para la desprotección Boc.

5                      **Compuesto 252:**    5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-N,3-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina

10



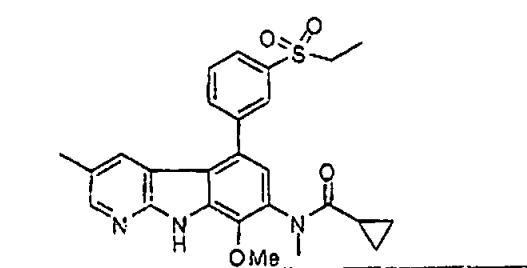
15

El residuo sin purificar de las etapas previas (Compuesto 251) se disolvió en 3 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agregó secuencialmente 0.2 mL de anisol y 1 mL de TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se removió en vacío y el residuo fue basificado con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y finalmente se purificó por cromatografía instantánea para otorgar el Compuesto 252 (287 mg, 70%, durante 2 etapas).

20

**Compuesto 253:** N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilciclopropancarboxamida

25



5 A una solución del Compuesto 252 (150 mg, 0.37 mmol) en THF seco (3 mL) se agregó cloruro de ciclopropilcarbonilo (34  $\mu$ L, 0.37 mmol) a 0°C. Lentamente la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. La reacción se extinguió

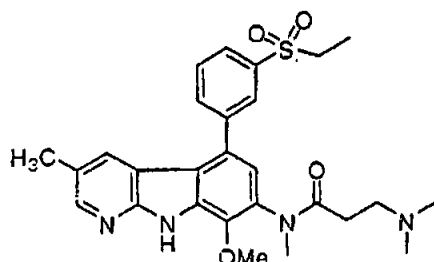
10 con solución  $\text{NaHCO}_3$  acuosa y se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y finalmente se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 253 (132 mg, 75%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.63 (br. d,  $J = 8.1$  Hz, 2H) 0.80 (br. s., 2H) 1.18 (t,  $J = 7.45$  Hz, 3H)

15 1.48 (td,  $J = 8.02, 3.92$  Hz, 1H) 2.27 (s, 3H) 3.26 (s, 3H) 3.41 (q,  $J = 7.45$  Hz, 2H) 3.98 (s, 3H) 7.17 (s, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.88 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.04 (d,  $J = 8.08$  Hz, 2H) 8.14 (s, 1H) 8.31 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 12.31 (s, 1H);  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , 478.2; encontrado, 478.3.

20

Compuesto 254: 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilpropanamida

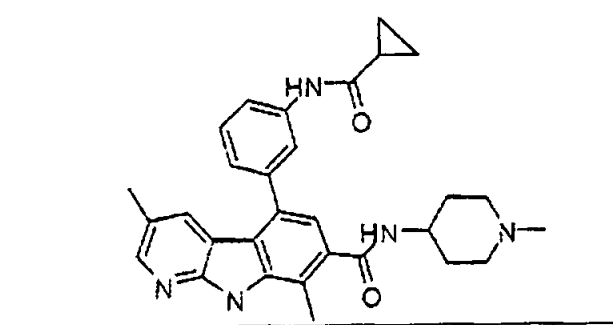
25



5 El compuesto del título se preparó del Compuesto  
 252 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado  
 en la preparación del Compuesto 241.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-  
 $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (t,  $J = 7.33$  Hz, 4H) 2.02 (br. s., 6H) 2.19 -  
 2.33 (m, 7 H) 3.26 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 7.14 (s, 1H) 7.53  
 10 (s, 1H) 7.88 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H) 8.03 (d,  $J = 8.08$  Hz, 2H)  
 8.12 (s, 1H) 8.32 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H) 12.31 (s, 1H); [M+H]  
 calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 509.2; encontrado, 509.3.

Compuesto 255: 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-  
 15 3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]-  
 indol-7-carboxamida

20



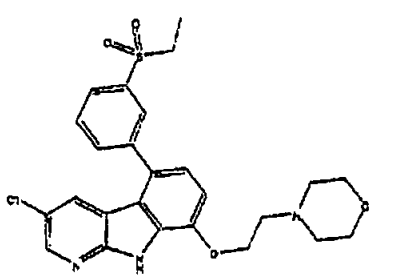
El compuesto del título se sintetizó de 5-cloro-  
 3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]-  
 indol-7-carboxamida y ácido 3-  
 25 (ciclopropilcarbamoil)fenilborónico utilizando un



procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 83.  $[M+H]$  calculado para  $C_{30}H_{33}N_5O_2$ , 496.3.; encontrado, 496.5.

5                      **Compuesto**                      **256:**                      4-(2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)-morfolina

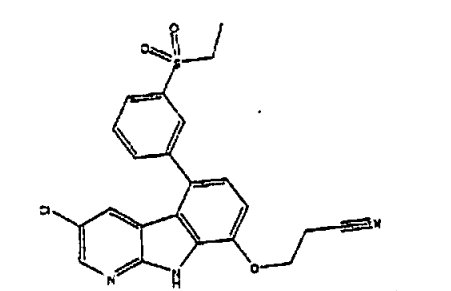
10



El compuesto del título se preparó del Compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 205.  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.92 (m, 1H) 7.74 (t,  $J$  = 7.84 Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.09 (m, 1H) 7.02 (m, 1H) 6.84 (s, 1H) 4.40 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H) 4.11 (br, 4H) 3.80 (br, 4H) 3.55 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H) 3.30 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) 1.27 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 3H).  $[M+H]$  calculado para  $C_{25}H_{27}ClN_3O_4S$ , 500; encontrado, 500.

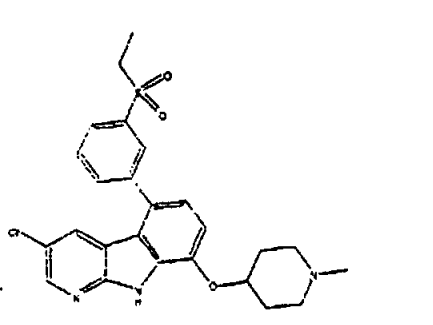
25

**Compuesto**                      **257:**                      3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanonitrilo



5 El compuesto del título se preparó del Compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 205.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J$  = 2.24 Hz, 1H) 8.08 (m, 1H) 8.06 (m, 1H) 7.92 (m, 1H) 7.84 (t,  $J$  = 7.56 Hz, 1H) 7.54 (d,  $J$  = 2.24 Hz, 1H) 7.08 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 7.06 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 5.13 (t,  $J$  = 6.84 Hz, 2H) 3.30 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) 3.13 (t,  $J$  = 6.84 Hz, 2H) 1.27 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ , 440; encontrado, 440.

15 **Compuesto 258:** 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



20

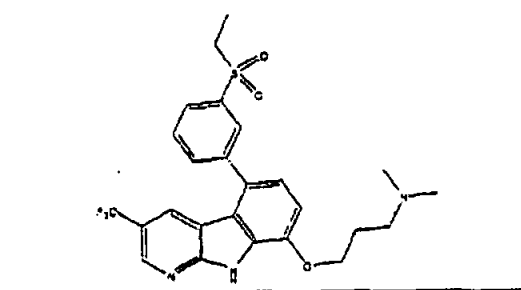
El compuesto del título se preparó del Compuesto 218 utilizando un procedimiento análogo a aquel detallado en la preparación del Compuesto 205.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.44 (br, 2H) 8.15 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 7.90 (t,  $J$  = 7.84 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.30 (s, 1H) 4.76 (br,

25

1H) 3.56 (m, br, 2H) 3.33 (m, 4H) 3.12 (s, 3H) 2.80 (m, 2H)  
1.30 (m, 5H). [M+H] calculado para  $C_{75}H_{27}ClN_3O_3S$ , 484;  
encontrado, 484.

5                    **Compuesto 259:** 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina

10

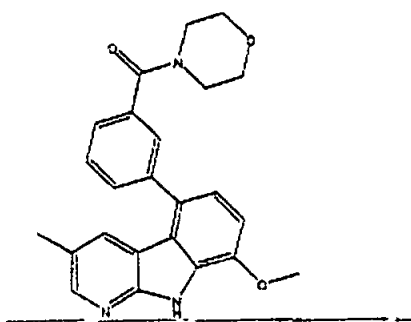


El compuesto del título se sintetizó utilizando una secuencia sintética análoga a aquella detallada en la preparación del Compuesto 199.  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  
15     $\delta$  8.72 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.10 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.88 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) 7.28 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 7.23 (d,  $J$  = 8.08 Hz, 1H) 4.44 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H) 3.72 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H) 3.43 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) 3.03 (s, 6H) 2.41 (m, 2H) 1.34 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 3H). [M+H] calculado para  
20     $C_{25}H_{27}F_3N_3O_3S$ , 506; encontrado, 506.

**Compuesto 260:** (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(morfolino)metanona

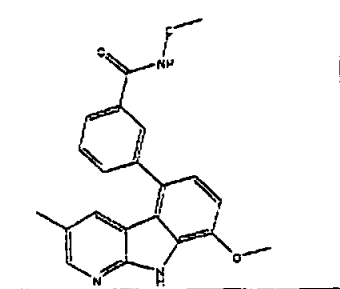
25

5



El compuesto del título se sintetizó del  
 Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
 detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400  
 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 7.73 (m, 2H)  
 10 7.69 (m, 2H) 7.34 (d,  $J = 8.32$  Hz, 1H) 7.29 (d,  $J = 8.32$   
 Hz, 1H) 4.14 (s, 3H) 3.63-3.85 (m, 4H) 2.44 (s, 3H).  $[\text{M}+\text{H}]$   
 calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ , 402; encontrado, 402.

Compuesto 261: N-metoxi-3-(8-metoxi-3-metil-9H-  
 15 pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



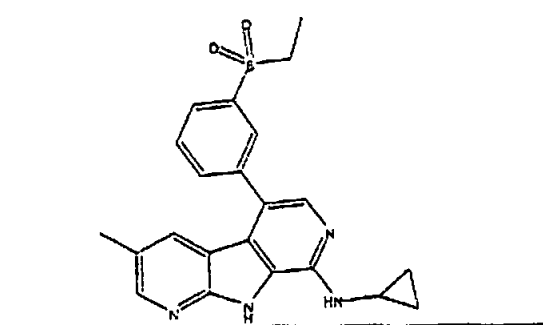
20

El compuesto del título se sintetizó del  
 Compuesto 155 utilizando un procedimiento análogo a aquel  
 detallado en la preparación del Compuesto 156.  $^1\text{H}$  NMR (400  
 MHz, Metanol- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H) 8.08 (m, 1H) 8.03 (m, 1H)  
 7.90 (m, 1H) 7.84 (m, 1H) 7.68 (t,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.21  
 25 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 7.18 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H) 4.11 (s, 3H)

3.85 (s, 3H) 2.35 (s, 3H). [M+H] calculado para  $C_{21}H_{23}N_3O_3$ , 362; encontrado, 362.

Compuesto 262: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]-pirrol

10



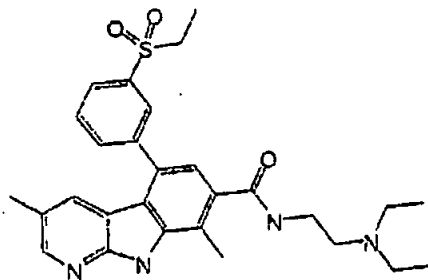
15

El compuesto del título se preparó utilizando ciclopropanamina en el procedimiento detallado para la preparación del compuesto 51.  $^1H$  NMR (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 7.83 (m, 3H) 3.43 (q,  $J$  = 7.32 Hz, 2H) 3.0 (m, 1H) 2.37 (s, 3H) 1.31 (t,  $J$  = 7.32 Hz, 3H) 0.93 (m, 2H) 0.67 (m, 2H). [M+H] calculado para  $C_{22}H_{23}N_4O_2S$ , 407; encontrado, 407.

20

Compuesto 263: N-(2-(dietilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

25

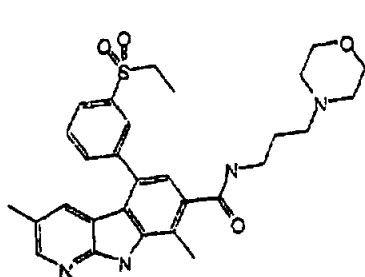


El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87. ESI-MS:  $m/z$  calculado para  $C_{28}H_{34}N_4O_3S$  506.242; encontrado 507.4  $(M+H)^+$

5

Compuesto 264: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-morfolinopropil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

10



El compuesto del título se sintetizó utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del compuesto 87. ESI-MS:  $m/z$ , calculado para  $C_{29}H_{34}N_4O_4S$  534.6; encontrado 535.7  $(M+H)^+$

Compuestos de acuerdo a la presente invención pueden también prepararse como sales farmacéuticamente aceptables. Las sales del compuestos de la presente invención pueden formarse utilizando, por ejemplo, los ácidos siguientes: ácido benzoico, ácido fumárico, HBr, HCl, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, MSA, ácido fosfórico, p-TSA, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, y similares. Las sales de los ácidos anteriores pueden prepararse agregando 0.5 a 2.0

equivalentes del ácido apropiado en cualquiera de una variedad de solventes (tal como MeCN, EtOH, MeOH, DMA, THF, AcOH, y similares, o mezclas de los mismos) a una temperatura de entre aproximadamente 10°C y 75°C.

5            Por ejemplo, sal de mono HCl de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (Compuesto 112) se preparó como sigue. A una solución de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-  
10 9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (2.105 g) en MeOH (20 mL) se agregó 4.38 mL de HCl acuoso 1N. La mezcla se agitó durante 15 a 30 minutos a 25°C. El solvente se removió casi a sequedad, y el sólido blanco resultante se filtro y se secó hasta proporcionar 2.23 g del compuesto  
15 del título. Las sales Mono HCl de los siguientes compuestos también se prepararon utilizando un procedimiento análogo:

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol (Compuesto 176 y 182);

20            3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol (Compuesto 199);

3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina  
25 (Compuesto 205);

3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (Compuesto 219); y

N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida (Compuesto 177).

#### Pruebas Biológicas

La actividad de los compuestos como inhibidores de proteína cinasa puede ensayarse in vitro, in vivo o en una línea celular. Los ensayos in vitro incluyen ensayos que determinan la inhibición de ya sea la actividad de fosforilación o actividad ATPase de la actividad de proteína cinasa. Ensayos alternos in vitro cuantifican la habilidad del inhibidor para unir a la proteína cinasa. El inhibidor de unión puede medirse al radioetiquetar al inhibidor anterior para unir, aislar al complejo inhibidor/proteína cinasa y determina la cantidad de radioetiqueta unida. Alternativamente, el inhibidor unido puede determinarse al funcionar un experimento de competencia donde los nuevos inhibidores se incuban con la proteína cinasa unida a los radioligandos conocidos.

#### A. Determinación de la Inhibición de AIK

Las propiedades inhibitorias de los compuestos



con relación a AIK pueden determinarse por el método de detección de Polarización de Fluorescencia Directa (FP) usando un formato de placa negra de 384 pozos de volumen pequeño Greiner bajo las siguientes condiciones de  
5 reacción: Hepes 50 mM pH 7.3,  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 10 mM, DTT 1 mM, Brij35 al 0.01%, Fluoresceína-péptido LRRASLG 100 nM (proporcionado por SYNPEP), DMSO al 5%, ATP 2.5  $\mu M$ . La detección del producto de reacción se realiza por la medición de reactivo de unión IMAP (Molecular Devices). El  
10 producto de reacción puede determinarse cuantitativamente por FP usando un lector de placas Analyst HT (Molecular Devices) con una longitud de onda de excitación a 485 nm y emisión a 530 nm y usando un espejo dicroico Fluorescein 505.

15 La reacción del ensayo puede iniciarse como sigue: 2  $\mu l$  de (3x) Fl-Péptido 300 nM/ATP 7.5  $\mu M$  se agregaron a cada pozo de la placa, seguido por la adición de 2  $\mu l$  de (3x) inhibidor (diluciones 2.5 veces seriadas para 11 puntos de datos para cada inhibidor) que contiene  
20 15% de DMSO. 2  $\mu l$  de (3x) solución de AIK 7.5 nM pueden agregarse para iniciar la reacción (la concentración final de enzimas fue 2.5 nM para AIK). La mezcla de reacción entonces puede incubarse a temperatura ambiente durante 45 min, y extinguirse y desarrollarse por la adición de 20  $\mu l$   
25 de reactivo de unión IMAP diluido 1 en 400 en tampón de

unión IMAP patentado 1x. Las lecturas de polarización de fluorescencia de las mezclas de reacción resultantes pueden medirse después de una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente.

5 Los valores IC50 pueden calcularse por ajuste no lineal de curvas de las concentraciones del compuesto y los valores de polarización fluorescente a la ecuación IC50 estándar. Como punto de referencia para este ensayo, la Estaurosporina mostró una IC50 de <10 nM.

10

#### **B. Determinación de la Inhibición de c-KIT**

Las propiedades inhibitorias de los compuestos con relación a c-Kit pueden determinarse por el método de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia  
 15 Resuelta en Tiempo (TR-FRET) usando un formato de placa negra de 384 pozos de volumen pequeño (Greiner) bajo las siguientes condiciones de reacción: Hepes 50 mM pH 7.3, MgCl2 10 mM, NaCl 10 mM, DTT 1 mM, Brij35 al 0.01%, Biotina-péptido EGPWLEEEEEAYGWMDf 250 nM (proporcionado por  
 20 SYNPEP), DMSO al 5%, ATP 100 uM. La detección del producto de reacción puede realizarse por la adición de Estreptavidina-APC (Prozyme) y anticuerpo Eu-Anti-fosfotirosina (Perkin Elmer). El producto de reacción puede determinarse cuantitativamente por lectura de TR-FRET  
 25 usando un lector de placas Analyst HT (Molecular Devices)

con una longitud de onda de excitación de 330 nm y emisión a 615 nm (Europium) comparado con excitación de 330 nm (Europium) y emisión de 665 nm (APC) y usando un espejo dicróico Europium 400.

5           La reacción del ensayo puede iniciarse como sigue: 4 ul de (2.5x) Biotina-Péptido 625 nM/ATP 250 uM se agregaron a cada pozo de la placa, seguido por la adición de 2 ul de (5x) inhibidor (diluciones 2.5 veces seriadas para 11 puntos de datos para cada inhibidor) que contiene  
10 25% de DMSO. 4 ul de (2.5x) solución de c-Kit pueden agregarse para iniciar la reacción (la concentración final de enzimas fue 0.13 nM para c-Kit). La mezcla de reacción entonces puede incubarse a temperatura ambiente durante 30 min, y extinguirse y desarrollarse por la adición de 10 ul  
15 de Eu-Anticuerpo 3.2 nM y Estreptavidina-APC 25 nM en Hepes 50 mM pH 7.3, EDTA 30 mM tampón X-100 de Triton al 0.1%. Las lecturas de TR-FRET de las mezclas de reacción resultantes pueden medirse después de una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente en el Analyst HT.

20           Los valores  $IC_{50}$  pueden calcularse por ajuste no lineal de curvas de las concentraciones del compuesto y la relación Eu métrico:valores de APC a la ecuación  $IC_{50}$  estándar. Como punto de referencia para este ensayo, la Estaurosporina mostró una  $IC_{50}$  de <5 nM. Los valores  $IC_{50}$   
25 para los compuestos seleccionados de la invención se dan en

la Tabla 1.

TABLA 1: IC<sub>50</sub> de los Compuestos Ejemplificados contra AIK

| COMPUESTO | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| 15        | <20                   |
| 17        | 20-50                 |
| 41        | 50-100                |
| 48        | >100                  |
| 50        | <20                   |
| 53        | <20                   |
| 87        | 20-50                 |
| 110       | <20                   |
| 111       | 20-50                 |
| 112       | 20-50                 |
| 120       | >100                  |
| 154       | <20                   |
| 161       | 50-100                |
| 174       | <20                   |
| 175       | 50-100                |
| 197       | <20                   |
| 199       | 20-50                 |
| 203       | <20                   |
| 217       | <20                   |
| 240       | 20-50                 |

Se han usado las siguientes abreviaturas:

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| ATP  | Adenosin Trifosfatasa             |
| BSA  | Albúmina Sérica Bovina            |
| EDTA | Ácido etilendiaminotetraacético   |
| GSK3 | Cinasa 3 de sintasa de glucógeno  |
| MOPS | Ácido morfolinpropansulfónico     |
| SPA  | Ensayo de Proximidad de Centelleo |

Será aparente, para aquellos experimentados en la técnica, que pueden hacerse diversas modificaciones y

variaciones en los compuestos, composiciones, equipos y métodos de la presente invención sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. De esta manera, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención siempre que vengan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION

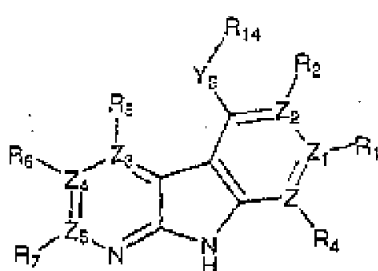
Habiendo descrito la presente invención se considera como novedad y por lo tanto se reclama como propiedad lo descrito en las siguientes reivindicaciones

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque comprende una fórmula:

10



en donde

15 Z, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

R<sub>1</sub> es -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, o R<sub>1</sub> se ausenta cuando Z<sub>1</sub> es N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> se ausenta cuando Z<sub>2</sub> es N, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos para formar un anillo;

20 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> y Y<sub>3</sub> se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub> o R<sub>14</sub> y el anillo al cual se une Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> o Y<sub>3</sub>, en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

25 R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
 carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-5</sub>)alquilamino,  
 (C<sub>1-5</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-5</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 5 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo y  
 hetero(C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo, cada uno sustituido o no  
 sustituido, con la condición de que R<sub>4</sub> se ausente cuando el  
 átomo al cual se une sea N;  
  
 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno  
 10 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
 halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi,  
 heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 15 tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 20 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 25 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada

uno de  $R_5$  y  $R_6$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y  $(C_{1-5})$ alquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_7$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se toman juntos para formar un anillo; y

$R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste de

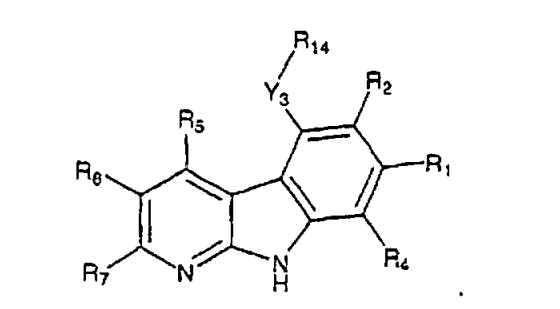


hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 5 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 15 sustituido o no sustituido,

con la condición que (a) -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> no es H cuando Z,  
 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> y Z<sub>5</sub> son todos C; R<sub>5</sub> es un grupo amino  
 sustituido; y R<sub>2</sub> es metoxi o R<sub>7</sub> es metilo o amino; y (b) R<sub>14</sub>  
 no es 3-clorofenilo cuando R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno H; Z  
 20 y Z<sub>2</sub> son cada uno N; R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se ausentan; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son  
 todos C; y Y<sub>3</sub> es NH.

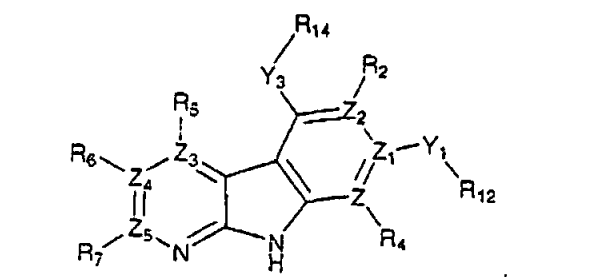
2. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

5



3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:

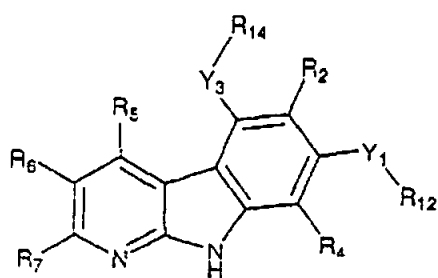
10



15

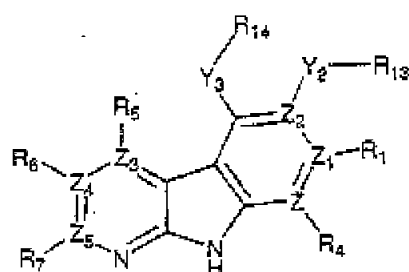
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:

20



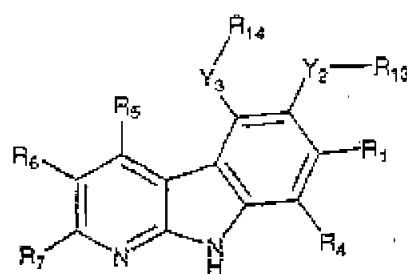
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:

25



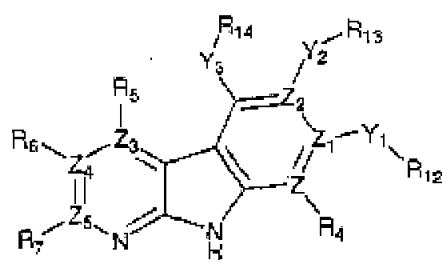
5

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:



10

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:

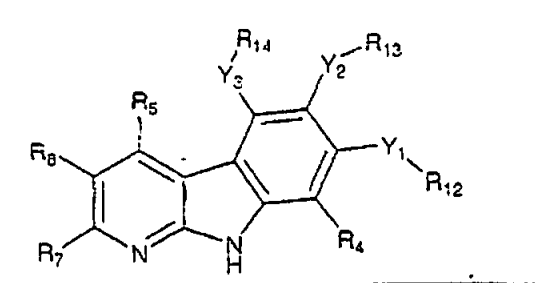


20

con la condición que  $-Y_1-R_{12}$  se ausente cuando  $Z_1$  es N y  $-Y_2-R_{13}$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N.

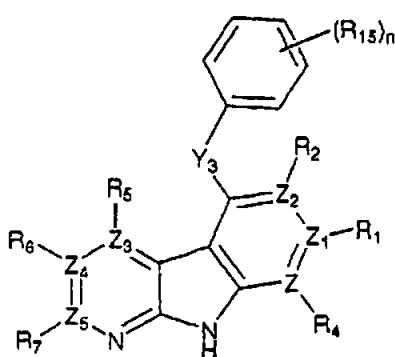
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:

25



5                    9. El compuesto de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
fórmula:

10



en donde

15                    n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1,  
2, 3, 4 y 5; y

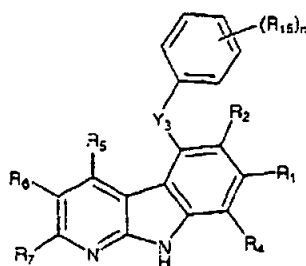
                  R<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
20 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
25 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
5 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman  
juntos para formar un anillo.

con la condición que, R<sub>15</sub> no es 3-cloro cuando n  
10 es 1; R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno H; Z y Z<sub>2</sub> son cada uno N;  
R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> se ausentan; Z<sub>1</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son todos C; y Y<sub>3</sub> es NH.

10. El compuesto de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
fórmula:

15



en donde

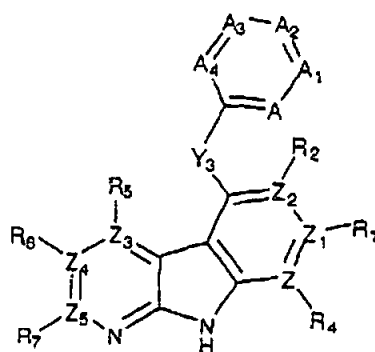
20 n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1,  
2, 3, 4 y 5; y

R<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
25 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,

sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 5 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 10 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman  
 juntos para formar un anillo.

11. El compuesto de conformidad con la  
 15 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

20



en donde

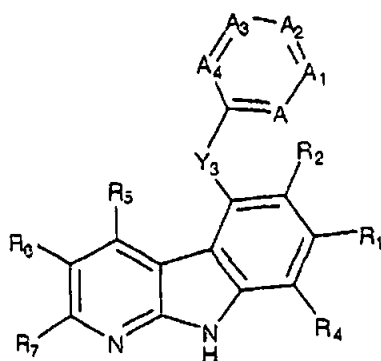
A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan cada uno  
 25 independientemente del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N; y

$R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 5 sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 10 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 15  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualesquiera se toman  
 juntos para formar un anillo.

con la condición que,  $A_1$  no es CCl cuando A,  $A_2$ ,  
 $A_3$  y  $A_4$  son cada uno CH;  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son cada uno H; Z y  
 20  $Z_2$  son cada uno N;  $R_2$  y  $R_4$  se ausentan;  $Z_1$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son  
 todos C; y  $Y_3$  es NH.

12. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

5



en donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N; y

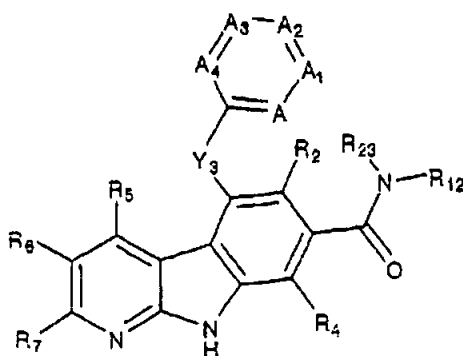
10 R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, 15 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, 20 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno 25 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman



juntos para formar un anillo.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:

5



10

en donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N;

R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 15 hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 20 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>12</sub> se toman juntos para  
 formar un anillo; y

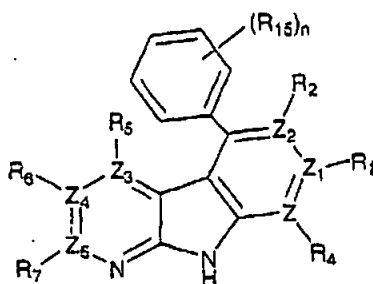
25

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 5 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 15 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
 juntos para formar un anillo.

14. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

20



en donde

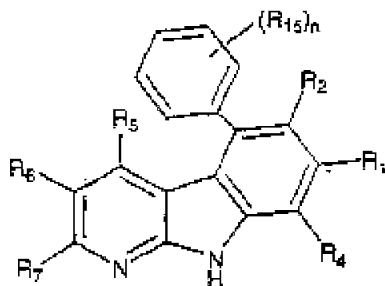
25

n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1,

2, 3, 4 y 5; y

- $R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualesquiera se toman juntos para formar un anillo.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:



25

en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; y

$R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste de

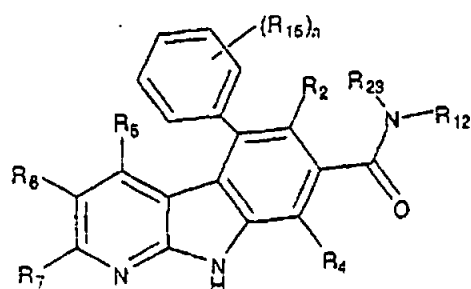
5 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,

10 sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,

15 hetero  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{9-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualesquiera se toman

20 juntos para formar un anillo.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:



5

en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

$R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste de

10 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,

15 sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,

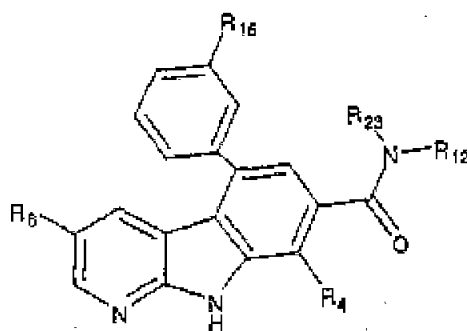
20 hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{15}$  cualesquiera se toman

25 juntos para formar un anillo; y

$R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, carbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 5 amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman juntos para  
 formar un anillo.

17. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

15



20

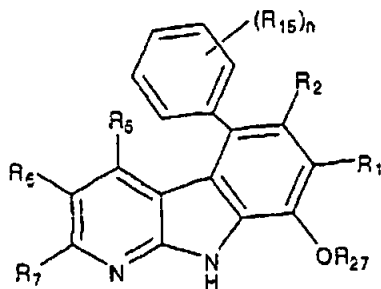
en donde

$R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 25 sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo,

- carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 5 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,                      (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,                      arilo,                      heteroarilo,  
 10 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido; y

- R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 15 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 20 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>12</sub> se toman juntos para  
 formar un anillo.

18. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 25 fórmula:



5

en donde

n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

R<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste de

10 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

15 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

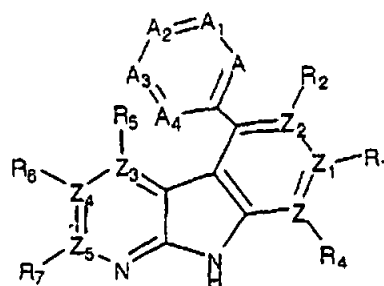
20 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o dos R<sub>15</sub> cualesquiera se toman

25 juntos para formar un anillo; y



$R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
 carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi,  
 hetero $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 5 aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 halo $(C_{1-10})$ alquilo, hidroxí $(C_{1-10})$ alquilo,  
 carbonil $(C_{1-10})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-10})$ alquilo,  
 sulfonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-10})$ alquilo,  
 10  $(C_{1-10})$ azaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  
 imino $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-10})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo,  
 hetero $(C_{1-10})$ aril $(C_{1-5})$ alquilo,  
 $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  
 15 hetero $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo,  
 $(C_{4-12})$ arilo, hetero $(C_{1-10})$ arilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y  
 hetero $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 20 sustituido.

19. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:



5

en donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N; y

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de

10 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

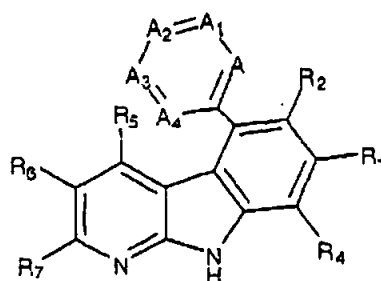
15 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

20 hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman

25 juntos para formar un anillo.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:

5



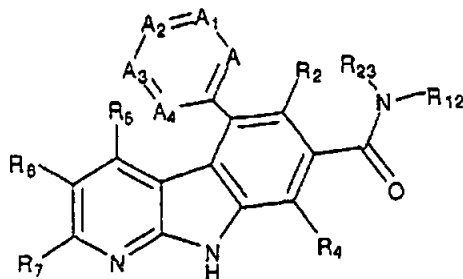
en donde

A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> y A<sub>4</sub> se seleccionan cada uno  
10 independientemente del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y N; y

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
arilo, heteroarilo, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
15 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
20 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
25 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno

sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualesquiera se toman juntos para formar un anillo.

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
5 fórmula:



10 en donde

$A$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  y  $A_4$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de  $CR_{25}$  y  $N$ ;

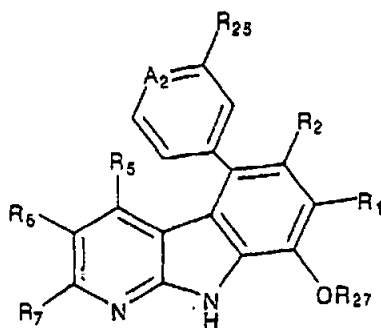
$R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, carbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo,  
15 carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo,  
amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,  
hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo,  
20 heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman juntos para  
formar un anillo; y

$R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste de  
25 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi,

ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 5 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 10 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
 15 juntos para formar un anillo.

22. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

20



en donde

25

A<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y

N;

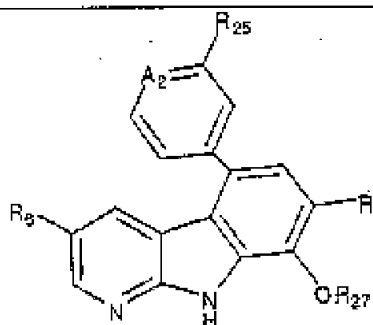
- $R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfínilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfínil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,
- 10  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo,
- 15 hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o dos  $R_{25}$  cualesquiera se toman juntos para formar un anillo; y

- $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi, hetero  $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfínilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,
- 25 halo  $(C_{1-10})$ alquilo, hidroxí  $(C_{1-10})$ alquilo,

carbonil (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      tiocarbonil (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      sulfinil (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 (C<sub>1-10</sub>) azaalquilo,      (C<sub>1-10</sub>) oxaalquilo,      (C<sub>1-10</sub>) oxoalquilo,  
 imino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 5   hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-10</sub>) alquilo,      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>1-10</sub>) aril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,      hetero (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,                      hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 10   (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,                      hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,  
 (C<sub>4-12</sub>) arilo,      hetero (C<sub>1-10</sub>) arilo,      (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo      y  
 hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo,      cada uno sustituido o no  
 sustituido.

23. El compuesto de conformidad con la  
 15 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

20



en donde

A<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y

N;

25

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 5 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo;  
 10 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 15 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
 juntos para formar un anillo; y

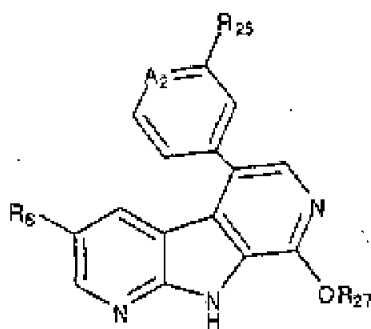
R<sub>27</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
 carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
 20 hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxí(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 25 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,



- (C<sub>1-10</sub>) azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>) oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>) oxoalquilo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil(C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquil(C<sub>1-10</sub>) alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>) aril(C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 5 (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>) bicicloaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,  
 (C<sub>4-12</sub>) arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>) arilo,  
 10 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:

15



20

en donde

A<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y

N;

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,

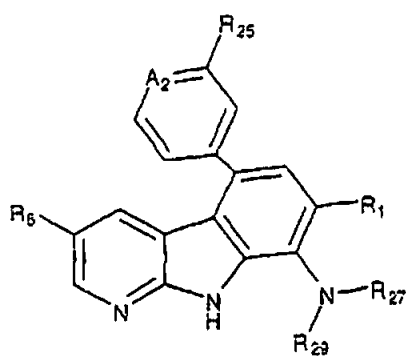
25 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,

- (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, 5 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, 10 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman juntos para formar un anillo; y
- 15 R<sub>27</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, carboniloxil, (C<sub>1-10</sub>)alcoxil, (C<sub>4-12</sub>)ariloxil, hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxil, carbonil, oxicarbonil, aminocarbonil, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, 20 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, 25 imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
5 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
(C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

25. El compuesto de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
fórmula:

15



en donde

20

A<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y  
N;

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
25 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,

- sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 5 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 10 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o dos R<sub>25</sub> cualesquiera se toman  
 juntos para formar un anillo; y  
 R<sub>27</sub> y R<sub>29</sub> se seleccionan cada uno  
 15 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
 halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi,  
 (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi, hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo,  
 oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 20 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxí(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

hetero(C<sub>1-10</sub>) aril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,

(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,

hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>) alquilo,

(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,

5 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,

(C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y

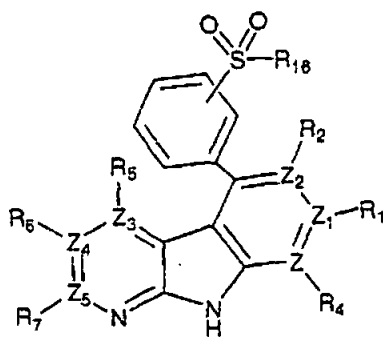
hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no

sustituido, 'o R<sub>27</sub> y R<sub>29</sub> se toman juntos para formar un

anillo sustituido o no sustituido.

10 26. El compuesto de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
fórmula:

15



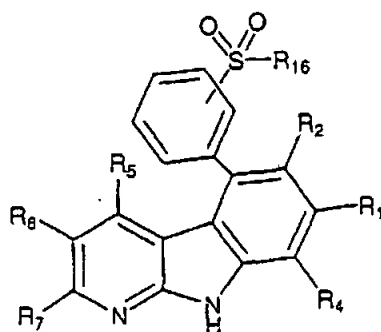
en donde

R<sub>16</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
20 amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
hidroxi (C<sub>1-5</sub>)alquilo, carbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil (C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfinil (C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil (C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>)alquilo,

heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

27. El compuesto de conformidad con la  
5 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
fórmula:

10



en donde

R<sub>16</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
amino, (C<sub>1-10</sub>) alquilamino, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
15 hidroxil(C<sub>1-5</sub>) alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
sulfinil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>) cicloalquil(C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquil(C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
20 heteroaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

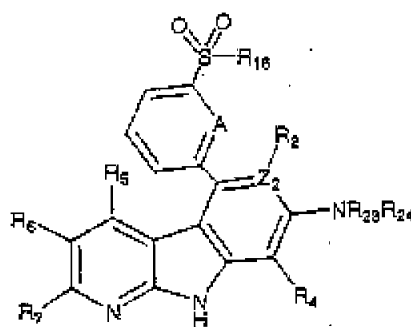
28. El compuesto de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
25 fórmula:

en donde

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo,  
 hidroxil $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 5 tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo,  
 heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 10 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

30. Aún El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

15



20

en donde

A se selecciona del grupo que consiste de  $CR_{25}$  y  
 N;

$R_{16}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo,  
 25 hidroxil $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,

tiocarbonil ( $C_{1-3}$ ) alquilo, sulfonil ( $C_{1-3}$ ) alquilo,  
 sulfinil ( $C_{1-3}$ ) alquilo, amino ( $C_{1-10}$ ) alquilo,  
 ( $C_{3-12}$ ) cicloalquil ( $C_{1-5}$ ) alquilo,  
 hetero ( $C_{3-12}$ ) cicloalquil ( $C_{1-5}$ ) alquilo, aril ( $C_{1-10}$ ) alquilo,  
 5 heteroaril ( $C_{1-5}$ ) alquilo, ( $C_{3-12}$ ) cicloalquilo,  
 hetero ( $C_{3-12}$ ) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido;

$R_{23}$  y  $R_{24}$  se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
 10 carbonilo, ( $C_{1-10}$ ) alquilo, halo ( $C_{1-10}$ ) alquilo,  
 carbonil ( $C_{1-3}$ ) alquilo, tiocarbonil ( $C_{1-3}$ ) alquilo,  
 sulfonil ( $C_{1-3}$ ) alquilo, sulfinil ( $C_{1-3}$ ) alquilo,  
 amino ( $C_{1-10}$ ) alquilo, imino ( $C_{1-3}$ ) alquilo,  
 ( $C_{3-12}$ ) cicloalquil ( $C_{1-5}$ ) alquilo,  
 15 hetero ( $C_{3-12}$ ) cicloalquil ( $C_{1-5}$ ) alquilo, aril ( $C_{1-10}$ ) alquilo,  
 heteroaril ( $C_{1-5}$ ) alquilo, ( $C_{3-12}$ ) cicloalquilo,  
 hetero ( $C_{3-12}$ ) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{24}$  se toman juntos para  
 formar un anillo; y

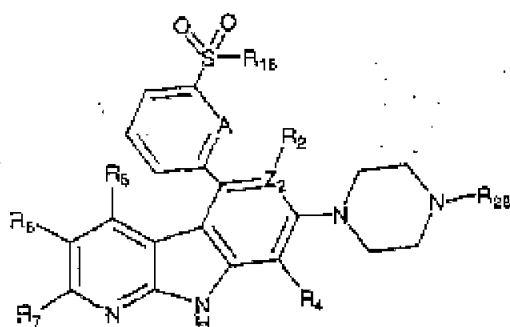
20  $R_{25}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 ( $C_{1-10}$ ) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, ( $C_{1-10}$ ) alquilo, halo ( $C_{1-10}$ ) alquilo,  
 25 carbonil ( $C_{1-3}$ ) alquilo, tiocarbonil ( $C_{1-3}$ ) alquilo,



sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 5 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido.

31. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

15



en donde

20

A se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y  
 N;

25

R<sub>16</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 amino, (C<sub>1-10</sub>) alquilamino, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 hidroxil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,

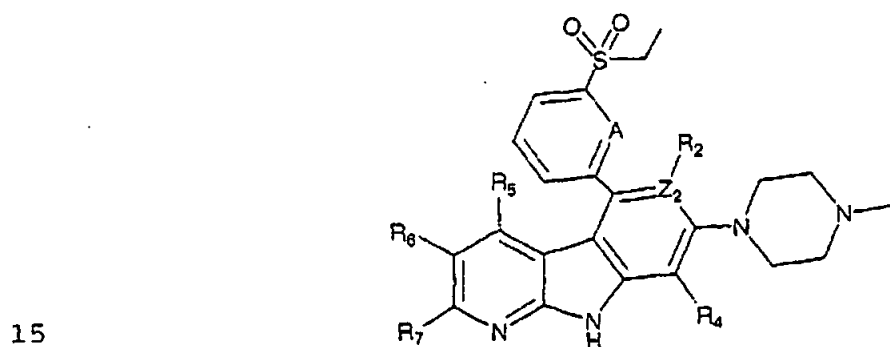
sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 5 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido;

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 10 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 15 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
 20 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido; y

R<sub>26</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 25 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 5 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

32. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 10 fórmula:



en donde

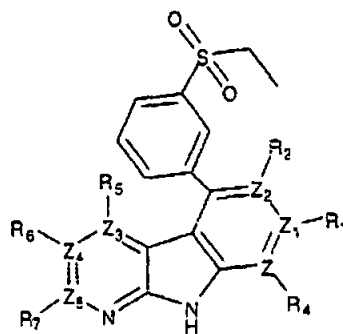
A se selecciona del grupo que consiste de CR<sub>25</sub> y  
 N; y

R<sub>25</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 20 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfonilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 25 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,

amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 5 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

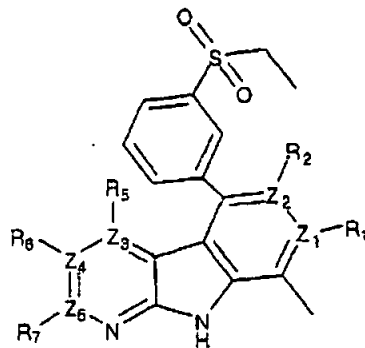
10 33. El compuesto de conformidad con la  
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende una  
 fórmula:

15



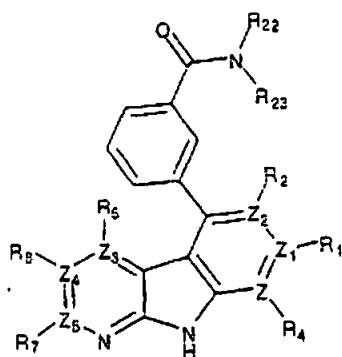
20 fórmula:

25



35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una fórmula:

5



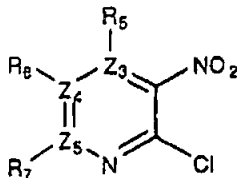
en donde

10  $R_{22}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno  
25 sustituido o no sustituido; y

$R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, carbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo,  
 carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo,  
 5 amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo,  
 heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{22}$  se toman juntos para  
 formar un anillo.

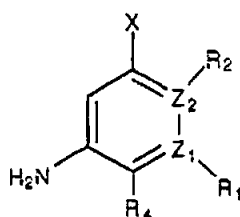
36. Un proceso caracterizado porque comprende  
 hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula

15



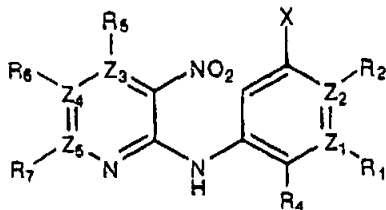
con un compuesto que comprende la fórmula

20

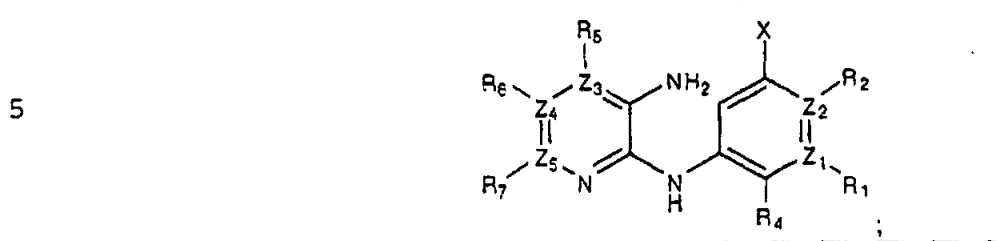


bajo condiciones que forman un primer producto de  
 reacción que comprende la fórmula

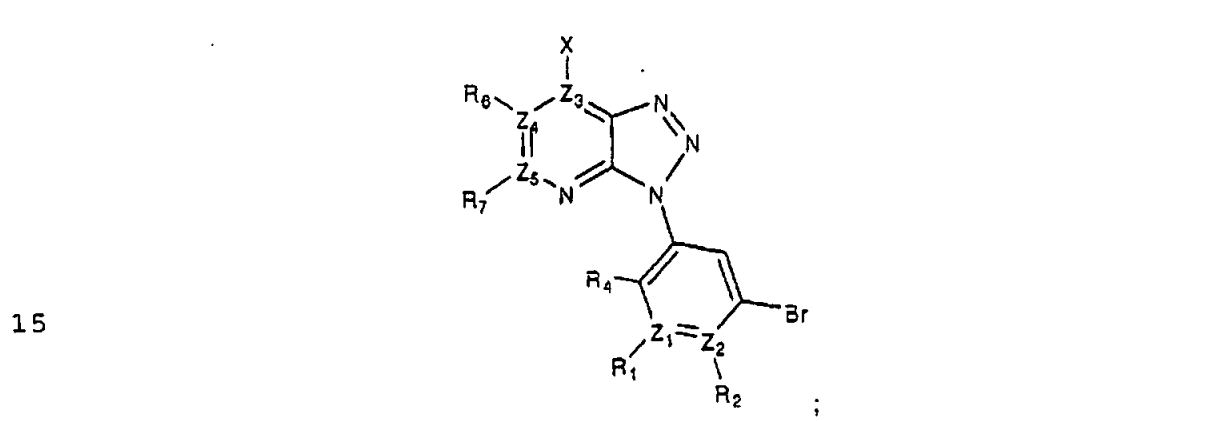
25



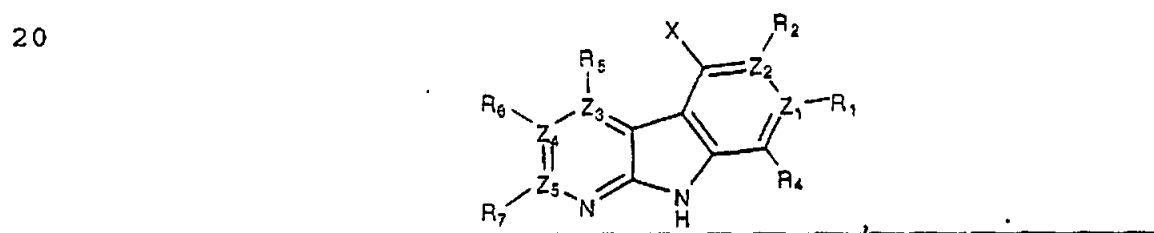
tratar el primer producto de reacción bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que comprende la fórmula



tratar el segundo producto de reacción bajo condiciones que forman un tercer producto de reacción que  
10 comprende la fórmula



tratar el tercer producto de reacción bajo condiciones que forman un cuarto producto de reacción que comprende la fórmula



en donde

25  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno

independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_1$  es  $-Y_1-R_{12}$ , o  $R_1$  se ausenta cuando  $Z_1$  es N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N, o  $R_1$  y  $R_2$  se toman juntos para formar un anillo;

5  $Y_1$  y  $Y_2$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{12}$  o  $R_{13}$  y el anillo al cual se une  $Y_1$  o  $Y_2$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de  
10 carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
15 sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

20  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  
25 halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,



tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 5 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxil, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 15 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
 halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi, ariloxi,  
 20 heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>) alquilamino,  
 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo, carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 25 imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,

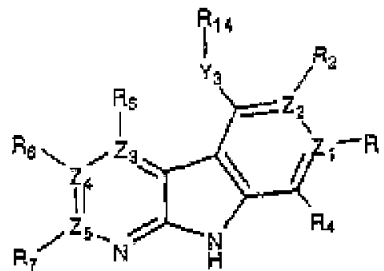
- hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
5 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para  
formar un anillo; y
- X se selecciona del grupo que consiste de
- 10 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi,  
carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
15 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxi(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
(C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxoalquilo,  
imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
20 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
25 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,

(C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

37. El proceso de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque además comprende:

tratar el cuarto producto de reacción bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula

10



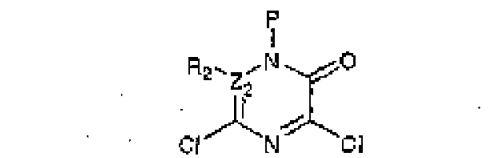
en donde

Y<sub>3</sub> se ausenta o es un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre R<sub>14</sub> y el anillo al cual se une Y<sub>3</sub>, en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

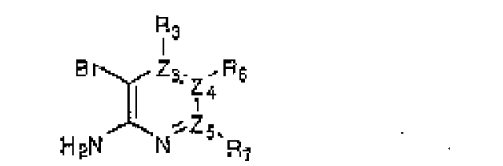
R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 5 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

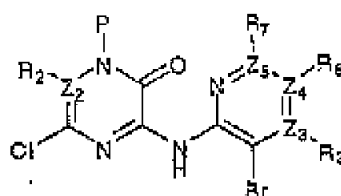
- 10 38. Un proceso caracterizado porque comprende:  
 hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



- 15 con un compuesto que comprende la fórmula



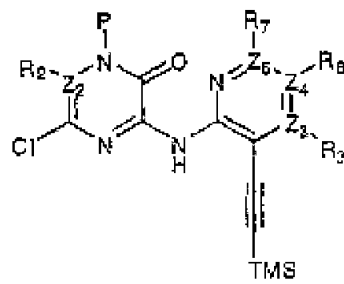
- bajo condiciones que forman un primer producto de  
 20 reacción que comprende la fórmula



- hacer reaccionar el primer producto de reacción  
 25 con etiniltrimetilsilano bajo condiciones que forman un

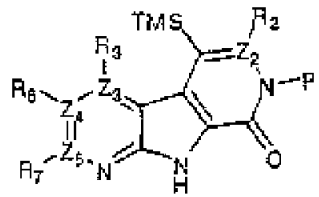
segundo producto de reacción que comprende la fórmula

5



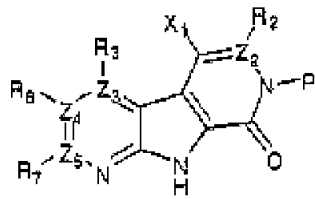
tratar el segundo producto de reacción bajo condiciones que forman un tercer producto de reacción que comprende la fórmula

10



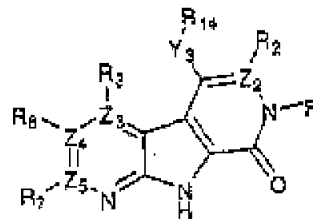
tratar el tercer producto de reacción bajo condiciones que forman un cuarto producto de reacción que comprende la fórmula

20

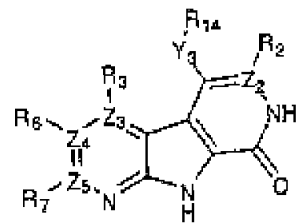


tratar el cuarto producto de reacción bajo condiciones que forman un quinto producto de reacción que comprende la fórmula

25



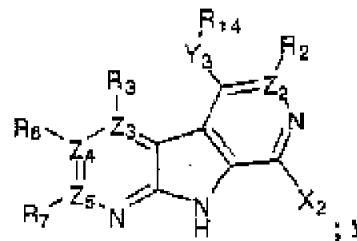
5           tratar el quinto producto de reacción bajo condiciones que forman un sexto producto de reacción que comprende la fórmula



10

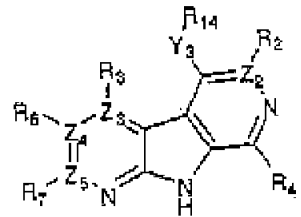
tratar el sexto producto de reacción bajo condiciones que forman un séptimo producto de reacción que comprende la fórmula

15



tratar el séptimo producto de reacción bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula

25



en donde

$Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{12}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

5  $Y_2$  y  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{12}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de  
10 carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,  
15 sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

20  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  
25 halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo,

tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 5 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 sea N;

R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nítro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi,  
 15 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfónilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 20 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 25 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,



hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido;

R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
5 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
sulfínilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
10 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfínil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
15 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido;

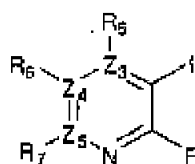
20 P es un grupo de protección; y

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan cada uno  
independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi,  
(C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi, hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo,  
25 oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,

sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxi(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 5 (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)aril  
 (C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 10 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
 (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloarilo y  
 hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 15 sustituido.

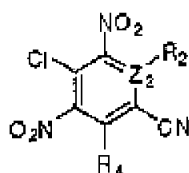
39. Un proceso caracterizado porque comprende:  
 hacer reaccionar un compuesto que comprende la  
 fórmula

20



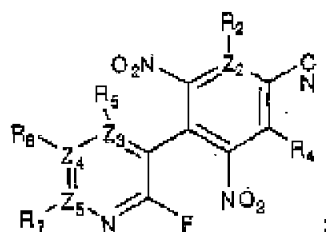
con un compuesto que comprende la fórmula

25



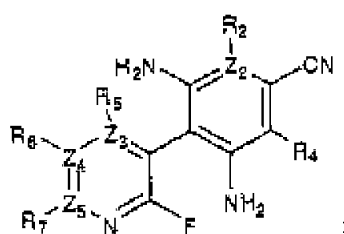
bajo condiciones que forman un primer producto de  
reacción que comprende la fórmula

5



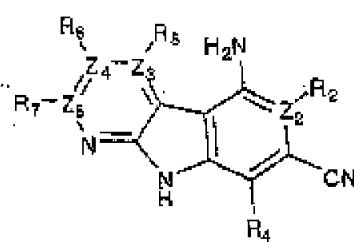
tratar el primer producto de reacción bajo  
condiciones que forman un segundo producto de reacción que  
comprende la fórmula

10



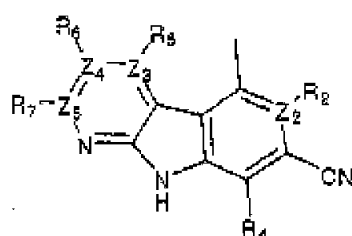
tratar el segundo producto de reacción bajo  
condiciones que forman un tercer producto de reacción que  
comprende la fórmula

20



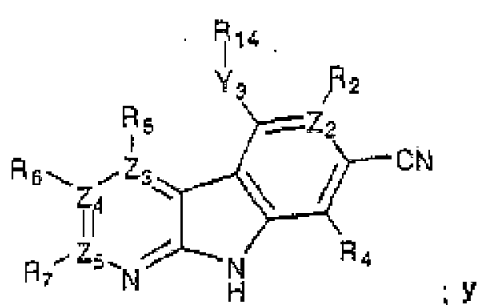
tratar el tercer producto de reacción bajo  
condiciones que forman un cuarto producto de reacción que  
comprende la fórmula

25

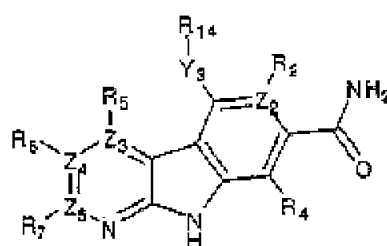


5            tratar el cuarto producto de reacción bajo condiciones que forman un quinto producto de reacción que comprende la fórmula

10



15            tratar el quinto producto de reacción bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula



20

en donde

$Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

25             $Y_2$  y  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2

átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

5  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, 10 heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y hetero  $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno 15 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, 20 tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril 25  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,

(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo,  
 heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 5 que cada uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual  
 se une sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 10 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 15 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 20 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 25 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno

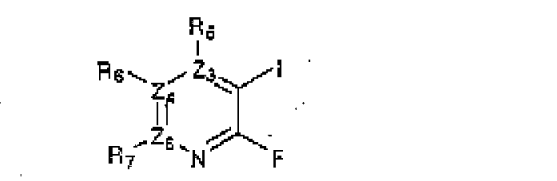
sustituido o no sustituido; y

- $R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidróxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,
- 10 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,
- 15 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

40. Un proceso caracterizado porque comprende:

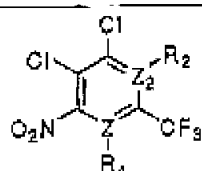
hacer reaccionar un compuesto que comprende la

20 fórmula

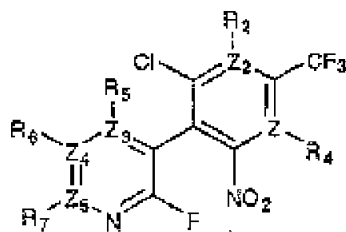


con un compuesto que comprende la fórmula

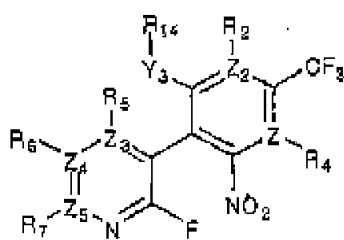
25



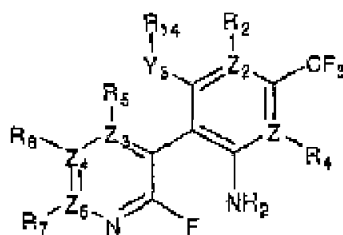
bajo condiciones que forman un primer producto de  
5 reacción que comprende la fórmula



10 tratar el primer producto de reacción bajo  
condiciones que forman un segundo producto de reacción que  
comprende la fórmula



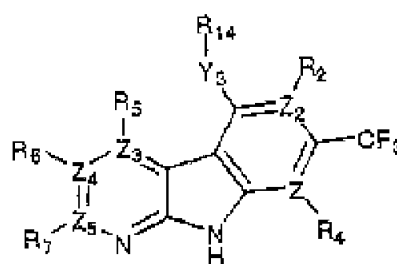
15 tratar el segundo producto de reacción bajo  
condiciones que forman un tercer producto de reacción que  
comprende la fórmula



20 tratar el tercer producto de reacción bajo  
25 condiciones que forman un cuarto producto de reacción que

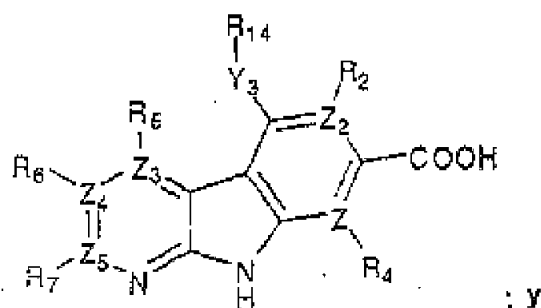


comprende la fórmula



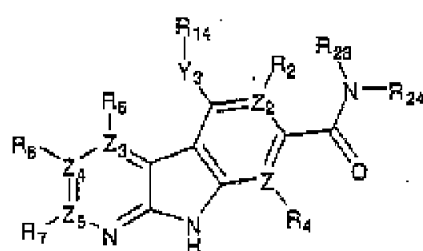
5

tratar el cuarto producto de reacción bajo condiciones que forman un quinto producto de reacción que comprende la fórmula



10

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula  $\text{HNR}_{23}\text{R}_{24}$  bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula



20

en donde

$Z$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-\text{Y}_2-\text{R}_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

25

$Y_2$  y  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde, los átomos del enlazador que proporciona la  
5 separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  
10  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el  
15 átomo al cual se une sea N;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  
20 sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  
25  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,

aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 5 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 sea N;

10 R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 15 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 20 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 25 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido;

5           R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 15 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 20 sustituido o no sustituido; y

          R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
 carbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 25 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

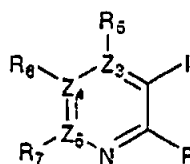
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,

5 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se toman juntos para formar un anillo.

41. Un proceso caracterizado porque comprende:

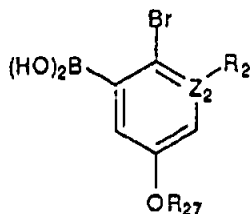
hacer reaccionar un compuesto que comprende la

10 fórmula



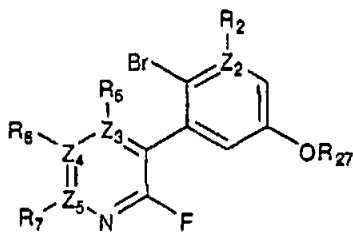
con un compuesto que comprende la fórmula

15



bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula

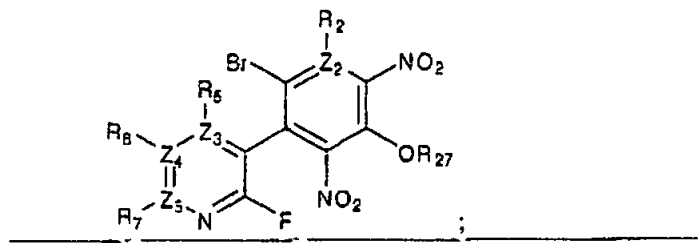
20



25 tratar el primer producto de reacción bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que

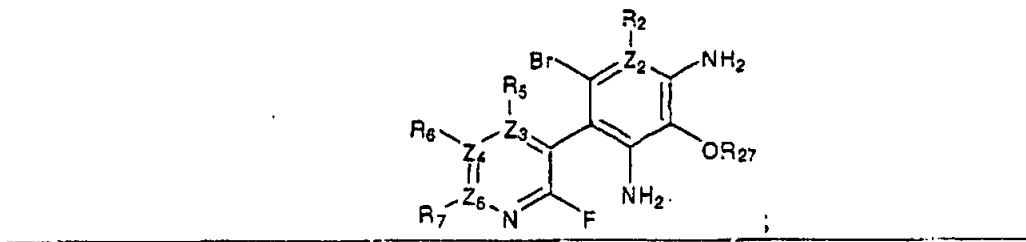
comprende la fórmula

5



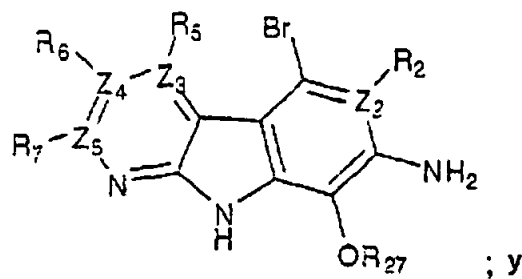
tratar el segundo producto de reacción bajo condiciones que forman un tercer producto de reacción que comprende la fórmula

10



tratar el tercer producto de reacción bajo condiciones que forman un cuarto producto de reacción que comprende la fórmula

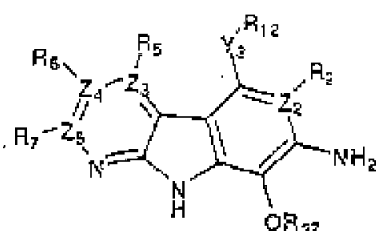
15



20

tratar el cuarto producto de reacción bajo condiciones que forman un quinto producto de reacción que comprende la fórmula

25



5 en donde

$Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

$Y_2$  y  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o  
 10 son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

15  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 20 halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo; imino $(C_{1-3})$ alquilo;  $(C_{3-12})$ cicloalquil  
 $(C_{1-9})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,  
 25 aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,

$(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo,  
 5 heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 que cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  se ausente cuando el átomo al cual  
 se une sea N;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste de  
 10 hidrógeno, halo, hidroxí, alcoxi, amino y  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 que  $R_7$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_{13}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi,  
 15 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 20 amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 25 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo,



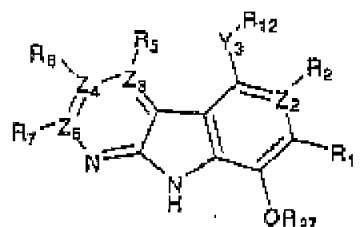
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido; y

R<sub>27</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
5 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi,  
carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
10 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxi(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
(C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
15 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>6-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
20 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
(C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

42. El proceso de conformidad con la  
25 reivindicación 41, caracterizado además porque comprende

tratar el quinto producto de reacción bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula

5



en donde

$R_1$  es  $-Y_1-R_{12}$ ;

$Y_1$  se ausenta o es un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{12}$  y el anillo al cual se une  $Y_1$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

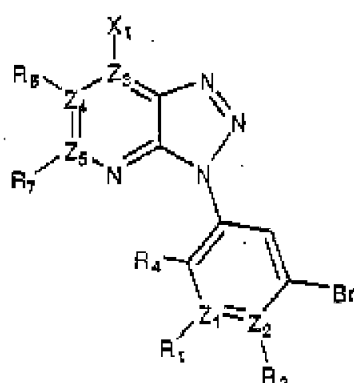
$R_{12}$  se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

5 43. Un compuesto caracterizado porque comprende  
 una fórmula

10



en donde

X<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 15 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
 carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 20 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxí(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 25 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

hetero(C<sub>1-10</sub>) aril(C<sub>1-5</sub>) alquilo,

(C<sub>9-12</sub>) bicicloaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo,

hetero(C<sub>9-12</sub>) bicicloaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>) alquilo,

(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo; hetero(C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,

5 (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,

(C<sub>4-12</sub>) arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>) arilo,

(C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

10 Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

R<sub>1</sub> es -Y<sub>1</sub>-R<sub>12</sub>, o R<sub>1</sub> se ausenta cuando Z<sub>1</sub> es N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> se ausenta cuando Z<sub>2</sub> es N, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se toman juntos para formar un anillo;

15 Y<sub>1</sub> y Y<sub>2</sub> se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre R<sub>12</sub> o R<sub>13</sub> y el anillo al cual se une Y<sub>1</sub> o Y<sub>2</sub>, en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

20 R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-5</sub>) alquilamino, (C<sub>1-5</sub>) alquilo, halo(C<sub>1-5</sub>) alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino(C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril(C<sub>1-5</sub>) alquilo, 25 heteroaril(C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-6</sub>) cicloalquilo y

hetero(C<sub>3-6</sub>)cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>4</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste de

5 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,

10 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,

15 hetero(C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>6</sub> se

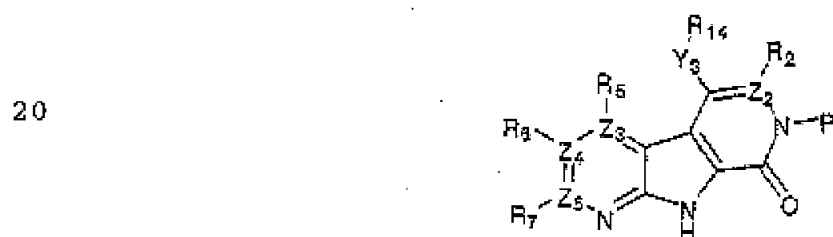
20 ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxí, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N; y

25 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno

independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se toman juntos para formar un anillo.

44. Un compuesto caracterizado porque comprende una fórmula



en donde

Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

$Y_2$  y  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_7$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y  $(C_{1-5})$ alquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_7$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

5  $R_{13}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, 10 carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, 15 heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno 20 sustituido o no sustituido;

$R_{14}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, 25 sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo,

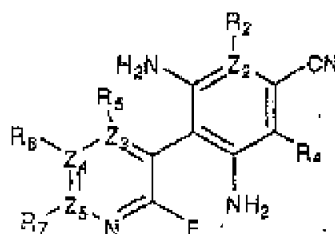


- carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 5 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,                      (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,                      arilo,                      heteroarilo,  
 10 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido; y

P es un grupo de protección.

45. Un compuesto caracterizado porque comprende  
 una fórmula

15



en donde

- 20                      Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno  
 independientemente del grupo que consiste de C y N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> se ausenta cuando Z<sub>2</sub> es N;

- Y<sub>2</sub> se ausenta o es un enlazador que proporciona  
 una separación de 1 ó 2 átomos entre R<sub>13</sub> y el anillo al  
 25 cual se une Y<sub>2</sub>, en donde los átomos del enlazador que

proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

$R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,

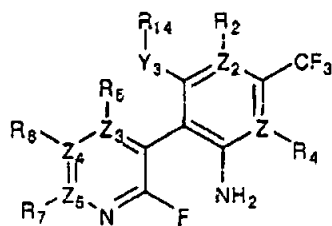
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que cada uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

5           R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N; y

          R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 10   hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 15   sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 20   hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

25           46. Un compuesto caracterizado porque comprende

una fórmula



5 en donde

$Z$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

$R_2$  es  $-Y_2-R_{13}$ , o  $R_2$  se ausenta cuando  $Z_2$  es N;

$Y_2$  y  $Y_3$  se ausentan cada uno independientemente o  
10 son un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{13}$  o  $R_{14}$  y el anillo al cual se une  $Y_2$  o  $Y_3$ , en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

15  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino,  $(C_{1-5})$ alquilamino,  $(C_{1-5})$ alquilo, halo $(C_{1-5})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-5})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-6})$ cicloalquilo y  
20 hetero $(C_{3-6})$ cicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de que  $R_4$  se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

$R_5$  y  $R_6$  se seleccionan cada uno  
25 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi,  
heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino,  
sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
5 tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
10 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
15 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, hidroxí, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
20 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

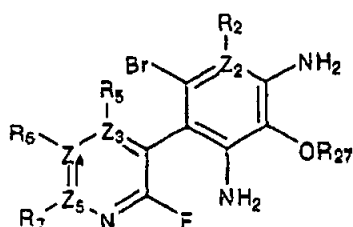
R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxí, alcoxi,  
ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
(C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
25 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

- carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 5   hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
     heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
     hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
     hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,                      (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
     hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,                      arilo,                      heteroarilo,  
 10   (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
     sustituido o no sustituido; y  
         R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
         hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, alcoxi,  
         ariloxi,                      heteroariloxi,                      carbonilo,                      amino,  
 15   (C<sub>1-10</sub>) alquilamino,                      sulfonamido,                      imino,                      sulfonilo,  
     sulfinilo,                      (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
     carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
     sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,                      sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
     amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,                      imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 20   (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
     hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
     heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
     hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,                      (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
     hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,                      (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 25   hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo,                      arilo,                      heteroarilo,

(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

47. Un compuesto caracterizado porque comprende una fórmula

5



en donde

10           Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de C y N;

R<sub>2</sub> es -Y<sub>2</sub>-R<sub>13</sub>, o R<sub>2</sub> se ausenta cuando Z<sub>2</sub> es N;

Y<sub>2</sub> se ausenta o es un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre R<sub>13</sub> y el anillo al  
15 cual se une Y<sub>2</sub>, en donde los átomos del enlazador que proporciona la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,  
20 halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
25 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,

imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 5 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, con la condición de que cada  
 uno de R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une  
 10 sea N;

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 cada uno sustituido o no sustituido, con la condición de  
 que R<sub>7</sub> se ausente cuando el átomo al cual se une sea N;

15 R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, alcoxi,  
 ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
 (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo,  
 sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 20 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 25 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,



hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 5 sustituido o no sustituido; y

R<sub>27</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí,  
 carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo,  
 10 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxí(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 15 (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo,  
 imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 20 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
 (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y  
 hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no  
 25 sustituido.

48. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, 19 a 21 y 30 a 32, caracterizado porque A es CR<sub>25</sub>.

5 49. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, 19 a 21 y 48, caracterizado porque A<sub>1</sub> es CR<sub>25</sub>.

50. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, 19 a 25, 48 y 49, caracterizado porque A<sub>2</sub> es CR<sub>25</sub>.

10 51. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, 19 a 21 y 48 a 50, caracterizado porque A<sub>3</sub> es CR<sub>25</sub>.

15 52. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, 19 a 21 y 48 a 51, caracterizado porque A<sub>4</sub> es CR<sub>25</sub>.

53. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14 a 15, 18 a 20, 22, 23, 25 a 29, 33 a 37, 42, 43 y 48 a 52, caracterizado porque Y<sub>1</sub> se selecciona del grupo que  
20 consiste de -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- y -S-.

54. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14 a 15, 18 a 20, 22, 23, 25 a 29, 33 a 37, 42, 43 y 48 a 52, caracterizado porque

25 Y<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste de -O-,

$-(CR_{19}R_{20})_m-$ ,  $-NR_{21}-$ ,  $-S-$  y  $-S-CH_2-$ ;

m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

$R_{19}$  y  $R_{20}$  se seleccionan del grupo que consiste de

5 hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, carbonilo, oxycarbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,

10 tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,

15 hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{19}$  y  $R_{12}$  se toman juntos para

20 formar un anillo sustituido o no sustituido; y

$R_{21}$  se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxycarbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,

25 halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,

tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 5 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>) bicicloarilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido, o R<sub>21</sub> y R<sub>12</sub> se toman juntos para  
 formar un anillo sustituido o no sustituido.

55. El compuesto o proceso de conformidad con  
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14, 15, 18 a 20,  
 22, 23, 25 a 29, 33 a 37, 42, 43 y 48 a 52, caracterizado  
 15 porque

Y<sub>1</sub> es -C(O)-NR<sub>23</sub>-; y

R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 carbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, tiocarbonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 20 sulfonil (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfinil (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 amino (C<sub>1-10</sub>) alquilo, imino (C<sub>1-3</sub>) alquilo,  
 (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo,  
 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquil (C<sub>1-5</sub>) alquilo, aril (C<sub>1-10</sub>) alquilo,  
 heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo,  
 25 hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno

sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

56. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14, 15, 18 a 20, 22, 23, 25 a 29, 33 a 37, 42, 43 y 48 a 52, caracterizado porque  $Y_1$  es  $-C(O)-O-$ .

57. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14, 15, 18 a 20, 22, 23, 25 a 29, 33 a 37, 42, 43 y 48 a 52, caracterizado porque

$Y_1$  es  $-NR_{23}-C(O)-$ ; y

$R_{23}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-3})$ alquilo, amino $(C_{1-10})$ alquilo, imino $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{12}$  se toman juntos para formar un anillo.

58. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, 18 a 22, y 26 a 57, caracterizado porque,  $Y_2$  se selecciona del grupo que

consiste de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$  y  $-\text{S}-$ .

59. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, 18 a 22, y 26 a 57, caracterizado porque,

5  $\text{Y}_2$  se selecciona  $-\text{O}-$ ,  $-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_m-$ ,  $-\text{NR}_{21}-$ ,  $-\text{S}-$  y  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ;

$m$  se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

$\text{R}_{19}$  y  $\text{R}_{20}$  se seleccionan del grupo que consiste de

10 hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carbonilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(\text{C}_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, halo $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, carbonil $(\text{C}_{1-3})$ alquilo,

15 tiocarbonil $(\text{C}_{1-3})$ alquilo, sulfonil $(\text{C}_{1-3})$ alquilo, sulfinil $(\text{C}_{1-3})$ alquilo, amino $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, imino $(\text{C}_{1-3})$ alquilo,  $(\text{C}_{3-12})$ cicloalquil $(\text{C}_{1-5})$ alquilo, hetero $(\text{C}_{3-12})$ cicloalquil $(\text{C}_{1-5})$ alquilo, aril $(\text{C}_{1-10})$ alquilo, heteroaril $(\text{C}_{1-5})$ alquilo,  $(\text{C}_{9-12})$ bicicloaril $(\text{C}_{1-5})$ alquilo,

20 hetero $(\text{C}_{8-12})$ bicicloaril $(\text{C}_{1-5})$ alquilo,  $(\text{C}_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(\text{C}_{3-12})$ cicloalquilo,  $(\text{C}_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(\text{C}_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $(\text{C}_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(\text{C}_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $\text{R}_{19}$  y  $\text{R}_{13}$  se toman juntos para

25 formar un anillo sustituido o no sustituido; y

$R_{21}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,  
 carbonilo, oxicarbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 5 halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo,  
 sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo,  
 imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 10 aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 $(C_{9-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero  $(C_{8-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo,  
 hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 15  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido, o  $R_{21}$  y  $R_{13}$  se toman juntos para  
 formar un anillo sustituido o no sustituido.

60. El compuesto o proceso de conformidad con  
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 19, 20, 27 a 29,  
 20 37 a 42, 44, 46 y 48 a 59, caracterizado porque,  $Y_3$  se  
 selecciona del grupo que consiste de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  
 $-S-$ .

61. El compuesto o proceso de conformidad con  
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 19, 27 a 29, 37  
 25 a 42, 44, 46 y 48 a 59, caracterizado porque

$Y_3$  se selecciona del grupo que consiste de -O-,  
 -(CR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sub>21</sub>-, -S- y -S-CH<sub>2</sub>-;

m se selecciona del grupo que consiste de 0, 1,  
 2, 3, 4 y 5;

5           R<sub>19</sub> y R<sub>20</sub> se seleccionan del grupo que consiste de  
 hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxí, carbonilo, carbonilo, oxícarbonilo,  
 alcoxi, arilo, heteroarilo, carbonilo, oxícarbonilo,  
 aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 10 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 15 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 20 sustituido o no sustituido; y

          R<sub>21</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, carbonilo, alcoxi, arilo, heteroarilo,  
 carbonilo, oxícarbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido,  
 imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 25 halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,



tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
 sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
 5 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo,  
 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
 (C<sub>3-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 10 sustituido o no sustituido.

62. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 19, 20, 27 a 29, 37 a 42, 44, 46 y 48 a 59, caracterizado porque, Y<sub>3</sub> se ausenta.

15 63. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 37 a 40, 44, 46 y 48 a 59, caracterizado porque -Y<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, (C<sub>3-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
 20 sustituido o no sustituido.

64. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 19, 26, 28, 33, 35, 40, 46 y 48 a 63, caracterizado porque Z is N.

25 65. El compuesto o proceso de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 19, 26, 28, 33 a 37, 43 y 48 a 64, caracterizado porque  $Z_1$  es N.

5 66. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 19, 26, 28 y 30 a 65, caracterizado porque  $Z_2$  es N.

67. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 19, 26, 28 y 33 a 66, caracterizado porque  $Z_3$  es N.

10 68. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 19, 26, 28 y 33 a 67, caracterizado porque  $Z_4$  es N.

15 69. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 19, 26, 28 y 33 a 68, caracterizado porque  $Z_5$  es N.

70. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 19, 26, 28, 33, 35, 40, 46 y 48 a 63, caracterizado porque  $Z$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son cada uno C.

20 71. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 19, 26, 28, 33, 35 y 48 a 63, caracterizado porque  $Z$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son cada uno C.

25 72. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 9 a 12, 14,

15, 18-20, 22, 23, 25 a 29, 33 a 37, 42, 43 y 48 a 71,  
caracterizado porque  $R_1$  se selecciona del grupo que  
consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi,  
aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino,  
5  $(C_{1-10})$ alquilo, hetero( $C_{3-12}$ )cicloalquilo y arilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

73. El compuesto o proceso de conformidad con  
cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 9 a 12, 14,  
15, 18 a 20, 22, 23, 25 a 29, 33 a 37, 42, 43 y 48 a 71,  
10 caracterizado porque  $R_1$  es un piperadinilo sustituido o no  
sustituido.

74. El compuesto o proceso de conformidad con  
cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 9 a 12, 14,  
15, 18 a 20, 22, 23, 25 a 29, 33 a 37, 42, 43 y 48 a 71,  
15 caracterizado porque  $R_1$  es un 1-metil(piperadin-4-il)  
sustituido o no sustituido.

75. El compuesto o proceso de conformidad con  
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 9 a 16, 18 a 22 y  
26 a 74, caracterizado porque  $R_2$  se selecciona del grupo  
20 que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi,  
 $(C_{1-10})$ alquilo, hetero( $C_{3-12}$ )cicloalquilo y arilo, cada uno  
sustituido o no sustituido.

76. El compuesto o proceso de conformidad con  
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 9 a 16, 18 a 22 y  
25 26 a 74, caracterizado porque  $R_2$  es hidrógeno.

77. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, caracterizado porque  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y (C<sub>1-5</sub>)alquilo sustituido o no sustituido.

78. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, caracterizado porque  $R_4$  es metilo.

10 79. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, caracterizado porque  $R_4$  es trifluorometiló.

15 80. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, caracterizado porque  $R_4$  es un oxaalquilo sustituido o no sustituido.

20 81. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, caracterizado porque  $R_4$  es un alcoxi sustituido o no sustituido.

25 82. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, caracterizado porque  $R_4$  es un ariloxi sustituido o no sustituido.

83. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, caracterizado porque,  $R_4$  es  $-Y_4-R_{27}$ ;  $Y_4$  se ausenta o es un enlazador que proporciona una separación de 1 ó 2 átomos entre  $R_{27}$  y el anillo al cual se une  $Y_4$ ; y  $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxil, carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi, hetero $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo, hidroxil $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-10})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{1-10})$ azaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo, imino $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-10})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ aril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo,  $(C_{4-12})$ arilo, hetero $(C_{1-10})$ arilo,  $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

84. El compuesto o proceso de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque,  $Y_4$  se selecciona del grupo que consiste de  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$  y  $-S-$ .

85. El compuesto o proceso de conformidad con la  
5 reivindicación 83, caracterizado porque,  $Y_4$  se ausenta.

86. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones la 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, 83, caracterizado porque,  $R_4$  es  $-OR_{27}$  y  $R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de

10 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxí, carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi, hetero $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo,

15 halo $(C_{1-10})$ alquilo, hidroxí $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-10})$ alquilo, tiocarbonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfinil $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{1-10})$ azaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo, imino $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,

20 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-10})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ aril $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{8-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,

25  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo,

(C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

87. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, caracterizado porque R<sub>4</sub> es -SR<sub>27</sub> y R<sub>27</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxi, (C<sub>1-10</sub>)alcoxi, (C<sub>4-12</sub>)ariloxi, hetero(C<sub>1-10</sub>)ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hidroxilo(C<sub>1-10</sub>)alquilo, carbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>1-10</sub>)azaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, (C<sub>1-10</sub>)oxaalquilo, imino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-10</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)aril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, (C<sub>4-12</sub>)arilo, hetero(C<sub>1-10</sub>)arilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno sustituido o no

sustituido.

88. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, 19 a 21, 26 a 33, 35 a 40, 43, 45, 46 y 48 a 76, caracterizado porque

5  $R_4$  es  $-NR_{28}-R_{27}$ ;

$R_{27}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{4-12})$ ariloxi, hetero  $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, hidroxi  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-10})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-10})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-10})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-10})$ alquilo, 15  $(C_{1-10})$ azaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo,  $(C_{1-10})$ oxaalquilo, imino  $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-10})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, hetero  $(C_{1-10})$ aril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, 20 hetero  $(C_{3-12})$ bicicloaril  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo, hetero  $(C_{3-12})$ bicicloalquilo,  $(C_{4-12})$ arilo, hetero  $(C_{1-10})$ arilo,  $(C_{3-12})$ bicicloarilo y hetero  $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno sustituido o no 25 sustituido; y



$R_{28}$  se selecciona del grupo que consiste de  
 hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  
 $(C_{4-12})$ ariloxi, hetero $(C_{1-10})$ ariloxi, carbonilo,  
 oxicarbonilo, amino,  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino,  
 5 sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo $(C_{1-10})$ alquilo,  
 hidroxil $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil $(C_{1-10})$ alquilo,  
 tiocarbonil $(C_{1-10})$ alquilo, sulfonil $(C_{1-10})$ alquilo,  
 sulfinil $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{1-10})$ azaalquilo, imino $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-5})$ alquilo,  
 10 hetero $(C_{3-12})$ cicloalquil $(C_{1-10})$ alquilo, aril $(C_{1-10})$ alquilo,  
 hetero $(C_{1-10})$ aril $(C_{1-5})$ alquilo,  
 $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo,  
 hetero $(C_{9-12})$ bicicloaril $(C_{1-5})$ alquilo, hetero $(C_{1-10})$ alquilo,  
 $(C_{3-12})$ cicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ cicloalquilo,  
 15  $(C_{9-12})$ bicicloalquilo, hetero $(C_{3-12})$ bicicloalquilo,  
 $(C_{4-12})$ arilo, hetero $(C_{1-10})$ arilo,  
 $(C_{9-12})$ bicicloarilo y hetero $(C_{4-12})$ bicicloarilo, cada uno  
 sustituido o no sustituido.

89. El compuesto o proceso de conformidad con la  
 20 reivindicación 88, caracterizado porque  $R_{28}$  se selecciona  
 del grupo que consiste de hidrógeno y un  $(C_{1-5})$ alquilo  
 sustituido o no sustituido.

90. El compuesto o proceso de conformidad con  
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, 18 a 22, 26 a 42  
 25 y 44 a 89, caracterizado porque  $R_5$  se selecciona del grupo

que consiste de hidrógeno, halo y (C<sub>1-5</sub>)alquilo sustituido o no sustituido.

91. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, 18 a 22, 26 a 42 y 44 a 89, caracterizado porque R<sub>5</sub> es hidrógeno.

92. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, caracterizado porque R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, carbonilo, alcoxi y (C<sub>1-5</sub>)alquilo, cada uno sustituido o no sustituido.

93. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, caracterizado porque R<sub>6</sub> es un (C<sub>1-5</sub>)alquilo sustituido o no sustituido.

94. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, caracterizado porque R<sub>6</sub> es halo.

95. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 91, caracterizado porque R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, cada uno sustituido o no sustituido.

96. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, 18 a 22, 26 a 37, 39, 40, 41 a 46 y 47 a 95, caracterizado porque R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxí,

amino y (C<sub>1-5</sub>)alquilo, cada uno sustituido o no sustituido.

97. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, 18 a 22, 26 a 37, 39, 40, 41 a 46 y 47 a 95, caracterizado porque R<sub>7</sub> es  
5 hidrógeno.

98. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 14 a 23, 25 a 29, 33 a 37, 42, 44 y 48 a 97, caracterizado porque R<sub>12</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo y arilo, cada uno sustituido o no  
10 sustituido.

99. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, 18 a 22 y 26 a 98, caracterizado porque R<sub>13</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo y arilo, cada uno  
15 sustituido o no sustituido.

100. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 37 a 40, 44, 46 y 48 a 99, caracterizado porque R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino,  
20 sustituido o no sustituido.

- (C<sub>1-10</sub>) alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfínilo, (C<sub>1-10</sub>) alquilo, halo (C<sub>1-10</sub>) alquilo, tiocarbonilo (C<sub>1-3</sub>) alquilo, sulfonilo (C<sub>1-3</sub>) alquilo, amino (C<sub>1-3</sub>) alquilo, 5
- (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo (C<sub>1-5</sub>) alquilo, hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo (C<sub>1-5</sub>) alquilo, heteroaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, hetero (C<sub>8-12</sub>) bicicloaril (C<sub>1-5</sub>) alquilo, hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, 10
- hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido. 101. El compuesto o proceso de conformidad con 15
- cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 37 a 40, 44, 46 y 48 a 99, caracterizado porque R<sub>14</sub> se selecciona del grupo que consiste de
- (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, hetero (C<sub>3-12</sub>) cicloalquilo, hetero (C<sub>3-12</sub>) bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, 20
- (C<sub>9-12</sub>) bicicloalquilo y hetero (C<sub>4-12</sub>) bicicloalquilo, cada uno sustituido o no sustituido. 102. El compuesto o proceso de conformidad con 25
- que consiste de arilo y heteroarilo, cada uno sustituido

con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, carbonilo, (C<sub>1-5</sub>)alquilo, alcoxi, aminocarbonilo, amino y sulfonilo, cada uno sustituido o no sustituido.

103. El compuesto o proceso de conformidad con  
5 cualquiera de las reivindicaciones 9, 10, 14 a 18 y 48 a 102, caracterizado porque

R<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste de (C<sub>1-10</sub>)alquilo, -OR<sub>22</sub>, -C(O)-R<sub>22</sub>, -NR<sub>23</sub>-C(O)-R<sub>22</sub>, -C(O)-NR<sub>23</sub>-R<sub>22</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>22</sub>, -NR<sub>23</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>22</sub> y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>;

10 R<sub>22</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, (C<sub>1-10</sub>)alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
15 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
20 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo, hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
25 sustituido o no sustituido; y

$R_{23}$  y  $R_{24}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, 5 sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquilo, imino  $(C_{1-3})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo, aril  $(C_{1-10})$ alquilo, heteroaril  $(C_{1-5})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, 10 hetero  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o  $R_{23}$  y  $R_{24}$  se toman juntos para formar una anillo.

104. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 31 y 48 a 103, 15 caracterizado porque

$R_{16}$  es  $-NR_{23}-C(O)-R_{22}$ ;

$R_{22}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tío, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, 20  $(C_{1-10})$ alquilamino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo,  $(C_{1-10})$ alquilo, halo  $(C_{1-10})$ alquilo, carbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, tiocarbonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfonil  $(C_{1-3})$ alquilo, sulfinil  $(C_{1-3})$ alquilo, amino  $(C_{1-10})$ alquiló, imino  $(C_{1-3})$ alquilo, 25  $(C_{3-12})$ cicloalquil  $(C_{1-5})$ alquilo,

hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>8-12</sub>)bicicloaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, (C<sub>9-12</sub>)bicicloalquilo,  
5 hetero(C<sub>3-12</sub>)bicicloalquilo, arilo, heteroarilo,  
(C<sub>9-12</sub>)bicicloarilo y hetero(C<sub>4-12</sub>)bicicloarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido; y

R<sub>23</sub> se selecciona del grupo que consiste de  
hidrógeno, carbonilo, (C<sub>1-10</sub>)alquilo, halo(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
10 carbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, tiocarbonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
sulfonil(C<sub>1-3</sub>)alquilo, sulfinil(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
amino(C<sub>1-10</sub>)alquilo, imino(C<sub>1-3</sub>)alquilo,  
(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquil(C<sub>1-5</sub>)alquilo, aril(C<sub>1-10</sub>)alquilo,  
15 heteroaril(C<sub>1-5</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo,  
hetero(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno  
sustituido o no sustituido, o R<sub>23</sub> y R<sub>24</sub> se toman juntos para  
formar una anillo.

105. El compuesto o proceso de conformidad con  
20 cualquiera de las reivindicaciones 35 y 48 a 104,  
caracterizado porque R<sub>22</sub> es un (C<sub>3-5</sub>)cicloalquilo sustituido  
o no sustituido.

106. El compuesto o proceso de conformidad con  
cualquiera de las reivindicaciones 35 y 48 a 104,  
25 caracterizado porque R<sub>22</sub> es un ciclopropilo sustituido o no

sustituido.

107. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30, 40 y 48 a 106, caracterizado porque  $R_{23}$  y  $R_{24}$  se toman juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico ( $C_{5-10}$ ).

108. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 30, 40 y 48 a 106, caracterizado porque  $R_{23}$  y  $R_{24}$  se toman juntos para formar una piperazina sustituida o no sustituida.

109. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13, 16, 17, 21, 30, 35, 40 y 48 a 106, caracterizado porque  $R_{23}$  es hidrógeno.

110. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, 19 a 25, 30 a 32 y 48 a 109, caracterizado porque  $R_{25}$  es hidrógeno.

111. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18, 22 a 25, 41, 42 y 47 a 110, caracterizado porque  $R_{27}$  es un heterocicloalquil( $C_{1-3}$ )alquilo sustituido o no sustituido.

112. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18, 22 a 25, 41, 42 y 47 a 110, caracterizado porque  $R_{27}$  es un piperadinil( $C_{1-3}$ )alquilo sustituido o no sustituido.

113. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18, 22 a 25, 41, 42 y 47



a 110, caracterizado porque  $R_{27}$  es un 1-metil(piperadin-4-il) ( $C_{1-3}$ )alquilo sustituido o no sustituido.

114. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18, 22 a 25, 41, 42 y 47 a 110, caracterizado porque  $R_{27}$  es un 1-metil(piperadin-4-il)metilo sustituido o no sustituido.

115. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18, 22 a 25, 41, 42 y 47 a 110, caracterizado porque  $R_{27}$  es un amino( $C_{1-5}$ )alquilo sustituido o no sustituido.

116. El compuesto o proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18, 22 a 25, 41, 42 y 47 a 110, caracterizado porque  $R_{27}$  es un dimetilaminopropilo sustituido o no sustituido.

117. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38, 44 y 48 a 116, caracterizado porque P se selecciona del grupo que consiste de bencilo y p-metoxibencilo.

118. Un compuesto seleccionado del grupo caracterizado porque consiste de:

5-bromo-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-bromo-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-bromo-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indol;

- 5- (3- (metilsulfonil) fenil) -9H-pirido [2,3-b] indol;  
 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -9H-pirido [2,3-b] indol;  
 N- (3- (9H-pirido [2,3-b] indol-5-il) fenil) etansulfonamida;
- 5 5-m-tolil-9H-pirido [2,3-b] indol;  
 N-ciclopropil-3- (9H-pirido [2,3-b] indol-5-il) bencensulfonamida;
- 5- (3-metoxifenil) -9H-pirido [2,3-b] indol;  
 5- (3,8-dimetil-9H-pirido [2,3-b] indol-5-il) -2-metoxi-N-metilbencensulfonamida;
- 10 3- (3,8-dimetil-9H-pirido [2,3-b] indol-5-il) -N-metilbencensulfonamida;  
 3- (3,8-dimetil-9H-pirido [2,3-b] indol-5-il) -N,N-dimetilbencensulfonamida;
- 15 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -8-metil-9H-pirido [2,3-b] indol;  
 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-9H-pirido [2,3-b] indol;  
 N- (3- (3,8-dimetil-9H-pirido [2,3-b] indol-5-il) fenil) propionamida;
- 20 N-ciclopropil-3- (3,8-dimetil-9H-pirido [2,3-b] indol-5-il) benzamida;  
 N- (4- (9H-pirido [2,3-b] indol-5-iltio) fenil) acetamida;
- 25 5- (benciltio) -9H-pirido [2,3-b] indol;

- 5- (feniltio) -9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5- (benciltio) -8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 5- (benciltio) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol;  
 7-Bencil-5- (3-etansulfonil-fenil) -3-metil-7,9-  
 5 dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona;  
 8-Cloro-5- (3-etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
 dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;  
 N' -[5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
 dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] -N,N-dimetil-ropan-1,3-  
 10 diamina;  
 N' -[5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
 dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] -N,N-dimetil-etan-1,2-  
 diamina;  
 [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
 15 dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] - (3-morfolin-4-il-  
 propil) -amina;  
 [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
 dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] - (1-metil-piperidin-4-  
 il) -amina;  
 20 2- [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
 dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ilamino] -etanol;  
 [5- (3-Etansulfonil-fenil) -3-metil-9H-  
 dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il] - (1-metil-piperidin-4-  
 ilmetil) -amina;  
 25 5- (3-Etansulfonil-fenil) -3,8-dimetil-9H-

dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;

5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-etil-3-metil-9*H*-

dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;

5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-dipirido[2,3-

5 *b*;4',3'-*d*]pirrol-8-carbonitrilo;

amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-carboxílico;

5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-etoxi-3-metil-9*H*-

dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;

10 {3-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-

dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-propil}-dimetil-  
amina;

2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-

dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-etanol;

15 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-(1-metil-  
piperidin-4-ilmetoxi)-9*H*-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;

3-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-

dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-propan-1-ol;

(*R*)-2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-

20 dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloximetil]-propan-1,3-  
diol;

(*S*)-2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-

dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloximetil]-propan-1,3-  
diol;

25 1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-

- dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-2-metil-propan-2-ol;  
 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-fenoksi-9*H*-  
 dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;  
 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-(tiazol-5-  
 5 ilmetoksi)-9*H*-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;  
 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-(1-etil-piperidin-4-  
 ilmetoksi)-3-metil-9*H*-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;  
 (*S*)-1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-  
 dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol;  
 10 (*R*)-1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-  
 dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol;  
*L*-Valin-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-  
 dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-etiléster;  
*L*-Alanin-(*R*)-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-  
 15 9*H*-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-1-metil-  
 etiléster;  
 3-(3-Bromo-5-cloro-piridin-2-ilamino)-5-cloro-1-  
 (4-metoksi-bencil)-1*H*-pirazin-2-ona;  
 3,8-Dicloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-9*H*-  
 20 dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;  
 3-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-8-(1-metil-  
 piperidin-4-ilmetoksi)-9*H*-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;  
 (*R*)-1-[3-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-9*H*-  
 dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol;  
 25 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-

dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-il]metilamina;

2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-

dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-il]-etantiol;

2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9*H*-

5 dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-il]-etantiol;

8-Cloro-5-(3-(ciclopropilcarboxamid)fenil)-3-

metil-9*H*-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol;

2-[5-(3-ciclopropilcarbonilamino-fenil)-3-metil-

9*H*-dipirido[2,3-*b*;4',3'-*d*]pirrol-8-il]-etantiol;

10 9-(3-Etansulfonil-fenil)-5*H*-pirazino[2,3-*b*]indol;

acetato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-

7-(trifluorometil)-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol;

ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9*H*-

pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;

15 N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(3-

(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol-7-

carboxamida;

N-(2-(metilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-

3,8-dimetil-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxamida;

20 N-(2-(metoxi)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-

dimetil-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxamida;

N-(2-(dimetilamino)etil)-*N*-metil-5-(3-

(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9*H*-pirido[2,3-*b*]indol-7-

carboxamida;

25 N,N-dimetil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-

- dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-metilcarboxamida;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-piperazin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(morfolino)metanona;
- azetidin-1-il(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)metanona;
- (5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(taiazolidin-3-il)metanona;
- (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxiopropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxiopropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- N-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxi-  
2metilpropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(1-  
5 isopropilpiperidin-4-il)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-  
7-carboxamida;

N-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(3-  
(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
carboxamida;

10 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-tiazol-2-  
il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-  
(2,2,2-trifluoroetoxi)etil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
carboxamida;

15 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-  
(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-  
(piperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

20 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-  
(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-(2-  
hidroxi etoxi)etil-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
carboxamida;

25 5-(3-(ciclopropancarboxamido)fenil)-N-(2-  
(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-



carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

N-(3-(dimetilamino)propil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

10 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

(S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

(R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

15 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(ciclopropancarboxamido)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

20 carboxamida;

5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-

25 carboxamida;

5-Amino-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-carbonitrilo;

5-Yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-carbonitrilo;

5 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-carbonitrilo;

amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;

metiléster del ácido 5-Amino-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;

metiléster del ácido 5-Yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;

metiléster del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-carboxílico;

15 [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-il]-metanol;

[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-*b*]indol-7-ilmetil]-dimetil-amina;

5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-morfolin-4-ilmetil-9H-pirido[2,3-*b*]indol;

5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-9H-pirido[2,3-*b*]indol;

5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-pirrolidin-1-ilmetil-9H-pirido[2,3-*b*]indol;

25 [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-

- b]indol-7-ilmetil]-etil-amina;
- ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;
- [5-(3-(Etansulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;
- (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;
- (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;
- 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(2H-tetrazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanona;
- N-etil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- metiléster del ácido 6-Bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;
- metiléster del ácido 8-Bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;
- metiléster del ácido 6-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;
- metiléster del ácido 8-Cloro-5-(3-etansulfonil-

- fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;  
 ácido 5-(benciltio)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;
- 5 5-(benciltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- 5-(3-(N-etilsulfamoyl)fenil)-8-metoxi-3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- 10 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- 5-coloro-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 15 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol;
- 8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (R)-8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 20 N-ciclopropil-4-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)picolinamida;
- N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)acetamida;
- 25 N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-

- il) fenil) ciclopropancarboxamida;
- N-ciclopropil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;
- N,N-dietil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;
- 5 b]indol-5-il)benzamida;
- 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 6-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-4H-cromen-4-ona;
- 10 N-(2-hidroxietil)-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;
- (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
- N-etil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida;
- 15 5-il)bencensulfonamida;
- 8-etoxi-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 8-(difluorometoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 20 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;
- 25 il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;

5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

N-metil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida;

5 N,N-dimetil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida;

N-(3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida;

10 5-(3-(etiltio)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-(3-etoxifenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

15 (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

20 (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

25 3-(5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-

- iloxi) -N,N-dimetilpropan-1-amina;
- N-(3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida;
- N-ciclopropil-3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;
- 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencensulfonamida;
- 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida;
- 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbonitrilo;
- 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina;
- 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;
- 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;
- 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina;

- 5- (3- (etilsulfonil) fenil) -8- (2-metoxietoxi) -3-  
metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 2- (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-  
pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)acetonitrilo;
- 5 3- (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-  
pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanitrilo;
- (R) -8- (1-ter-butildifenilsililoxi)propan-2-  
iloxi) - (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-pirido[2,3-  
b]indol;
- 10 (R) -2- (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-  
pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;
- (S) -2- (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-  
pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;
- 1- (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-  
15 pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;
- (S) -4- (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-  
pirido[2,3-b]indol-8-iloxi) -2-metilpentan-1-ol;
- 2- (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-  
pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol;
- 20 3- (5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3-metil-9H-  
pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;
- 3- (3-cloro-5- (3- (etilsulfonil) fenil) -8-metoxi-9H-  
pirido[2,3-b]indol-8-ol;
- (3-cloro-5- (3- (etilsulfonil) fenil) -9H-pirido[2,3-  
25 b]indol-8-ol;



- 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;
- 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dietiletanamina;
- 5 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina;
- 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 10 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol;
- 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;
- 15 (S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil-2-aminopropanoato;
- (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil-2-aminopropanoato;
- (S)-3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil-2-aminopropanoato;
- 20 (R)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi-5-(3-etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1,2-diol;
- 25 (R)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-

pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1,2-diol;

(R)-1-(dimetilamino)-3-(5-(3-

(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;

5 (R)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;

(S)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;

5-bromo-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
10 amina;

(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina;

N-(3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)-ciclopropancarboxamida;

15 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)propanamida;

N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-ciclopropancarboxamida;

1-acetil-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-  
20 metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)piperidin-4-carboxamida;

3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida;

3-(7-(ciclopropancarboxamido)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida;

25 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-

- metil-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol;
- 3-(7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;
- 5 N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilciclopropancarboxamida;
- 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-
- 10 metilpropanamida;
- 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;
- 4-(2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)morfolina;
- 15 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanitrilo;
- 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;
- 20 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;
- (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(morfolino)metanona;
- N-metoxi-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;
- 25

5- (3-Etansulfonil-fenil) -8- (ciclopropilmetoxi) -3-  
metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol;

N- (2- (dietilamino)etil) -5- (3-  
(etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-  
5 carboxamida; y

5- (3- (etilsulfonil) fenil) -3,8-dimetil-N- (3-  
morfolinopropil) -9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

119. El compuesto de conformidad con cualquiera  
de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 118, caracterizado  
10 porque el compuesto está en la forma de una sal  
farmacéuticamente aceptable.

120. El compuesto de conformidad con cualquiera  
de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 119, caracterizado  
porque el compuesto está presente en una mezcla de  
15 estereoisómeros.

121. El compuesto de conformidad con cualquiera  
de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 119, caracterizado  
porque el compuesto comprende un estereoisómero único.

122. Una composición farmacéutica caracterizada  
20 porque comprende, como un ingrediente activo, un compuesto  
de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
35 y 48 a 121.

123. La composición farmacéutica de conformidad a  
la reivindicación 122, caracterizada porque la composición es  
25 una formulación sólida adaptada para la administración oral.

124.. La composición farmacéutica de conformidad a la reivindicación 122, caracterizada porque la composición es una tableta.

125. La composición farmacéutica de conformidad a la reivindicación 122, caracterizada porque la composición es una formulación líquida adaptada para la administración oral.

126. La composición farmacéutica de conformidad a la reivindicación 122, caracterizada porque la composición es una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

127. La composición farmacéutica de conformidad a la reivindicación 122, caracterizada porque la composición es adaptada para la administración mediante una ruta seleccionada del grupo que consiste de manera oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante suministro local, subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal.

128. Un equipo caracterizado porque comprende:

un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121; e

instrucciones las cuales comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste de indicar un estado de enfermedad para el cual debe

administrarse el compuesto, información de almacenamiento para el compuesto, información de dosificación e instrucciones en cuanto a cómo administrar el compuesto..

129. El equipo de conformidad a la reivindicación 5 128, caracterizado porque el equipo comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

130. Un artículo de fabricación caracterizado porque comprende:

un compuesto de conformidad con cualquiera de las 10 reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121; y materiales de empaque.

131. El artículo de fabricación de conformidad con la reivindicación 130, caracterizado porque el material de empaque comprende un recipiente para alojar el 15 compuesto.

132. El artículo de fabricación de conformidad con la reivindicación 131, caracterizado porque el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo que consiste de un estado de enfermedad 20 para el cual debe administrarse el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones en cuanto a cómo administrar la composición.

133. El artículo de fabricación de conformidad con la reivindicación 130, caracterizado porque el artículo 25 de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosis

múltiple.

134. Un método terapéutico caracterizado porque comprende:

5 administrar un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121 a un sujeto.

135. Un método para inhibir una cinasa caracterizado porque comprende:

10 Contactar una cinasa con un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121.

136. Un método para inhibir una cinasa caracterizado porque comprende:

15 provocar que un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121 se presente en un sujeto para inhibir una cinasa in vivo.

137. Un método para inhibir una cinasa caracterizado porque comprende:

20 administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte in vivo a un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe una cinasa in vivo, el segundo compuesto es un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121.

25 138. Un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad para el cual una cinasa posee una actividad

que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método comprende:

provocar un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121 se presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

139. Un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad para el cual las cinasas poseen una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método caracterizado porque comprende:

administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* a un segundo compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121 en donde el segundo compuesto presente se presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.

140, Un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad para el cual las cinasas poseen una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método caracterizado porque comprende:

administrar un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121, caracterizado porque el compuesto se presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de enfermedad.



141. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 135 a 140, caracterizado porque la cinasa es una cinasa Aurora.

142. El método de conformidad con la  
5 reivindicación 141, caracterizado porque la cinasa Aurora es una cinasa Aurora-B.

143. Un método para tratar cáncer caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de  
10 las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121 a una especie de mamífero en necesidad del mismo.

144. Un método de conformidad con la reivindicación 143, caracterizado porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de células  
15 escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer pulmonar de célula pequeña, glioma, cáncer colorrectal, cáncer genitourinario,  
20 cáncer gastrointestinal, cáncer de tiroides y cáncer de piel.

145. Un método para tratar inflamación, síndrome de inflamación del intestino, psoriasis o rechazo de trasplantes, caracterizado porque comprende la  
25 administración a una especie de mamífero en necesidad del

mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121.

Un método para prevenir o tratar esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo posencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Trastorno Bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello y medicación contraceptiva, que comprende la administración, a una especie de mamífero en necesidad de lo mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121.

147. Un método para prevenir o tratar Deterioro Cognitivo moderado, Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad, Debilitamiento Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo Sin Demencia, debilitamiento cognitivo moderado, debilitamiento neurocognitivo moderado, Olvidos de la Edad Avanzada, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo y alopecia androgénica, que comprende administrar a un mamífero, caracterizado porque incluye al hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121.

148. Un método para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con demencia, Enfermedad de  
5 Alzheimer y padecimientos asociados con cinasas, caracterizado porque comprende la administración, a un de mamífero incluyendo un hombre en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de  
10 las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121.

149. El método de conformidad con la reivindicación 148, caracterizado porque las enfermedades relacionadas con demencia se seleccionan del grupo que consiste de demencia Frontotemporal del Tipo de Parkinson,  
15 complejo de demencia de Parkinson de Guam, demencia por VIH, enfermedades con patologías con nudos neurofibrilares asociados, estados predemenciales, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal y demencia pugilística.

20 150. Un método para tratar artritis, caracterizado porque comprende la administración, a una especie de mamífero en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 48  
25 a 121.

151. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121 para utilizarse como un medicamento.

152. Uso de un compuesto de conformidad con  
5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121 en la elaboración de un medicamento para inhibir una cinasa.

153. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121 en la elaboración de un medicamento para tratar un estado de  
10 enfermedad para el cual una cinasa posee una actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad.

154. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y 48 a 121 en la  
15 elaboración de un medicamento para tratar cáncer, inflamación, síndrome de inflamación del intestino, psoriasis, rechazo de trasplantes, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, Enfermedad de Parkinson,  
20 parkinsonismo posencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Trastorno Bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos,  
25 pérdida de cabello, anticoncepción, Deterioro Cognitivo

moderado, Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad, Debilitamiento Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo Sin Demencia, debilitamiento cognitivo moderado, debilitamiento neurocognitivo moderado, Olvidos de la Edad

5 Avanzada, deterioro de la memoria, deterioro cognitivo, alopecia androgénica, enfermedades relacionadas con demencia y Enfermedad de Alzheimer.

155. Un compuesto seleccionado del grupo caracterizado porque consiste de:

10 sal de HCl de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

sal de HCl de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

15 sal de HCl de 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

sal de HCl de 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina;

20 sal de HCl de 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina; y

sal de HCl de N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-

25 il)benzamida.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

Se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas, equipos y métodos para su uso con cinasas, que comprenden un compuesto seleccionado del grupo que  
5 consiste de la fórmula (I) en donde las variables son como se define en la presente.

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

WEITZ, David, J.  
TAKEDA SAN DIEGO, INC.  
10410 Science Center Drive  
San Diego, California 92121  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                      |                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>12 February 2007 (12.02.2007)    |                                                                            |
| Applicant's or agent's file reference<br>KIN-5026-WO                 | IMPORTANT NOTIFICATION                                                     |
| International application No.<br>PCT/US2006/039667                   | International filing date (day/month/year)<br>10 October 2006 (10.10.2006) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published | Priority date (day/month/year)<br>07 October 2005 (07.10.2005)             |
| Applicant<br>TAKEDA SAN DIEGO, INC. et al                            |                                                                            |

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office of the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances:

| Priority date                | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 07 October 2005 (07.10.2005) | 60/724,619               | US                                                    | 20 November 2006 (20.11.2006)           |

|                                                                                               |                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Dorothee Mülhausen |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70                                                                | Facsimile No. +41 22 338 82 70           |
| Form PCT/IB/304 (October 2005)                                                                | Telephone No. +41 22 338 96 72           |

I/CSDMK7IL0

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE  
INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO DESIGNATED OFFICES  
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME  
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

WEITZ, David, J.  
TAKEDA SAN DIEGO, INC.  
10410 Science Center Drive  
San Diego, California 92121  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                   |                                                                            |                                                                |  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--|
| Date of mailing (day/month/year)<br>07 February 2008 (07.02.2008) |                                                                            | IMPORTANT NOTICE                                               |  |
| Applicant's or agent's file reference<br>KIN-5026-WO              |                                                                            |                                                                |  |
| International application No.<br>PCT/US2006/039667                | International filing date (day/month/year)<br>10 October 2006 (10.10.2006) | Priority date (day/month/year)<br>07 October 2005 (07.10.2005) |  |
| Applicant<br>TAKEDA SAN DIEGO, INC. et al                         |                                                                            |                                                                |  |

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.
2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:  
19 April 2007 (19.04.2007)

AU, AZ, BY, CN, CO, OZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LV, LY, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS** for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Dorothee Mülhausen

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Dwir

Form PCT/IB/308 (Second and Supplementary Notice) (January 2006)



# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

# PCT

To:

TAKEDA SAN DIEGO, INC.  
Attn. Weitz, David J.  
10410 Science Center Drive  
San Diego CA 92121  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

|                                                      |                                                          |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Date of mailing<br>(day/month/year) 13/02/2007       |                                                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>KIN-5026-WO | FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below          |
| International application No.<br>PCT/US2006/039667   | International filing date<br>(day/month/year) 10/10/2006 |
| Applicant<br>TAKEDA SAN DIEGO, INC.                  |                                                          |

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

**Filing of amendments and statement under Article 19:**  
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the international Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

|                                                                                                                                                                                                         |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Name and mailing address of the International Searching Authority                                                                                                                                       | Authorized officer |
|  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 eoo nl. | Federico Bonomelli |

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

#### What documents must/may accompany the amendments?

##### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                             |                                                                 |                                                                |                                                                     |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>KIN-5026-WO</b> | <b>FOR FURTHER<br/>ACTION</b>                                   |                                                                | see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, Item 5 below. |
| International application No.<br><b>PCT/US2006/039667</b>   | International filing date (day/month/year)<br><b>10/10/2006</b> | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>07/10/2005</b> |                                                                     |
| Applicant<br><br><b>TAKEDA SAN DIEGO, INC.</b>              |                                                                 |                                                                |                                                                     |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/039667

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D471/12 A61K31/437 A61P25/16 A61P25/28  
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, CHEM ABS 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. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | EP 1 367 058 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP] ASTELLAS PHARMA INC [JP])<br>3 December 2003 (2003-12-03)<br>page 20; table 1                                                | 1-8                   |
| E         | WO 2006/131552 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SENNH) 14 December 2006 (2006-12-14)<br>page 1, line 2 - line 7; claim 1; examples 25,37 | 1-8,<br>133-140       |
| X         | EP 1 134 221 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE])<br>19 September 2001 (2001-09-19)<br>claim 1                                                                                      | 1-8                   |
| X         | EP 1 209 158 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE])<br>29 May 2002 (2002-05-29)<br>claim 1                                                                                            | 1-8                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2007

Date of mailing of the international search report

13/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 16 Patenthuis 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 420 NL

Authorized officer

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/039667

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No. |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| P,A      | WO 2005/123672 A2 (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; BRESSI JEROME C [US]; GANGLOFF ANTHONY R [U])<br>29 December 2005 (2005-12-29)<br>paragraph [0001]; claim 1                                                                                                                                                                                                                                                              | 1-155                 |
| X        | BHATTI, INAYAT A. ET AL: "Pyrolysis of 1-substituted pyrazoles and chloroform at 550 degree C: formation of .alpha.-carboline from 1-benzylpyrazoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY, (24), 3581-3586 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1997, XP002417212<br>page 3583; examples 24-27                                                                        | 1                     |
| P,X      | WO 2006/040451 A2 (UNIV CLAUDE BERNARD LYON [FR]; R S CT NAT DE LA RECH SCIENT C [FR]; JO) 20 April 2006 (2006-04-20)<br>page 1, line 4 - line 5; claim 1                                                                                                                                                                                                                                                              | 1-155                 |
| X        | MEHTA LINA K ET AL: "THE ELIMINATION OF AN ALKOXY GROUP IN THE PHOTO-GRAEBE-ULLMANN CONVERSION OF 1-(2,5-DIALKOXYPHENYL)TRIAZOLOPYRIDINES INTO CARBOLINES, AND THE PREPARATION OF .ALPHA.-, .GAMMA.- AND .DELTA.-CARBOLINE QUINONES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, vol. 11, 1993, pages 1261-1267, XP009077814<br>ISSN: 0300-922X<br>examples 8a,10b,14,36 | 1                     |
| X        | WO 2005/012304 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 10 February 2005 (2005-02-10)<br>Compounds (I) of claim 1 where X1 is a direct bond and R2 is phenyl substituted by halogen. See compounds 8, 43-54 on pages 78, 79 and 86                                                                                                                                                                                               | 43                    |
| X        | WO 2005/012307 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 10 February 2005 (2005-02-10)<br>Compounds (I) of claim 1 where X1 is a direct bond and R2 is phenyl substituted by halogen. See compounds 33 and 124 on pages 72 and 80                                                                                                                                                                                                 | 43                    |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/039667

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 134-150 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/039667

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date         |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| EP 1367058                                | A1                  | 03-12-2003                 | AT 309243 T 15-11-2005      |
|                                           |                     | AU 2003241907 A1           | 19-12-2003                  |
|                                           |                     | CA 2486933 A1              | 11-12-2003                  |
|                                           |                     | CN 1656091 A               | 17-08-2005                  |
|                                           |                     | DE 60302180 D1             | 15-12-2005                  |
|                                           |                     | DE 60302180 T2             | 20-07-2006                  |
|                                           |                     | ES 2253640 T3              | 01-06-2006                  |
|                                           |                     | WO 03101983 A1             | 11-12-2003                  |
|                                           |                     | MX PA04011930 A            | 31-03-2005                  |
|                                           |                     | US 2005239780 A1           | 27-10-2005                  |
| WO 2006131552                             | A                   | 14-12-2006                 | US 2007004684 A1 04-01-2007 |
| EP 1134221                                | A                   | 19-09-2001                 | ZA 200207324 A 07-07-2003   |
| EP 1209158                                | A                   | 29-05-2002                 | NONE                        |
| WO 2005123672                             | A2                  | 29-12-2005                 | NONE                        |
| WO 2006040451                             | A2                  | 20-04-2006                 | FR 2876377 A1 14-04-2006    |
| WO 2005012304                             | A                   | 10-02-2005                 | AU 2004260739 A1 10-02-2005 |
|                                           |                     | CA 2531232 A1              | 10-02-2005                  |
|                                           |                     | US 2006183747 A1           | 17-08-2006                  |
| WO 2005012307                             | A                   | 10-02-2005                 | AU 2004260738 A1 10-02-2005 |
|                                           |                     | CA 2531333 A1              | 10-02-2005                  |
|                                           |                     | CN 1823068 A               | 23-08-2006                  |
|                                           |                     | MX PA06000540 A            | 30-03-2006                  |

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US2006/039667

International filing date (day/month/year)  
10.10.2006

Priority date (day/month/year)  
07.10.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. C07D471/04 C07D471/12 A61K31/437 A61P25/16 A61P25/28 A61P35/00

Applicant  
TAKEDA SAN DIEGO, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 58.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gettins, Marc

Telephone No. +49 89 2399-8273





**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2006/039667

---

**Box No. I Basis of the opinion**

---

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - c. time of filing/furnishing:
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in electronic form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/US2006/039667

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 1-117, 119-154

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 134-150 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-117, 119-154 (all part)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
  - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
  - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
  - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2006/039667

---

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

**1. Statement**

|                               |             |                                         |
|-------------------------------|-------------|-----------------------------------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 8,10,12,13,15-18,20-23,25-42,44-118,155 |
|                               | No: Claims  | 1-7,9,11,14,19,24,43,119-154            |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |                                         |
|                               | No: Claims  | 1-155                                   |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-133,151-155                           |
|                               | No: Claims  |                                         |

**2. Citations and explanations**

see separate sheet

---

**Box No. VI Certain documents cited**

---

**1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)**

and / or

**2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)**

see form 210

**Re Item III**

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. Claims 134-150 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(i)PCT).
2. The scope of claims 1-55 are not supported by the description as required by Article 6 PCT, as/their scope is broader than justified by the description and drawings. While the claims allow for a great deal of variation in the core fused heterocyclic ring the actual variation in the numerous examples is much less. The examples are limited to matter in which Z, Z2, Z3, Z4, Z5 are all carbon. The only ring component for which variation has been shown is Z1 and accordingly Z1 as C or N is supported by the description.

Furthermore the initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. This is primarily due to the fact that each of the ring substituents can be hydrogen or other values. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of the claims.

The search of claims was restricted to Z, Z2, Z3, Z4, Z5 are all carbon, R5 and R7 are hydrogen and R4 cannot be hydrogen

The scope of the claims should be limited thereto.

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;**

**citations and explanations supporting such statement**

1. The following documents are relevant:

- D1: EP-A1-1 367 058 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP] ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 3 December 2003 (2003-12-03)
- D2: WO 2006/131552 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SENNH) 14 December 2006 (2006-12-14)
- D3: EP-A-1 134 221 (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 19 September 2001 (2001-09-19)
- D4: EP-A-1 209 158 (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 29 May 2002 (2002-05-29)
- D5: WO 2005/123672 A2 (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; BRESSI JEROME C [US]; GANGLOFF ANTHONY R [U]) 29 December 2005 (2005-12-29)
- D6: BHATTI, INAYAT A. ET AL: "Pyrolysis of 1-substituted pyrazoles and chloroform at 550 .degree.C: formation of .alpha.-carboline from 1-benzylpyrazoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY , (24), 3581-3586 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1997, XP002417212
- D7: WO 2006/040451 A2 (UNIV CLAUDE BERNARD LYON [FR]; R S CT NAT DE LA RECH SCIENT C [FR]; JO) 20 April 2006 (2006-04-20)
- D8: MEHTA LINA K ET AL: "THE ELIMINATION OF AN ALKOXY GROUP IN THE PHOTO-GRAEBE-ULLMANN CONVERSION OF 1-(2,5-DIALKOXYPHENYL)TRIAZOLOPYRIDINES INTO CARBOLINES, AND THE PREPARATION OF .ALPHA.-, .GAMMA.- AND .DELTA.-CARBOLINE QUINONES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, vol. 11, 1993, pages 1261-1267, XP009077814 ISSN: 0300-922X
- D9: WO 2005/012304 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 10 February 2005 (2005-02-10)
- D10: WO 2005/012307 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 10 February 2005 (2005-02-10)

The Applicant should explain the reason for the provisos in claim 1. If they are due to some unacknowledged prior art this should be cited.

D2, D5 and D7 are all intermediate documents. On the assumption that the claimed priority date of 07.10.2005 they are not relevant for assessment at the PCT phase. For the sake of completeness their relevance for novelty is discussed since this may be of relevance at the national phase. D2 falls within the scope of claim 1 of the current application, see claim 1 and examples 25 and 37. Claim 1 of the current application differs from D5 on account of the compounds being tricyclic instead of bicyclic. D7 falls within the scope of claim 1 of the current application, see claim 1 and the examples.

2. D1 anticipates claim 1 of the current application- see Table 1 on page 20. The whole overlapping range is considered to be novelty destroying. D3 and D4 anticipate claim 1 of the current application- see claim 1 and the examples. The whole overlapping ranges are considered to be novelty destroying. D6 anticipates claim 1 of the current application- see examples 24-27 on page 3583. D8 anticipates claim 1 of the current application- see examples 8a, 10b, 14 and 36. D9 (claim 1 and compounds 8, 43-54) and D10 (claim 1, compounds 33 and 124) anticipate the intermediates of claim 43. The whole overlapping range (of both D9 and D10) is considered to be novelty destroying.

For the sake of completeness it is pointed out that if claim 1 of the current application were limited to the scope searched the current application would be novel vis-à-vis D1 and D8, on account of R4, could be considered to be a novel selection from D3 and D4, would still be anticipated by D6, example 26.

3. The current application is concerned with the problem of providing new compounds which act as kinase inhibitors. The solution proposed are the compounds of claim 1. Additionally various processes to make the said compounds, novel intermediates used in the said processes and use claims of the compounds are disclosed. Kinase inhibitors are disclosed in D3 and D4. Since compounds are already known from the prior art which fall within the scope of the claimed compounds and solve the same problem the current application cannot be considered to be inventive. This applies

not only to the compound claims, but also to the process, intermediate and use claims which can only be inventive in conjunction with inventive end products.

**Re Item VI**

**Certain documents cited**

**Certain published documents**

| Application No<br>Patent No | Publication date<br>(day/month/year) | Filing date<br>(day/month/year) | Priority date (valid claim)<br>(day/month/year) |
|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|
| WO2006/131552               | 14.12.2006                           | 08.06.2006                      | 09.06.2005                                      |
| WO2005/123672               | 29.12.2005                           | 13.06.2005                      | 14.06.2004                                      |
| WO2006/040451               | 20.04.2006                           | 07.10.2005                      | 11.10.2004                                      |

**Re Item VII**

**Certain defects in the international application**

1. Presumably the product of the process claims 37-39 is the compounds of claim 1. This should be made explicitly clear. Any definitions thereby rendered redundant should be deleted. Similarly the Applicant should clearly identify which compound claim each of the products of the process claims 40-42 fall under. This will make it possible to judge the clarity and unity of the claims.
2. Independent claims 118 and 155 are not acceptable in their current form. If the compounds disclosed therein fall within the scope of previous claims 118 and 155 should be redrafted as dependent claims. If they refer to matter which does not fall within previous claims the Applicant should clarify why this subject matter is unitary with the other claims.

3. In the independent compound claim the precise scope of the term "P (i.e. a protecting group) is only defined in functional terms and is therefore not precisely defined in structural terms. It should be defined more specifically e.g. in the light of paragraph [0178] on page 83.
4. In order to increase the ready comprehensibility of the file the Applicant should assign numbers for each of the different formulae used. Each formula should have a unique numbering/name.
5. It should be noted that the claims 138-140 are defined in functional terms that are not considered to be clear. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined real treatment of a pathological condition (disease). The objection could be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions (diseases) cited in the application or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional conditions would fall within the functional definition

**Re Item VIII**

**Certain observations on the international application**

1. The Applicant should cite and briefly discuss the prior art documents D1-D10 (Rule 5.1 (a) (ii) PCT).





REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

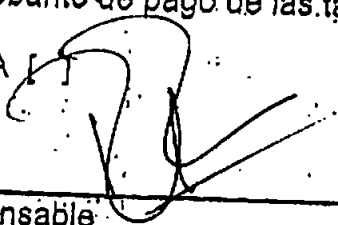
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha \_\_\_\_\_

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
RODRIGUEZ D<sup>a</sup> ALEMAN DILIA MARIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
TAKEDA SAN DIEGO INC

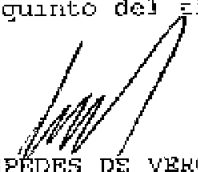
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 46006           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/039667 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 01/05/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 6787              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 23 MAYO 2008  
adpall