~~4630~~ 46730

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA INVENTARIO

OK
DGT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 09 46730

54. **TÍTULO** *INHIBIDORES DE CINASA.*

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** *TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED*

DOMICILIO *OSAKA-SHI, OSAKA, JAPON.*

74. **APODERADO** *DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN*

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

FN: 09-05-2009

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-046730- -00000-0000
Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[x] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[x] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.**
Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón.
Nacionalidad o domicilio: Osaka-shi, Osaka, Japón.
Lugar de Constitución: Japón
Teléfono: **Fax:**
E-mail

IDENTIFICACIÓN
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. [x] 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/US2007/080714** Fecha **8 de octubre de 2007**
Publicación Internacional No. **WO 2008/054956 A3** Fecha **8 de mayo de 2008**

6 TITULO (54) **INHIBIDORES DE CINASA.**

7 Clasificación Internacional (51) No clasificada C07D 213/61

8 Prioridad SI [x] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	9 de octubre de 2006	11/539,857
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	10 de octubre de 2006	PCT/US2006/039667
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	18 de abril de 2007	60/912,629

9 Comprobante de pago No. 09 - 30,692 // 09 - 30,693 // 09 - 30,694 // 09 - 25,199 // 9 - 13,539 // 9 - 8,676
Fecha 23/04/09 // 23/04/09 // 23/04/09 23/04/09 // 31/03/09 // 18/02/09 // 03/02/09
09-30,695 // 09-25,173 // 09-25,204 // 09-25,221.

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Poderes si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia 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
- [x] Otros Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P/2196

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760[illegible]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-046730- -00000-0000
Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,692
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
			TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2196

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-046730- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,693
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** C O N S I G N A C,I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,694
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-046730- -00000-0000
Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-046730- -00000-0000
Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,199
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL : $	100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

5

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-046730- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 706

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 13,539
FECHA : FEBRERO 18 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107996851	18/02/2009	58,595,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL : $	10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-046730- -00000-0000
Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 8,676
FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	108004750	02/02/2009	31,570,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		5,000.00
		TOTAL :	$	5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

7

Clarke, Modet & C°

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 ·Fax: (57 1) 6350824·Email: info@clarkemodet.com.co

P. 836.

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

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

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

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

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 días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Hiroshi Akimoto

legal representative(s) of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

an organization existing under the laws of Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at Osaka, Japan

on this 24th day of November of 2006

Firma / signatura

Hiroshi Akimoto, Ph.D.
Managing Director, Member of the Board

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA concuerda con su Original que he tenido a la vista

6 - MAY 2009

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA, D.C.
11

8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka** 6. NOV. 27. 2006

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 4662

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs

Como Notario Once (E) de la ciudad de Bogotá D.C. hago constar que la FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la Vista
6 - MAY 2009
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C.
11

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１８年 第　515　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　秋元 浩 は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　１８　年　１１　月　２４　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（肥後橋ＴＳビル内）

公証人　見　満　正　治　役場において

大阪法務局所属

公証人　見満正治

Como Notario Once (E) de Bogotá D.C.
FOTOCOPIA
que se tuvo a la vista
6 - MAY 2009
Nelson Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ D.C.

REGISTER NUMBER 515 / 2006

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

Como Notario Once (11) del Circuito de Bogotá, D.C. CERTIFICO que esta FOTOCOPIA es fiel y exacta copia de la que he tenido a la vista.
6 MAY 2009
Nelson J. Sanchez Cabello
NOTARIO ONCE (11)
BOGOTA D.C.

総 第 4264 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　見満正治

平成18年11月24日付

平成18年 登簿 第 515 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成18年11月27日

大阪法務局長　山垣清正

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

6 - MAY 2009

12

P.836

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006-.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR **HIROSHI AKIMOTO** REPRESENTANTE LEGAL DE **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**., UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON, A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO ESTE DIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006

FIRMADO: HIROSHI AKIMOTO, Ph.D.

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA.

REGISTRO NUMERO 515 /2006

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA FIRMA AUTENTICA DE of Hiroshi Akimoto, Ph.D. Director Gerente, Miembro de la Junta Directiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Fecha: 24 de Noviembre de 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASAHARU KEMMA

Notario Adjunto de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka.

HELENA LIRIGE DE LEMOINE
RES No.
SUPERINTENDENCIA DE JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

Como Notaria Once (11) del Circuito de Bogotá, D.C. COPIA fotostática que he tenido a la vista.
6 - MAY 2009
Nelson J. Sánchez Garcia
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ, D.C.

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006-.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE,1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAHARU KEMMA
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES
4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA
6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. NO. **4662**
9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
10. FIRMADO: TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3616
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

7

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
6 MAY 2009
Nelson J. Garcia Garcia
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA, D.C.

14

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

549402

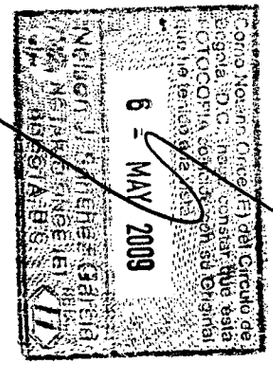
Helena Uribe

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 DIC 27 P 2:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



ANEXOS

INVENTORES

1.) **BROWN, Jason W.**
(3826 Dixon Place, San Diego, California 92107, Estados Unidos de América);

2.) **DONG, Quing**
(12935 Flintwood Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

3.) **PARASELLI, Bheemar R.**
(6323 Olcander Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

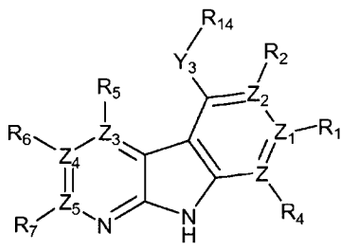
4.) **STAFFORD, Jeffrey, Alan**
(12752 Sandy Crest Court, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

5.) **WALLACE, Michael B.**
(3766 Tomahawk Lane, San Diego, California 92117, Estados Unidos de América);

6.) **WIJESEKERA, Hasanthi**
(2 Baxter Crescent, Forest Lake, QLD 4078, Australia).

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos para uso con las cinasas que comprenden un compuesto seleccionado del grupo que consiste de la fórmula (I)



(I)

en donde las variables son como se definen en la presente. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, kits y artículos para manufactura que comprenden tales compuestos; métodos e intermediarios útiles para hacer los compuestos; y métodos de uso de los compuestos.

INHIBIDORES DE CINASA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que se pueden usar para inhibir cinasas así como composiciones de la materia, kits y artículos de fabricación que comprenden estos compuestos. La presente invención también se refiere a métodos para inhibir cinasas así como métodos de tratamiento usando compuestos de acuerdo con la presente invención. Además, la presente invención se refiere a métodos para hacer los compuestos de la presente invención, así como intermediarios útiles en tales métodos. En particular, la presente invención se refiere a inhibidores de cinasa Aurora; composiciones de la materia, kits y artículos de fabricación que comprenden estos compuestos; métodos para inhibir cinasa Aurora; y métodos para hacer inhibidores de cinasa Aurora.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a inhibidores de enzimas que catalizan la transferencia de fosforilo y/o que enlazan nucleótidos ATP/GTP, composiciones que comprenden los inhibidores, kits y artículos de fabricación que comprenden los inhibidores y composiciones, métodos para hacer los inhibidores y composiciones, y métodos para usar

los inhibidores y composiciones de inhibidor. Los inhibidores y composiciones que los comprenden son útiles para tratar o modular enfermedad en la cual las fosforil transferasas, incluyendo cinasas, pueden estar implicadas, síntomas de tal enfermedad, o el efecto de otros eventos fisiológicos mediados por fosforil transferasas, incluyendo cinasas. La invención también proporciona métodos para hacer los compuestos de inhibidor y métodos para tratar enfermedades en las cuales está involucrada una o más actividades de fosforil transferasa, incluyedo cinasa.

Las fosforil transferasas son una gran familia de enzimas que transfieren grupos que contienen fósforo de un substrato a otro. Por las convenciones establecidas por el Comité de Nomenclatura de la unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB, por sus siglas en inglés) las enzimas de este tipo tienen numeros de la Comisión de Enzima (EC, por sus siglas en inglés) que inician con 2.7.-.- (Ver, Bairoch A., The ENZYME database in Nucleic Acids Res. 28: 204-305 (2000)). Las cinasas son una clase de enzimas que funcionan en la catalización de transferencia de fosforilo. Las cinasas de proteínas constituyen la subfamilia más grande de fosforil transferasas estructuralmente relacionadas y son responsables para el control de una amplia variedad de procesos de transducción de señal dentro de la célula.

(Ver, Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA). Las cinasas de proteínas se cree que 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 de 250-300 aminoácidos similar. Las cinasas de proteínas se pueden catalogar en familias por los substratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína serina/treonina, histidina, etc.). Las porciones de secuencia de cinasa de proteína se han identificado que corresponden generalmente a cada una de estas familias de cinasa (Ver, por ejemplo, Hanks, S.K.; Hunter, T., FASEB J. 9: 576-596 (1995); Kinghton et al, Science, 253: 407-414 (1991); Hiles et al, Cell 70: 419-429 (1992); Kunz et al., Cell, 73: 585-596 (1993); Garcia-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 cinasas de proteína.

Las cinasas de proteínas y lípidos regulan muchos procesos celulares diferentes que incluyen, pero no se limitan a, proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, eventos de ciclo celular, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, al agregar grupos de fosfato a objetivos

tales como proteínas o lípidos. Los eventos de fosforilación catalizados por cinasas actuan como interruptores de activación/desactivación molecular que pueden modular o regular la función biológica de la proteína objetivo. La fosforilación de proteínas objetivo se presenta en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos de ciclo celular, factores estresantes ambientales o nutricionales, etc. Las cinasas de proteínas y lípidos pueden funcionar en trayectorias de señalización para activar o inactivar, o modular la actividad de (ya sea directamente o indirectamente) 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 señalización no controlada debido al control defectuoso de fosforilación de proteína se ha implicado en un número de enfermedades y afecciones de enfermedad, que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitaria, enfermedad y afecciones del sistema nervioso central (CNS), enfermedad cardiovascular, dermatología, y angiogénesis.

El interés inicial en cinasas de proteína como objetivos farmacológicos se estimuló por los

descubrimientos de que muchos oncogenes víricos codifican cinasas de proteína celular estructuralmente modificadas con actividad de enzima constitutiva. Estos descubrimientos apuntan a la intervención potencial del oncogen relacionado a cinasas de proteína en trastornos proliferativos humanos. Posteriormente, la actividad de cinasa de proteína desregulada, que resulta de una variedad de mecanismos más sutiles, se ha implicado en la fisiopatología de un número de importantes trastornos humanos que incluyen, por ejemplo, cáncer, afecciones del CNS, y enfermedades inmunológicamente relacionadas. Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores de cinasa de proteína selectivos que pueden bloquear las patologías y/o síntomas de la enfermedad que resultan de actividad aberrante de cinasa de proteína han generado mucho interés.

El cáncer resulta de la desregulación de los procesos normales que controlan la división celular, diferenciación y muerte celular apoptótica. Las cinasas de proteínas juegan un papel crítico en su proceso regulador. Una lista no limitante parcial de tales cinasas incluye ab1, Aurora-A, Aurora-B, Aurora-C, ATK, bcr-ab1, 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, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK,

PKC, PYK2, Ros, Tie1, Tie2, Trk, Yes y Zap70. En la biología de mamíferos, tales cinasas de proteína comprenden trayectorias de señalización de cinasa de proteína activada con mitógeno (MAPK, por sus siglas en inglés). Las trayectorias de señalización MAPK se activan inadecuadamente por una variedad de mecanismos asociados con la enfermedad, comunes, tales como mutación de genes ras y desregulación de receptores del factor de crecimiento (Magnuson et al., Seminars in Cancer Biology 5: 247-252 (1994)). Por lo tanto la inhibición de cinasas de proteína es un objeto de la presente invención.

Las cinasas Aurora (Aurora-A, Aurora-B, Aurora-C) son cinasas de proteína serina/treonina que se han implicado en cáncer humano, tal como de colon, mama y otros tumores sólidos. La Aurora-A (también referida algunas veces como AIK) se cree está involucrada en eventos de fosforilación de proteína que regulan el ciclo celular. Específicamente, la Aurora-A puede jugar un papel en controlar la segregación exacta de cromosomas durante la mitosis. La mala regulación del ciclo celular puede llevar a proliferación celular y otras anormalidades. En tejido de cáncer de colon humano, Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C se ha encontrado que se sobreexpresan (Ver, 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 se limitan a Aurora-A, Aurora-B y Aurora-C son objetivos especialmente atractivos para el descubrimiento de nuevos terapéuticos debido a su importante papel en cáncer, diabetes, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad para inhibir cinasas. La presente invención también proporciona composiciones, artículos de fabricación y kits que comprenden estos compuestos.

En una descripción detallada, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de cinasa de acuerdo con la presente invención como un ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender opcionalmente 0.001%-100% de uno o más inhibidores de cinasa de esta invención. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar o co-administrar por una amplia variedad de rutas, que incluyen por ejemplo, oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente,

intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomalmente, por medio de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por medio de suministro local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutáneamente, intraadiposamente, intraarticularmente, o intratecalmente. Las composiciones se pueden también administrar o co-administrar en formas de dosificación de liberación lenta.

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

En una descripción detallada, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de cinasa de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado de la enfermedad para la cual la composición se administra, información de almacenamiento, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a como se administra la composición. El kit puede también comprender materiales de empacado. El material de empacado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El kit puede comprender también opcionalmente componentes adicionales, tal como jeringas para la administración de la

composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis sencilla o múltiple.

En otra descripción detallada, se proporciona un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de cinasa de la presente invención en combinación con materiales de empacado. El material de empacado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede opcionalmente comprender una etiqueta que indica el estado de la enfermedad para la cual la composición se administra, información de almacenamiento, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a como se administra la composición. El kit puede comprender opcionalmente también componentes adicionales, tal como jeringas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis sencilla o múltiple.

También se proporcionan métodos para preparar compuestos, composiciones y kits de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, se proporcionan en la presente diversos esquemas sintéticos para sintetizar compuestos de acuerdo con la presente invención.

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

En una descripción detallada, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para inhibir cinasas. En particular, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para inhibir una cinasa Aurora.

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

En otra descripción detallada, un compuesto se administra a un sujeto en donde la actividad de cinasas dentro del sujeto se altera, preferiblemente reduce.

En otra descripción detallada, un profármaco de un compuesto se administra a un sujeto que se convierte al compuesto *in vivo* donde inhibe cinasas.

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

En otra descripción detallada, se proporciona un método para inhibir cinasas que comprende provocar que un compuesto de acuerdo con la presente invención se presente en un sujeto con objeto de inhibir cinasas *in vivo*.

En otra descripción detallada, se proporciona un método para inhibir cinasas que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* a un segundo compuesto en donde el segundo compuesto inhibe cinasas *in vivo*. Cabe señalar que los compuestos de la presente invención pueden ser el primero o segundo compuestos.

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

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

En otra descripción detallada, se proporciona un método para 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 descripción detallada, un método para tratar una afección en un paciente que se conoce que está mediado por cinasas, o que se conoce que se trata por inhibidores de cinasa, comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

En otra descripción detallada, se proporciona un método para usar un compuesto de acuerdo con la presente invención con objeto de fabricar un medicamento para usar en el tratamiento de estado de enfermedad que se conoce que esta mediado por cinasas, o que se conoce que se trata por inhibidores de cinasa.

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

En otra descripción detallada, se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad cuyas cinasas poseen actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método comprende: administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* a un segundo compuesto de tal manera que el segundo compuesto está presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad. Cabe señalar que los compuestos de la presente invención pueden ser el primero o segundo compuestos.

En otra descripción detallada, se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad cuyas cinasas

poseen actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método comprende: administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención a un sujeto de tal manera que el compuesto está presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

Cabe señalar, con respecto a todas las descripción detalladaes anteriores, que la presente invención se pretende que abarque todas las formas ionizadas (por ejemplo, sales) y solvatos (por ejemplo, hidratos) farmacéuticamente aceptables de los compuestos, sin tener en cuenta si tales formas ionizadas y solvatos se especifican, ya que es bien conocido en la técnica administrar agentes farmacéuticos en una forma ionizada o solvatada. También se observa que a menos que una estereoquímica particular se especifique, la recitación de un compuesto se pretende que abarque todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros o diaestereómeros dependiendo del número de centros quirales), independiente de si el compuesto está presente como un isómero individual o una mezcla de isómeros. Además, a menos que se especifique de otra manera, la recitación de un compuesto se pretende abarcar todas las formas de resonancia posibles y tautómeros. Con respecto a las reivindicaciones, el lenjuage "compuesto que comprende

la fórmula" se pretende que abarque el compuesto y todas las formas ionizadas y solvatos farmacéuticamente aceptables, todos los estereoisómeros posibles, y todas las formas de resonancia posibles y tautómeros a menos que se especifique de otra manera específicamente en la reivindicación particular.

Hay que anotar además que los profármacos se pueden también administrar que se alteran *in vivo* y se convierten en un compuesto de acuerdo con la presente invención. Se pretende que los diversos métodos para usar los compuestos de la presente invención, sin tener en cuenta si se especifica el suministro del profármaco, abarque la administración de un profármaco que se convierte *in vivo* a un compuesto de acuerdo con la presente invención. Se nota también que ciertos compuestos de la presente invención se pueden alterar *in vivo* antes de inhibir cinasas y así pueden por sí mismis ser profármacos para otro compuesto. Tales profármacos de otro compuesto pueden o no pueden por sí mismos tener independientemente actividad de inhibidor de cinasa.

BREVE DESCRIPCION DE LA FIGURA

La Figura 1 es un espectro XRPD característico de una forma amorfa del Compuesto 88.

DEFINICIONES

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

"Alicíclico" significa una porción que comprende una estructura de anillo no aromático. Las porciones alicíclicas pueden ser saturadas o parcialmente no saturadas con uno, dos o más enlaces dobles o triples. Las porciones alicíclicas pueden comprender también opcionalmente heteroátomos tal como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar u oxidar opcionalmente y los átomos de azufre se pueden oxidar opcionalmente. Los ejemplos de porciones alicíclicas incluyen, pero no se limitan a porciones con anillos (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 por una configuración de cadena recta o ramificada de átomos de carbono constituyente y puede estár saturada o parcialmente no saturada con uno, dos o más enlaces dobles o triples.

"Alquenilo" significa una cadena de carbono, recta o ramificada que contiene al menos un enlace doble carbono carbono (-CR=CR'- o -CR=CRR", en donde R, R' y R" son cada un independientemente hidrógeno o substituyentes adicionales). Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. En descripción detalladaes particulares, "alquenilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_{2-20}), un alquenilo (C_{2-15}), un alquenilo (C_{2-10}), un alquenilo (C_{2-5}) o un alquenilo (C_{2-3}). Alternativamente, "alquenilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_2), un alquenilo (C_3) o un alquenilo (C_4).

"Alquenileno" significa una cadena de carbono divalente, recta o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono (-CR=CR'-, en donde R y R' son cada una independientemente hidrógeno o substituyentes adicionales). Los ejemplos de alquenileno incluyen eteno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, metileno-1,1-diilo, y similares. En descripción detalladaes particulares, "alquenileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C_{2-20}), un alquenileno (C_{2-15}), un alquenileno (C_{2-10}), un alquenileno (C_{2-5}) o un alquenileno (C_{2-3}). Alternativamente, "alquenileno," ya sea

solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenileno (C_2), un alquenileno (C_3) o un alquenileno (C_4).

"Alcoxi" significa una porción de oxígeno que tiene un substituyente de alquilo adicional. Los grupos alcoxi de la presente invención se pueden substituir opcionalmente.

"Alquilo" representado por si mismo significa un radical alifático, saturado o no saturado, recto o ramificado que tiene una cadena de átomos de carbono, opcionalmente con uno o más de los átomos de carbono que se reemplazan con un oxígeno (Ver "oxaalquilo"), un grupo carbonilo (Ver "oxoalquilo"), un azufre (Ver "tioalquilo"), o un nitrógeno (Ver "azaalquilo"). Alquilo (C_X) y alquilo (C_{X-Y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo 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, tert-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y similares). Alquilo representado junto con otro radical (por ejemplo, como en arilalquilo, heteroarilalquilo y similares) significa un radical divalente alifático saturado o no saturado, recto o ramificado que tiene el número de átomos indicados o cuando no se indican átomos significa un enlace (por ejemplo, arilo (C_{6-10}) alquilo (C_{1-3})

incluye, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares). En descripción detalladaes particulares, "alquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilo(C_{1-20}), un alquilo(C_{1-15}), un alquilo(C_{1-10}), un alquilo (C_{1-5}) o un alquilo(C_{1-3}). Alternativamente, "alquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C_1), un alquilo (C_2) o un alquilo (C_3).

"Alquinilo" significa una cadena de carbono, recta o ramificada que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono (-C≡C- o -C≡CR, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional). Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares. En descripción detalladaes particulares, "alquinilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo(C_{2-20}), un alquinilo(C_{2-15}), un alquinilo(C_{2-10}), un alquinilo(C_{2-5}) o un alquinilo(C_{2-3}). Alternativamente, "alquinilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_2), un alquinilo (C_3) o un alquinilo (C_4).

"Alquileno", a menos que se indique de otra manera, significa un radical divalente, alifático, saturado o no saturado, recto o ramificado. Alquileno (C_X) y alquileno (C_{X-Y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de

átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileno (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. En descripción detalladaes particulares, "alquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_{1-20}), un alquileno (C_{1-15}), un alquileno (C_{1-10}), un alquileno (C_{1-5}) o un alquileno (C_{1-3}). Alternativamente, "alquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_1), un alquileno (C_2) o un alquileno (C_3).

"Alquinileno" significa una cadena de carbono divalente, recta o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono ($-CR=CR'-$, en donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o substituyentes adicionales). Los ejemplos de alquinileno incluyen etino-1,2-diilo, propino-1,3-diilo, y similares. En descripción detalladaes particulares, "alquinileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_{2-20}), un alquinileno (C_{2-15}), un alquinileno (C_{2-10}), un alquinileno (C_{2-5}) o un alquinileno (C_{2-3}). Alternativamente, "alquenileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_2), un alquinileno (C_3) o un alquinileno (C_4).

"Alquilideno" significa un radical alifático, saturado o no saturado, recto o ramificado conectado a la molécula precursora por un enlace doble. Alquilideno (C_X) y alquilideno (C_{X-Y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno C_{1-6} incluye metileno ($=CH_2$), etilideno ($=CHCH_3$), isopropilideno ($=C(CH_3)_2$), propilideno ($=CHCH_2CH_3$), alilideno ($=CH-CH=CH_2$), y similares. En descripción detalladaes particulares, "alquilideno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_{1-20}), un alquilideno (C_{1-15}), un alquilideno (C_{1-10}), un alquilideno (C_{1-5}) o un alquilideno (C_{1-3}). Alternativamente, "alquilideno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_1), un alquilideno (C_2) o un alquilideno (C_3).

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

protegidos del mismo. Los grupos protectores adecuados para porciones amino incluyen acetilo, tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares.

"Azaalquilo" significa un alquilo, como se definió anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con átomos de nitrógeno substituidos o no substituidos (-NR- o -NRR', en donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o substituyentes adicionales). Por ejemplo, un azaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que 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, caballos, ovejas, cabras, cerdos, venados, y similares) y no mamíferos (por ejemplo, aves, y similares).

"Aromático" significa una porción en donde los átomos constituyentes hacen un sistema de anillo no saturado, todos los átomos en el sistema de anillo son hidridizados por sp^2 y el número total de electrones pi es igual a 4n+2. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos de anillo son solamente átomos de carbono o pueden incluir átomos de carbono y no carbono (ver "heteroarilo").

"Arilo" significa un ensamble de anillo monocíclico o policíclico en donde cada anillo es aromático o cuando se fusiona con uno o más anillos forma un ensamble de anillo

aromático. Si uno o más átomos de anillo no es carbono (por ejemplo, N, S), el arilo es un heteroarilo. Arilo (C_X) y arilo (C_{X-Y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo. En descripción detalladaes particulares, "arilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_{3-14}), un arilo (C_{3-10}), un arilo (C_{3-7}), un arilo (C_{8-10}) o un arilo (C_{5-7}). Alternativamente, "arilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_5), un arilo (C_6), un arilo (C_7), un arilo (C_8), un arilo (C_9) o un arilo (C_{10}).

"Bicicloalquilo" significa un ensamble de anillo bicíclico espiro o ponteado, saturado o parcialmente no saturado fusionado. En descripción detalladaes particulares, "bicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_{4-15}), un bicicloalquilo (C_{4-10}), un bicicloalquilo (C_{6-10}) o un bicicloalquilo (C_{8-10}). Alternativamente, "bicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_8), un bicicloalquilo (C_9) o un bicicloalquilo (C_{10}).

"Bicicloarilo" significa un ensamble de anillo bicíclico espiro o ponteado, fusionado en donde al menos uno de los anillos que comprenden el montaje es aromático. Bicicloarilo (C_X) y bicicloarilo (C_{X-Y}) se usan típicamente

donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el montaje de anillo bicíclico y directamente enlazados al anillo. En descripción detalladaes particulares, "bicicloarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_{4-15}), un bicicloarilo (C_{4-10}), un bicicloarilo (C_{6-10}) o un bicicloarilo (C_{8-10}). Alternativamente, "bicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_8), un bicicloarilo (C_9) o un bicicloarilo (C_{10}).

"Anillo con puente" y "anillo ponteado" 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 o policíclica donde dos átomos de anillo que son comunes a ambos anillos no se enlazan directamente uno del otro. Los ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo con puente incluyen borneol, norbornano, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico pueden también comprender heteroátomos.

"Carbamoilo" significa el -OC(O)NRR' radical donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o substituyentes adicionales.

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

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

"Carbonilo" significa el radical -C(=O)- y/o -C(=O)R, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. Cabe señalar que el radical carbonilo puede estár substituido además con una variedad de substituyentes para formar diferentes grupos carbonilo que incluyen ácidos, haluros de ácido, aldehidos, amidas, ésteres, y cetonas.

"Carboxi" significa el radical -C(=O)-O- y/o -C(=O)-OR, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. Cabe señalar que los compuestos de la invención que contienen porciones carboxi pueden incluir derivados protegidos de los mismos, esto es, donde el oxígeno está substituido con un grupo protector. Los grupos protectores adecuados para porciones carboxi incluyen bencilo, tert-butilo, y similares.

"Ciano" significa el radical -CN.

"Cicloalquilo" significa un ensamble de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, no aromático, saturado o parcialmente no saturado. El cicloalquilo (C_X) y cicloalquilo (C_{X-Y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el montaje de anillo. Por ejemplo, cicloalquilo (C_{3-10}) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-

ciclohexadienilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftil, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilo, y similares. En descripción detalladaes particulares, "cicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_{3-14}), un cicloalquilo (C_{3-10}), un cicloalquilo (C_{3-7}), un cicloalquilo (C_{8-10}) o un cicloalquilo (C_{5-7}). Alternativamente, "cicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_5), un cicloalquilo (C_6), un cicloalquilo (C_7), un cicloalquilo (C_8), un cicloalquilo (C_9) o un cicloalquilo (C_{10}).

"Cicloalquileno" significa un ensamble de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico, divalente saturado o parcialmente no saturado. Cicloalquileno (C_X) y cicloalquileno (C_{X-Y}) se usan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el montaje de anillo. En descripción detalladaes particulares, "cicloalquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C_{3-14}), un cicloalquileno (C_{3-10}), un cicloalquileno (C_{3-7}), un cicloalquileno (C_{8-10}) o un cicloalquileno (C_{5-7}). Alternativamente, "cicloalquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C_5), un cicloalquileno (C_6), un

cicloalquileno (C_7), un cicloalquileno (C_8)., un cicloalquileno (C_9) o un cicloalquileno (C_{10}).

"Enfermedad" específicamente incluye cualquier condición insalubre de un animal o parte del mismo e incluye una condición insalubre que se puede causar por, o incide en, terapia médica o veterinaria aplicada a tal animal, esto es, los "efectos secundarios" 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 cuando los átomos de anillo que son comunes a ambos anillos se enlazan directamente uno del otro. Ejemplos no exclusivos de anillos fusionados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina, y similares. Los compuestos que tienen sistemas de anillo fusionado pueden ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, y similares.

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

"Alquilo halo substituido", como un grupo aislado o parte de un grupo más grande, significa "alquilo" substituido por uno o más átomos "halo", como tales términos se definen en esta Solicitud. Alquilo halo substituido incluye haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquilo y similares (por ejemplo,

alquilo (C_{1-3}) halo substituido 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 es un átomo no de carbono. Los 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 la porción se enlaza no es un carbono. Los ejemplos de porciones de heteroátomo incluyen -N=, -NR-, $-N^{|}(O^{-})=$, -O-, -S- o $-S(O)_{2}-$, en donde R es hidrógeno o un substituyente 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 de alquilo es un heteroátomo. En descripción detalladaes particulares, "heteroalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_{1-20}), un heteroalquilo (C_{1-15}), un heteroalquilo (C_{1-10}), un heteroalquilo (C_{1-5}), un heteroalquilo (C_{1-3}) o un heteroalquilo (C_{1-2}). Alternativamente, "heteroalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroalquilo (C_{1}), un heteroalquilo (C_{2}) o un heteroalquilo (C_{3}).

"Heterobicicloalquilo" significa bicicloalquilo, como se define en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo hetero bicicloalquilo (C_{9-12}) como se usa en esta solicitud incluye, pero no se limita a, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-il, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il, y similares. En descripción detalladaes particulares, "heterobicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero bicicloalquilo (C_{1-14}), un hetero bicicloalquilo (C_{4-14}), un hetero bicicloalquilo (C_{4-9}) o un hetero bicicloalquilo (C_{5-9}). Alternativamente, "heterobicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloalquilo (C_5), heterobicicloalquilo (C_6), heterobicicloalquilo (C_7), heterobicicloalquilo (C_8) o un heterobicicloalquilo (C_9).

"Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, como se defiene en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos de carbono miembro de anillo se reemplace por un heteroátomo. En descripción detalladaes particulares, "heterocicloalquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_{1-13}), un heterocicloalquileno (C_{1-9}), un heterocicloalquileno (C_{1-6}), un heterocicloalquileno (C_{5-9}) o un heterocicloalquileno (C_{2-6}). Alternativamente,

"heterocicloalquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquileno (C_2), un heterocicloalquileno (C_3), un heterocicloalquileno (C_4), un heterocicloalquileno (C_5), un heterocicloalquileno (C_6), heterocicloalquileno (C_7), heterocicloalquileno (C_8) o un heterocicloalquileno (C_9).

"Heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo y los átomos de anillo restantes son carbono. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos aromáticos cíclicos que tienen cinco o seis átomos de anillo, en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo y los átomos de anillo restantes son carbono. Los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente y los átomos de azufre se pueden oxidar 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, 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 seleccionado independientemente del grupo que consiste de un anillo arilo, un anillo cicloalquilo, un

anillo cicloalquenilo, 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, benzimidazol, imidazo[4,5-c]piridina, 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, 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, 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, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiaceno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-*hi*]indol, indolizina, pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. Los anillos de heteroarilo bicíclicos o tricíclicos se pueden enlazar a la molécula precursora a través de ya sea el grupo heteroarilo por si mismo o el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo

o heterocicloalquilo al que se fusionan. Los grupos heteroarilo de esta invención se pueden estar substituidos o no substituidos. En descripción detalladaes particulares, "heteroarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_{1-13}), un heteroarilo (C_{2-13}), un heteroarilo (C_{2-6}), un heteroarilo (C_{3-9}) o un heteroarilo (C_{5-9}). Alternativamente, "heteroarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heteroarilo (C_3), un heteroarilo (C_4), un heteroarilo (C_5), un heteroarilo (C_6), un heteroarilo (C_7), un heteroarilo (C_8) o un heteroarilo (C_9).

"Heterobicicloarilo" significa bicicloarilo, como se defiene en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos dentro del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloarilo (C_{4-12}) como se usa en esta solicitud incluye, pero no se limita a, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-il, tetrahidroisoquinolinil, y similares. En descripción detalladaes particulares, "heterobicicloarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_{1-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-14}), un heterobicicloarilo (C_{4-9}) o un heterobicicloarilo (C_{5-9}). Alternativamente, "heterobicicloarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterobicicloarilo (C_5),

heterobicicloarilo (C_6), heterobicicloarilo (C_7), heterobicicloarilo (C_8) o un heterobicicloarilo (C_9).

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se defiene en esta Solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos que forman el anillo es un heteroátomo seleccionado, independientemente de N, O, o S. Los 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. En descripción detalladaes particulares, "heterocicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_{1-13}), un heterocicloalquilo (C_{1-9}), un heterocicloalquilo (C_{1-6}), un heterocicloalquilo (C_{5-9}) o un heterocicloalquilo (C_{2-6}). Alternativamente, "heterocicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un heterocicloalquilo (C_2), un heterocicloalquilo (C_3), un heterocicloalquilo (C_4), un heterocicloalquilo (C_5), un heterocicloalquilo (C_6), heterocicloalquilo (C_7), heterocicloalquilo (C_8) o un heterocicloalquilo (C_9).

"Hidroxi" significa el radical -OH.

"IC_{50}" significa la concentración molar de un inhibidor que produce 50% de inhibición de la enzima objetivo.

"Imino" significa el -CR(=NR') radical y/o -C(=NR')-, en donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o un substituyente adicional.

"Derivados de iminocetona" significa un derivado que comprende la porción -C(NR)-, en donde R es un hidrógeno o un substituyente adicional.

"Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero diferentes en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la configuración de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la configuración de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros." Los estereoisómeros que no son imágenes de espejo uno del otro se denominan "diaestereómeros" y estereoisómeros que son imágenes de espejo no superpuestas se denominan "enantiómeros" o algunas veces "isómeros ópticos." Un átomo de carbono enlazado a cuatro substituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral." Un compuesto con un centro quiral tiene fos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantioméricas se denomina una "una mezcla racémica." Un compuesto que tuene 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 como ya sea un diaestereómero individual o como una mezcla de

diaestereómeros, llamada una "mezcla diaestereomérica." Cuando un centro quiral está presente un estereoisómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de tal centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la configuración en el espacio de los substituyentes enlazados al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y describen por las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog. Los pactos para nomenclatura esteroquímica, métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, ver "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992).

"Ligador que proporciona separación de átomo X" y "porción que proporciona separación de átomo X" entre otras dos porciones significa que la cadena de átomos liga directamente las otras dos porciones es átomos X en longitud. Cuando X se da como un rango (por ejemplo, X_1-X_2), entonces la cadena de átomos es al menos X_1 y no más de átomos X_2 en longitud. Se entiende que la cadena de átomos se puede formar a partir de una combinación de átomos que incluyen, por ejemplo, átomos de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Además, cada átomo puede opcionalmente enlazarse a uno o más substituyentes, como valencias permitidas.

Además, la cadena de átomos puede formar parte de un anillo. En consecuencia, en una descripción detallada, una porción que proporciona separación de átomo X entre otras dos porciones (R y R') se puede representar por $R-(L)_X-R'$ donde cada L está seleccionado independientemente del grupo que consiste de CR''R''', NR'''', O, S, CO, CS, C=NR''''', SO, SO_2, y similares, donde cualquiera de dos o más de R'', R''', R'''' y R''''' se pueden tomar juntos para formar un anillo substituido o no substituido.

"Nitro" significa el radical $-NO_2$.

"Oxaalquilo" significa un alquilo, como se definió anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con átomos de oxígeno (-O- u -OR, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional). Por ejemplo, un oxaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de oxígeno.

"Oxoalquilo" significa un alquilo, como se definió anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con grupos carbonilo (-C(=O)- o -C(=O)-R, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o haluro ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo (C_{1-10})

se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono y uno o más grupos carbonilo.

"Oxi" significa el radical -O- u -OR, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. En consecuencia, se nota que el radical oxi puede estár substituido además con una variedad de substituyentes para formar diferentes grupos oxi que incluyen hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o carboniloxi.

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

"Sales farmacéuticamente aceptable" significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de ádición ácida formada con ácidos inorgánicos tales como ácido clorohídrico, ácido bromohídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido

málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 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-toluensulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tertiari butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, hidroxinaftoico, ácido salicíclico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición base que se pueden formar 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 aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

"Anillo policíclico" incluye anillos bicíclicos y multicíclicos. Los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico pueden ser anillos fusionados, espiro o con puentes.

"Profármaco" significa un compuesto que es convertible metabólicamente *in vivo* en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. El profármaco por sí mismo puede o no tener también actividad de inhibidor de cinasa. Por ejemplo, un inhibidor que comprende un grupo hidroxi se puede administrar como un éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* al compuesto hidroxi. Ésteres adecuados que se pueden convertir *in vivo* en compuestos hidroxi 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-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos, y similares. Similarmente, un inhibitor que comprende un grupo amina se puede administrar como una amida que se convierte por hidrólisis *in vivo* al compuesto amina.

"Derivados protegidos" significan derivados de inhibidores en los cuales un sitio o sitios reactivos se bloquean con grupos protectores. Los derivados protegidos

son útiles en la preparación de inhibidores o por si mismos pueden ser activos como inhibidores. Una lista global de grupos protectores adecuados se puede encontrar en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Anillo" y "ensable de anillo" significa un sistema carbocíclico o heterocíclico e incluye sistemas aromáticos y no aromáticos. El sistema puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico. Además, para sistemas bicíclico y policíclico, los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico puede ser anillo fusionado, espiro o con puentes.

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

"Substituyente convertible a hidrógeno *in vivo*" significa cualquier grupo que es convertible a un átomo de hidrógeno por medios enzimológicos o químicos que incluyen, pero no se limitan a, hidrólisis e hidrogenólisis. Los ejemplos incluyen grupos hidrolizables, tales como grupos de acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, residuos de aminoácido, residuos de péptido, o-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidro-piranilo, difenilfosfinilo, y

similares. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, y similares. Los ejemplos de grupos que tienen un grupo oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo [$(CH_3)_3C$-OCO-], benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β-(p-toluensulfonil)etoxicarbonilo, y similares. Los ejemplos de residuos de aminoácido adecuados incluyen residuos de aminoácido *per se* y residuos de aminoácido que están protegidos con un grupo protector. Los residuos de aminoácido adecuados incluyen, pero no se limitan a, residuos de Gly (glicina), Ala (alanina; $CH_3CH(NH_2)CO$-), Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteina), Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina; $(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)CO$-), Lys (lisina), Met (metionina), Phe (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr (treonina), Trp (triptofan), Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y β-Ala. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en síntesis de péptido, que incluyen grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupo arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo), grupos

t-butoxicarbonilo [$(CH_3)_3C$-OCO-], y similares. Los residuos de péptido adecuados incluyen residuos de pétido que comprenden dos hasta cinco, y opcionalmente dos hasta tres, de los residuos de aminoácido antes mencionados. Los ejemplos de tales residuos de péptido incluyen, pero no se limitan a, residuos de tales péptidos como Ala-Ala [$CH_3CH(NH_2)CO$-NHCH(CH_3)CO-], Gly-Phe, Nva-Nva, Ala-Phe, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Ala-Met, Met-Met, Leu-Met y Ala-Leu. Los residuos de estos aminoácidos o péptidos se pueden presentar en configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de los mismos. Además, el residuo aminoácido o péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de residuos de aminoácido adecuados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los residuos de péptido que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de péptido que tienen uno o más residuos de aminoácido constituyente que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácido adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en síntesis de péptido, que incluyen grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo), grupos t-butoxicarbonilo

[$(CH_3)_3C$-OCO-], y similares. Otros ejemplos de substituyentes "convertibles a hidrógeno *in vivo*" incluyen grupos hidrogenolizables reductivamente eliminables. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables reductivamente eliminables adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos arilsulfonilo (tales como o-toluensulfonilo); grupos metilo substituidos con fenilo o benciloxi (tales como bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos arilmetoxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y o-metoxi-benciloxicarbonilo); y grupos halogenoetoxicarbonilo (tales como β,β,β-tricloroetoxicarbonilo y β-yodoetoxicarbonilo).

"Substituido o no substituido" significa que una porción dada puede consistir de solamente substituyentes de hidrógeno a través de valencias disponibles (no substituido) o puede además comprender uno o más substituyentes sin hidrógeno a través de valencias disponibles (substituido) que no se especifican de otra manera por el nombre de la porción dada. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de una porción de etileno que está substituida por $-CH_3$. En general, un substituyente sin hidrógeno puede ser cualquier substituyente que puede enlazarse a un átomo de la porción dada que se especifica para substituirse. Los ejemplos de substituyentes incluyen, pero no se limitan a, grupo aldehído,

alicíclico, alifático, alquilo (C_{1-10}), alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromático, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo, carbonilo, porciones de cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo, y oxoalquilo, cada uno de los cuales puede opcionalmente también estár substituido o no substituido. En una descripción detallada particular, los ejemplos de substituyentes incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero ariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo

(C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}). Además, el substituyente es en sí mismo opcionalmente substituido por un substituyente adicional. En una descripción detallada particular, ejemplos del substituyente adicional incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero ariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo alquilo (C_{1-10}), hidroxi alquilo (C_{1-10}), carbonilo alquilo (C_{1-10}), tiocarbonilo alquilo (C_{1-10}), sulfonilo alquilo (C_{1-10}), sulfinilo alquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}).

"Sulfinilo" significa el radical -SO- y/o -SO-R, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. Cabe señalar que el radical sulfinilo puede estár substituido además con una variedad de substituyentes para formar

diferentes grupos de sulfinilo que incluyen ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinilo, y sulfóxidos.

"Sulfonilo" significa el radical $-SO_2-$ y/o $-SO_2-R$, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. Cabe señalar que el radical sulfonilo puede estár substituido además con una variedad de substituyentes para formar diferentes grupos de sulfonilo que incluyen ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato, y sulfonas.

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

"Tio" denota el reemplazo de un oxígeno por un azufre e incluye, pero no se limita a, -SR, -S- y =S que contienen grupos.

"Tioalquilo" significa un alquilo, como se definió anteriormente, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo se reemplazan con átomos de azufre (-S- o -S-R, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional). Por ejemplo, un tioalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende entre 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de azufre.

"Tiocarbonilo" significa el radical -C(=S)- y/o -C(=S)-R, en donde R es hidrógeno o un substituyente adicional. Cabe señalar que el radical de tiocarbonilo puede estár substituido además con una variedad de substituyentes para formar diferentes grupos de tiocarbonilo que incluyen tioácidos, tioamidas, tioésteres, y tiocetonas.

"Tratar" o "tratamiento" significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

(1) prevenir la enfermedad a partir de que se presenta en un animal el cual puede estár predispuesto a la enfermedad pero todavía no experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad en un animal que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedadd (esto es, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o

(3) aminora la enfermedad en un animal que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedadd (esto es, revertir la patología y/o sintomatología).

Cabe señalar que con respecto a todas las definiciones proporcionadas en la presente tales definiciones deberán interpretarse como de conclusión

abierta en el sentido de que los substituyentes adicionales más allá de los especificados se pueden incluir. Por lo tanto, un alquilo C_1 indica que hay un átomo de carbono pero no indica que son los substituyentes en el átomo de carbono. Por lo tanto, un alquilo (C_1) comprende metilo (esto es, $-CH_3$) así como -CRR''R donde R, R' y R'' pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o un substituyente adicional donde el átomo enlazado al carbono es un heteroátomo o ciano. Por lo tanto, CF_3, CH_2OH y CH_2CN, por ejemplo, son todos alquilos (C_1). Similarmente, los términos tales como alquilamino y similares comprenden dialquilamino y similares.

"Cristalino", como el término se usa en la presente, se refiere a un material que contiene un compuesto específico, el cual se puede hidratar y/o solvatar, y tiene suficiente contenido cristalino para exhibir un patrón de difracción perceptible por XRPD u otras técnicas de difracción. Frecuentemente, un material cristalino que se obtiene por cristalización directa de un compuesto disuelto en una solución o interconversión de cristales obtenidos bajo diferentes condiciones de cristalización, tendrá cristales que contienen el solvente usado en la cristalización, llamados un solvato cristalino. También, el sistema de solvente específico y

descripción detallada física en la cual la cristalización se realiza, colectivamente llamados condiciones de cristalización, puede resultar en el material cristalino que tienen propiedades físicas y químicas que son únicas a las condiciones de cristalización, generalmente debido a la orientación de las porciones químicas del compuesto con respecto uno del otro dentro del cristal y/o el predominio de una forma polimórfica específica del compuesto en el material cristalino.

Dependiendo de las formas polimórficas del compuesto que está presente en una composición, diversas cantidades del compuesto en un estado sólido amorfo pueden también presentarse, ya sea como un producto secundario de la cristalización inicial, y/o un producto de la degradación de los cristales que comprenden el material cristalino. Así, cristalino, como el término se usa en la presente, contempla que la composición puede incluir contenido amorfo; la presencia del material cristalino entre el material amorfo está detectable entre otros métodos por la composición que tiene un patrón de difracción perceptible.

El contenido amorfo de un material cristalino se puede incrementar al moler o pulverizar el material, que se pone en evidencia por la ampliación de la difracción y otras líneas espectrales relativas al material cristalino

antes de moler. Suficiente molienda y/o pulverización puede ampliar las líneas relativas al material cristalino antes de moler en el grado en que el XRPD u otro espectro específico de cristal pueden convertirse en no perceptibles, haciendo el material substancialmente amorfo o casi amorfo.

La molienda continuada se esperaría que incremente el contenido amorfo y además ampliar el patrón XRPD con el límite del patrón XRPD que es así tan ampliado que ya no se puede discernir por encima del ruido. Cuando el patrón XRPD se amplía al límite de que es imperceptible, el material se puede considerar que ya no es un material cristalino, y en lugar ser totalmente amorfo. Para material que tiene contenido amorfo incrementado y material completamente amorfo, no deberá observarse picos que indicarían que la molienda produce otra forma.

"Amorfo", como el término se usa en la presente, se refiere a una composición que comprende un compuesto que contiene muy poco contenido cristalino del compuesto para proporcionar un patrón perceptible por XRPD u otras técnicas de difracción. Los materiales vidriosos son un tipo de material amorfo. Los materiales amorfos no tienen una rejilla de cristal real, y son en consecuencia vidriosos antes que sólidos reales, técnicamente muy parecidos a líquidos no cristalinos viscosos. En lugar de

ser sólidos reales, el vidrio se puede mejor describir como material amorfo casi sólido. Así, un material amorfo se refiere a un material casi sólido, vidrioso.

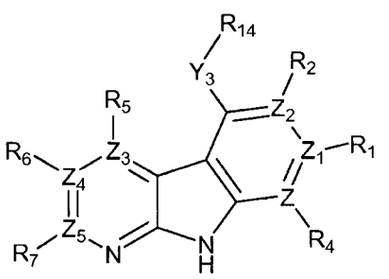
"Amplio" o "ampliado", como el término se usa en la presente para describir líneas espectrales, incluyendo XRPD, RMN y espectroscopia IR, y líneas espectroscópicas Raman, es un término relativo que se refiere al ancho de línea de un espectro de línea base. El espectro de línea base es frecuentemente el de una forma cristalina no manipulada de un compuesto específico como se obtiene directamente de un conjunto dado de condiciones físicas o químicas, que incluyen composición y propiedades del solvente tales como temperatura y presión. Por ejemplo, ampliado se puede usar para describir las líneas espectrales de un espectro XRPD de material pulverizado o molido que comprende un compuesto cristalino con relación al material antes de moler. En materiales donde las moléculas, iones o átomos constituyentes, como solvatados o hidratados, no se desploman rápidamente, la ampliación de la línea es indicativo de aleatoriedad incrementada en la orientación de las porciones químicas del compuesto, así siendo indicativo de un aumento de contenido amorfo. Cuando las comparaciones se hacen entre materials cristalinos obtenidos por medio de diferentes condiciones de cristalización, las líneas espectrales más amplias indican que

el material que produce las líneas espectrales relativamente más amplias tiene un nivel más alto de material amorfo.

"Alrededor de" como el término se usa en la presente, se refiere a una estimación de que el valor actual cae dentro de ±5% del valor citado.

INHIBIDORES DE CINASA

En una descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, 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 está ausente cuando Z_1 es N;

R_2 es $-Y_2-R_{13}$, o R_2 está ausente 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 están cada uno independientemente ausente o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12}, R_{13} o R_{14} y el anillo al cual Y_1, Y_2 o Y_3 se enlazan, en donde los átomos del ligador que proporcionan

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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-5}), alquilo (C_{1-5}), haloalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo(C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y heterocicloalquilo (C_{3-6}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no

sustituido, con la condición que cada uno de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

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

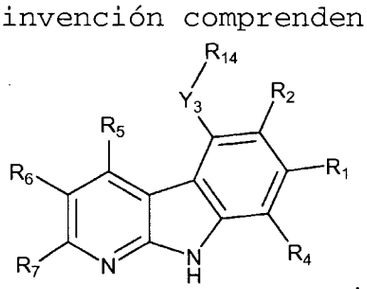
R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}),

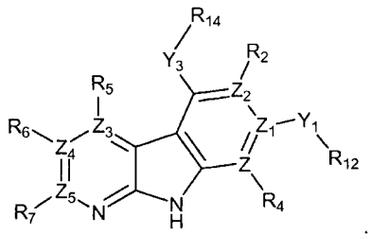
sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación de la descripción detallada anterior, $-Y_3-R_{14}$ no es H cuando Z, Z_1, Z_2, Z_3 y Z_5 son todos C; R_5 es un grupo amino substituido; y R_2 es metoxi o R_7 es metilo o amino. En otra variación de la descripción detallada y variación anterior, R_{14} no es 3-clorofenilo cuando R_1, R_5, R_6 y R_7 son cada uno H; Z y Z_2 son cada uno N; R_2 y R_4 están ausentes; Z_1, Z_3, Z_4 y Z_5 son todos C; e Y_3 es NH.

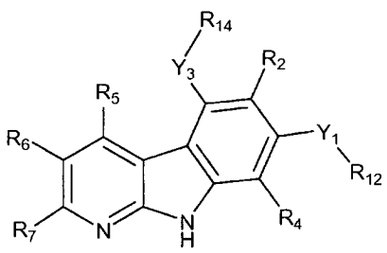
En otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



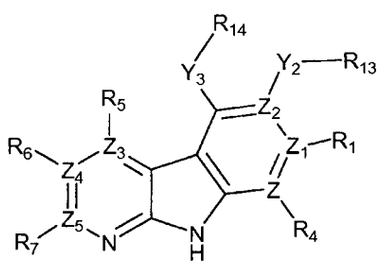
En todavía otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



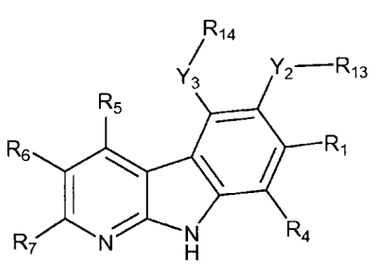
En aún otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



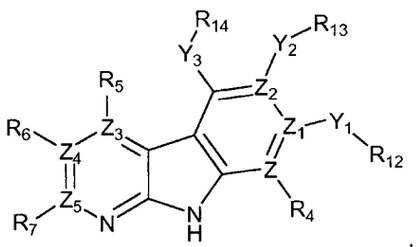
En una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



En todavía una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:

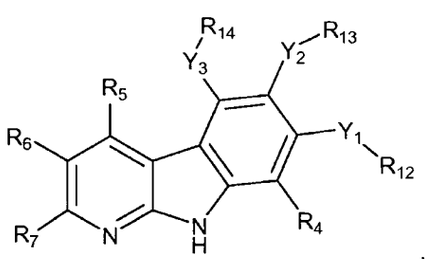


En aún una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:

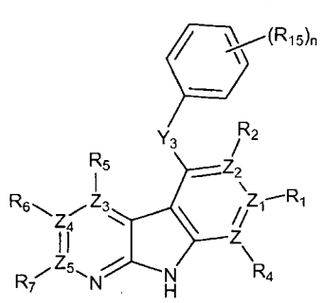


En una variación de la descripción detallada anterior, $-Y_1-R_{12}$ está ausente cuando Z_1 es N y $-Y_2-R_{13}$ está ausente cuando Z_2 es N.

En otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



En todavía otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



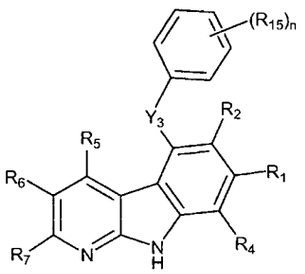
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{15} se toman juntos para formar un anillo.

En una variación de la descripción detallada 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 y Z_2 son cada uno N; R_2 y R_4 están ausentes; Z_1, Z_3, Z_4 y Z_5 son todos C; e Y_3 es NH.

En aún otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:

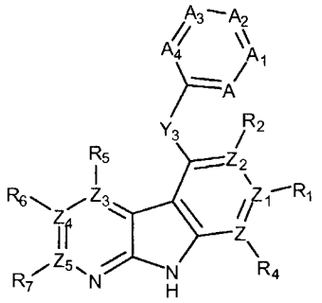


o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo, ($_{C1-3}$) cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), ariloalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C1-5), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{15} se toman juntos para formar un anillo.

En una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

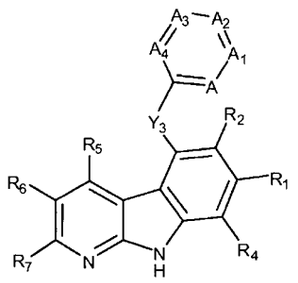
A, A_1, A_2, A_3 y A_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR_{25} y N; y

R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilO (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilO (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilO (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilO (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilO (C_{9-12}) y heterobicicloarilo

(C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo.

En una variación de la descripción detallada anterior, 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 Z_2 son cada uno N; R_2 y R_4 están ausentes; Z_1, Z_3, Z_4 y Z_5 son todos C; e Y_3 es NH.

En todavía una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



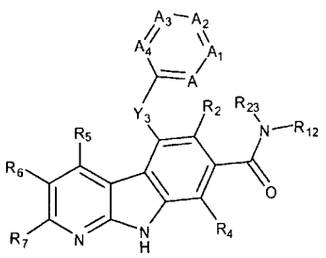
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}),

sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo.

En aún una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

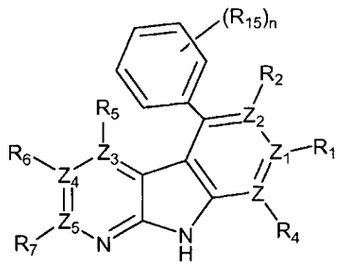
A, A_1, A_2, A_3 y A_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR_{25} y N;

R_{23} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo

(C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), 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 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo.

En otra descripción detallada, inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:

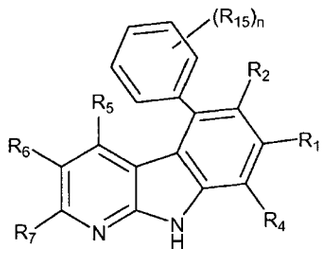


o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo, haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{15} se toman juntos para formar un anillo.

En todavía otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



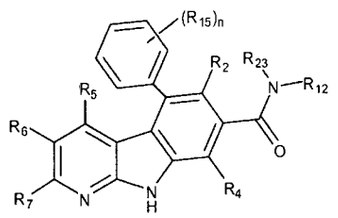
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo

(C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{15} se toman juntos para formar un anillo.

En aún otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

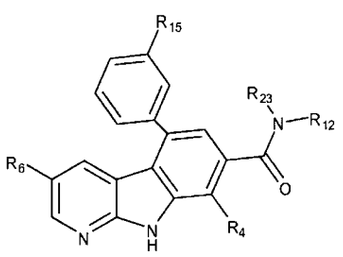
n se selecciona del grupo que consiste de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

R_{15} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo

(C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{15} se toman juntos para formar un anillo; y

R_{23} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R_{23} y R_{12} se toman juntos para formar un anillo.

En una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



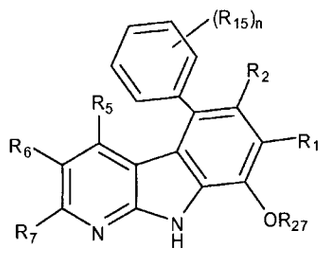
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

R_{15} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}),

sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{23} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R_{23} y R_{12} se toman juntos para formar un anillo.

En todavía una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



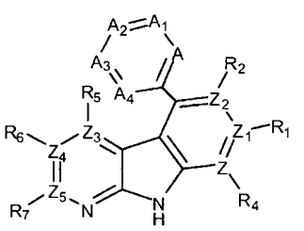
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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

R_{15} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{15} se toman juntos para formar un anillo; y

R_{27} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En aún una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:

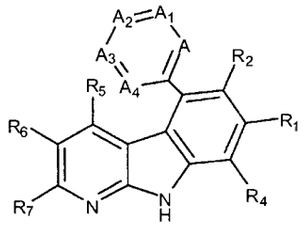


o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo ($_{C1-5}$), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo.

En otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:

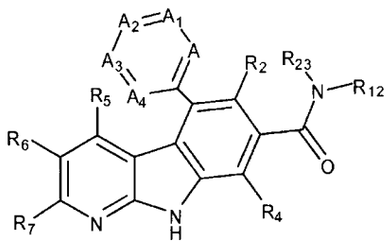


o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo.

En todavía otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

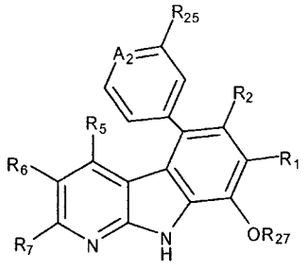
A, A_1, A_2, A_3 y A_4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de CR_{25} y N;

R_{23} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), 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 hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),

haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo.

En aún otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

A_2 se selecciona del grupo que consiste de CR_{25} y N;

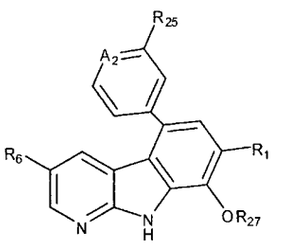
R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),

haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo; y

R_{27} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo(C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),

arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

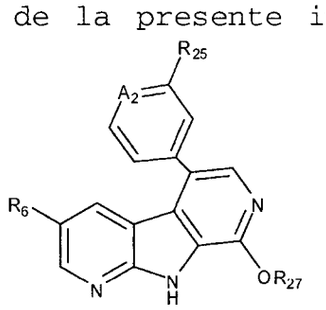
A_2 se selecciona del grupo que consiste de CR_{25} y N;

R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),

arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo; y

R_{27} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En todavía una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

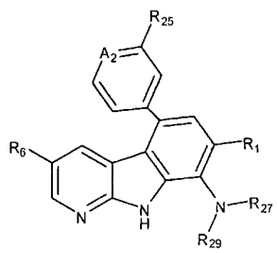
A_2 se selecciona del grupo que consiste de CR_{25} y N;

R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo; y

R_{27} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo

(C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En aún una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

A_2 se selecciona del grupo que consiste de CR_{25} y N;

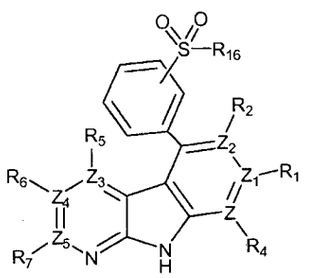
R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}),

sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo; y

R_{27} y R_{29} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-}

$_{12}$)alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{27} y R_{29} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

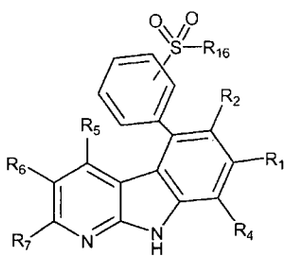
En otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

R_{16} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

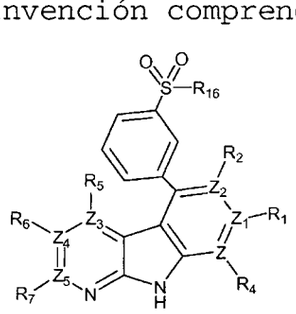
En todavía otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

R_{16} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

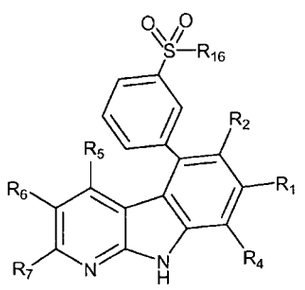
En aún otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

R_{16} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:

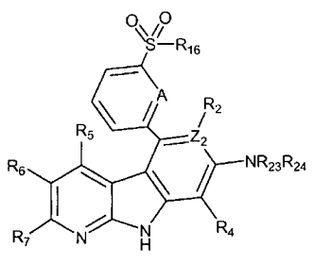


o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

R_{16} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}),

tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En todavía una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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

R_{16} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo

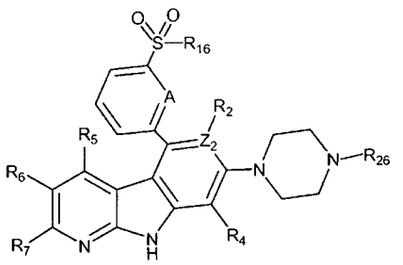
(C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R_{23} y R_{24} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),

arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En aún una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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

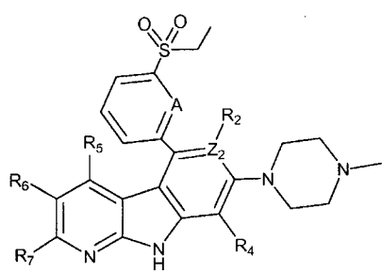
R_{16} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}),

sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{26} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:

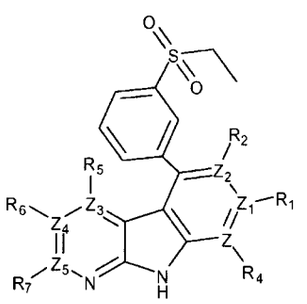


o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

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

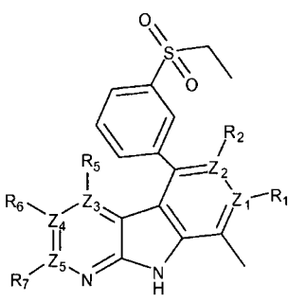
R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En todavía otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



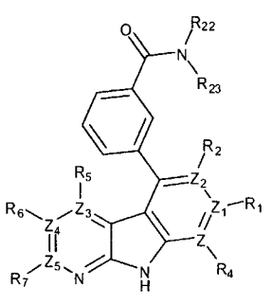
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

En aún otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

En una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



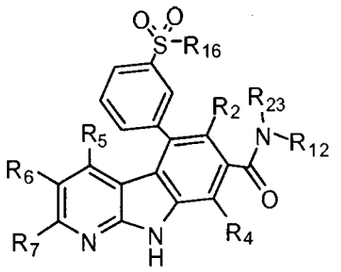
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

R_{22} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxi, alcoxi, ariloxi,

heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{23} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R_{23} y R_{22} se toman juntos para formar un anillo.

En aún una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

R_2, es $-Y_2-R_{13}$,

Y_2 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{13} y el anillo al cual Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-5}), alquilo (C_{1-5}), haloalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y heterocicloalquilo (C_{3-6}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo,

amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

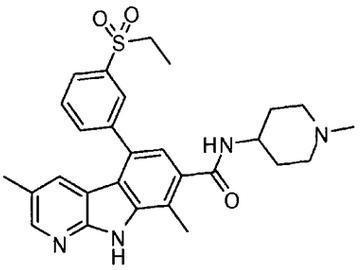
R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-

$_{5}$), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{16} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

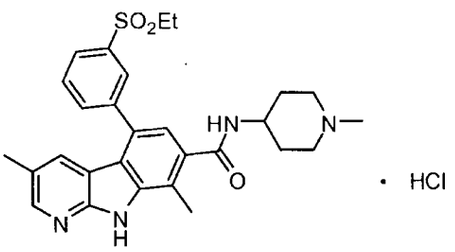
R_{23} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), 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 todavía otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

En una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



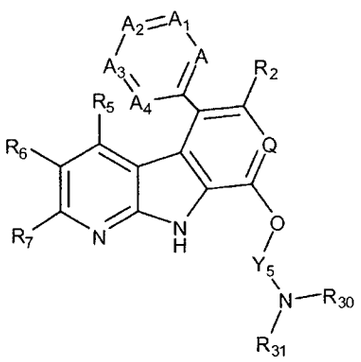
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde al menos una porción del compuesto se presenta como forma amorfa, caracterizado por propiedades físicas que comprenden una o más de las siguientes:

(a) se pueden formar al liofilizar una solución del Compuesto 88 en ACN y agua;

(b) tiene un espectro XRPD caracterizado por un halo difuso con picos sin discernir; y/o

(c) muestran 7.6 % en peso de Cl^- presente usando cromatografía de iones.

En aún otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

Q se selecciona del grupo que consiste de CR_1 y N;

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_1 es $-Y_1-R_{12}$;

R_2 es $-Y_2-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlazan, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación

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

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y el N al cual Y_5 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C4-12)bicicloarilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

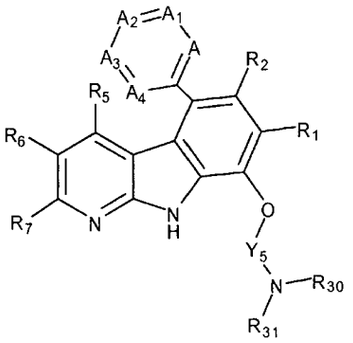
R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo

(C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

R_{30} y R_{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{30} y R_{31} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, o R_{30} e Y_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, 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_1 es $-Y_1-R_{12}$;

R_2 es $-Y_2-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y el N al cual Y_5 se enlaza, en donde los átomos del ligador

que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}),

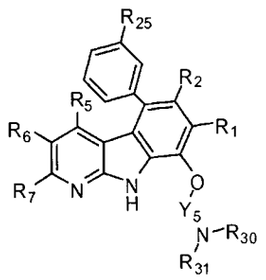
carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de

dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

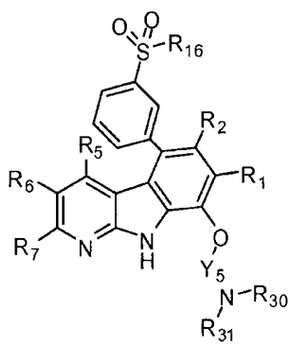
R_{30} y R_{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{30} y R_{31} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, o R_{30} e Y_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En todavía una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

En aún una descripción detallada adicional, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:

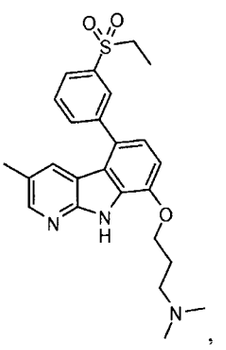


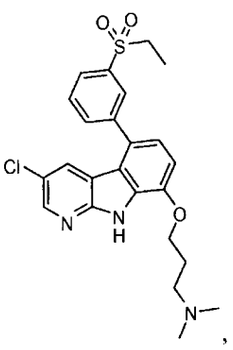
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos, en donde

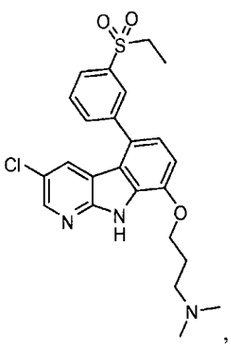
R_{16} se selecciona del grupo que consiste de amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}),

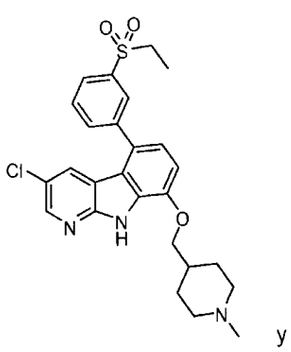
arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido.

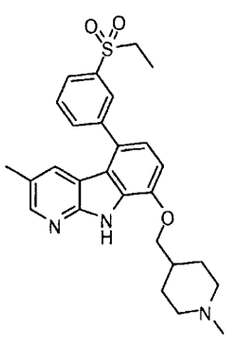
En otra descripción detallada, los inhibidores de cinasa de la presente invención comprenden la fórmula:


,


,


,

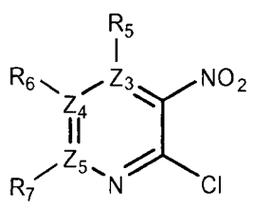

y


,

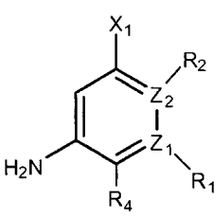
o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

En otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a procesos para preparar compuestos de la presente invención. En una descripción detallada, los procesos comprenden:

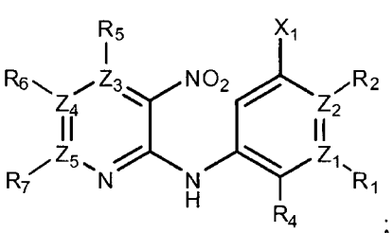
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

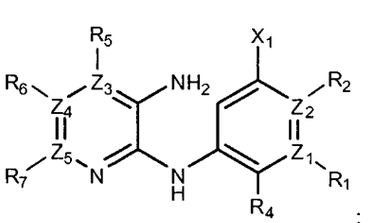


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula



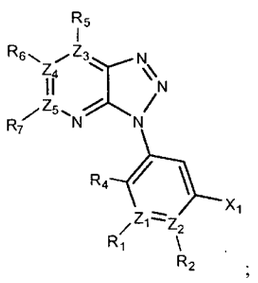
;

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



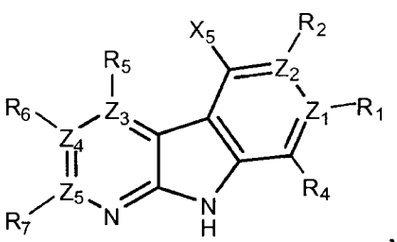
;

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



;

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



,

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;

R_1 es $-Y_1-R_{12}$, o R_1 está ausente cuando Z_1 es N;

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

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-5}), alquilo (C_{1-5}), haloalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y heterocicloalquilo (C_{3-6}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno

sustituido o no sustituido, con la condición que cada uno de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo, cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_7 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

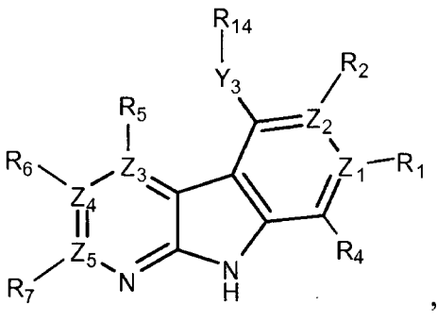
R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo; y

X_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi

(C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación de la descripción detallada anterior, los procesos además comprenden:

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



,

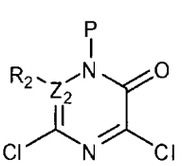
en donde

Y_3 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{14} y el anillo al cual Y_3 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre; y

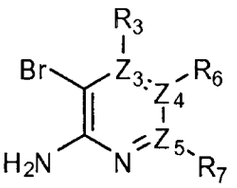
R_{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En otra descripción detallada, el proceso comprende:

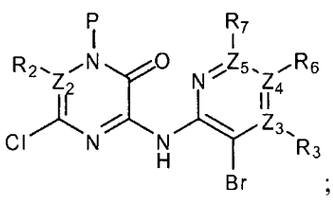
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

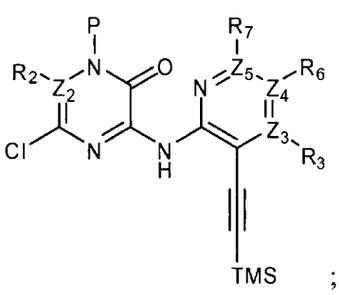


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula



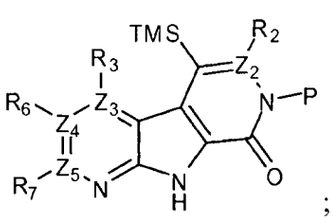
;

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



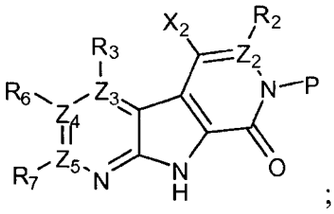
;

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



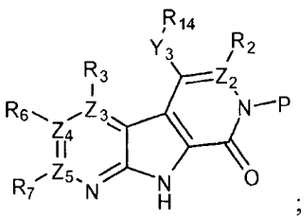
;

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



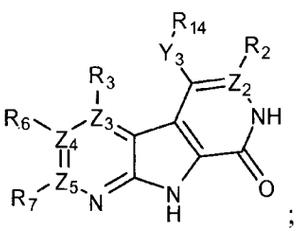
;

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



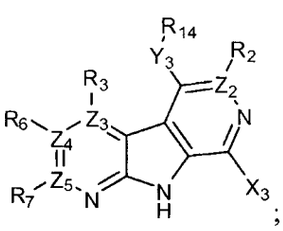
;

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



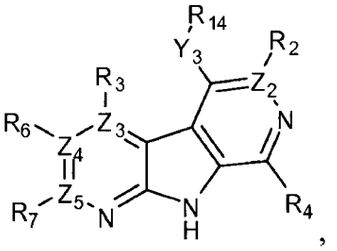
;

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



; y

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



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 está ausente cuando Z_2 es N;

Y_2 e Y_3 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{13} o R_{14} y el anillo al cual Y_2 o Y_3 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-5}), alquilo (C_{1-5}), haloalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y heterocicloalquilo (C_{3-6}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio,

oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que cada uno de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo

(C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

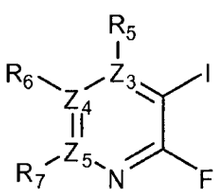
P es un grupo protector; y

X_2 y X_3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo

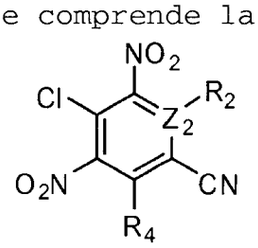
(C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En todavía otra descripción detallada, el proceso comprende:

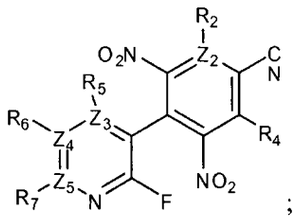
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

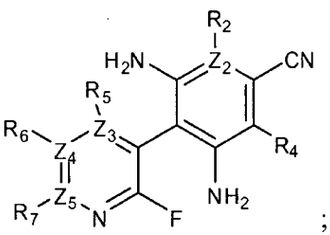


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula



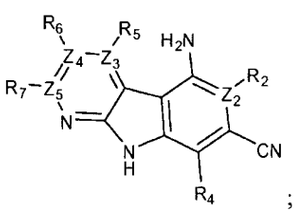
;

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



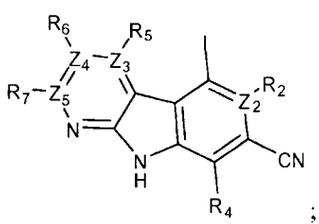
;

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



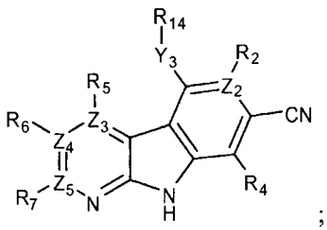
;

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



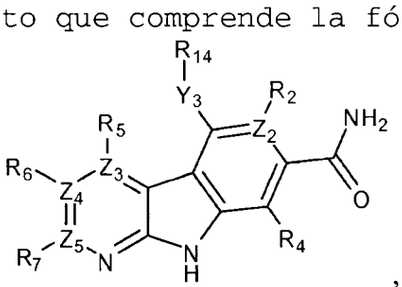
;

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



; y

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



,

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 está ausente cuando Z_2 es N;

Y_2 e Y_3 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{13} o R_{14} y el anillo al cual Y_2 o Y_3 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-5}), alquilo (C_{1-5}), haloalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y

heterocicloalquilo (C_{3-6}) cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que cada uno de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

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

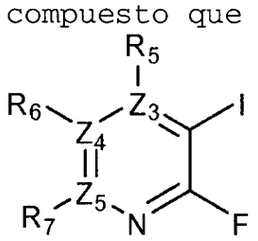
R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo

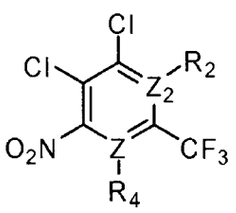
(C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En aún otra descripción detallada, el proceso comprende:

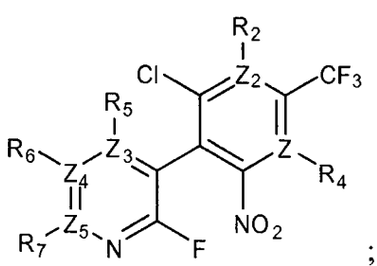
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

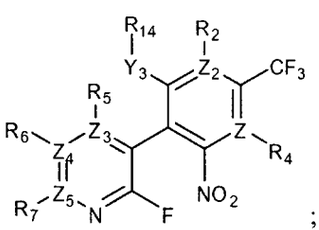


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula



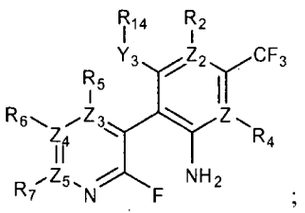
;

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



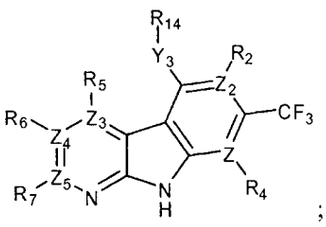
;

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



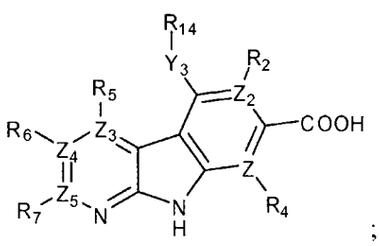
;

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



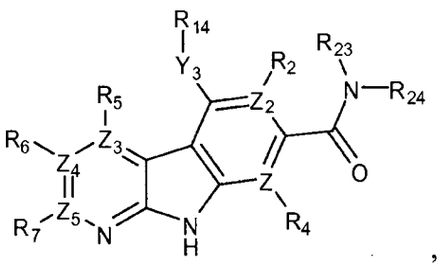
;

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



; y

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula $HNR_{23}R_{24}$ bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula



,

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 está ausente cuando Z_2 es N;

Y_2 e Y_3 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{13} o R_{14} y el anillo al cual Y_2 o Y_3 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-5}), alquilo (C_{1-5}), haloalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y heterocicloalquilo (C_{3-6}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que cada uno de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

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

R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),

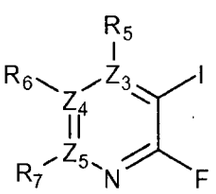
haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

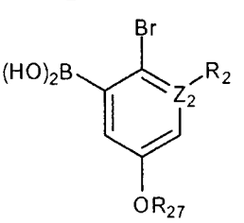
R_{23} y R_{24} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R_{23} y R_{24} se toman juntos para formar un anillo.

En otra descripción detallada, el proceso comprende:

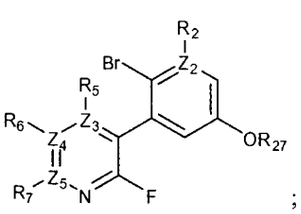
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

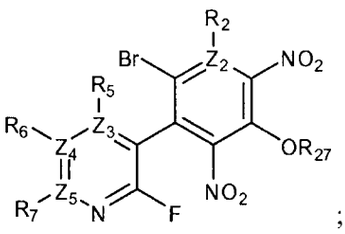


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula



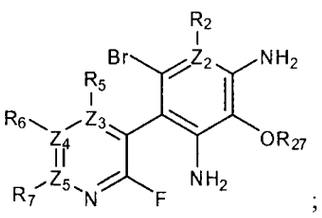
;

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



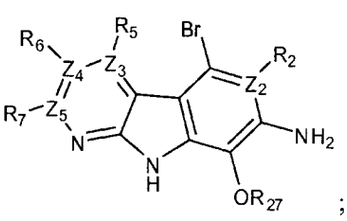
;

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



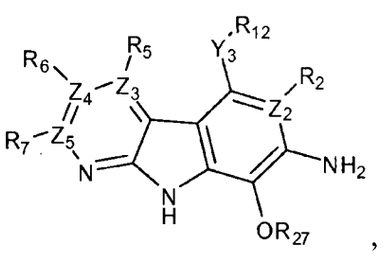
;

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



; y

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



,

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 está ausente cuando Z_2 es N;

Y_2 e Y_3 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{13} o R_{14} y el anillo al cual Y_2 o Y_3 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que cada uno

de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

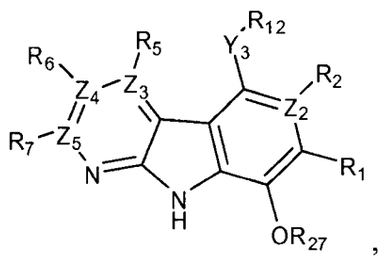
R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_7 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{27} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),

haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación de la descripción detallada anterior, los procesos comprenden además tratar el quinto producto de reacción bajo condiciones que forman un compuesto que comprende la fórmula



,

en donde

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

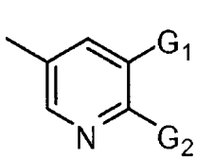
Y_1 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} y el anillo al cual Y_1 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan

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

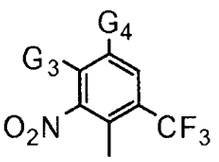
R_{12} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En todavía otra descripción detallada, el proceso comprende:

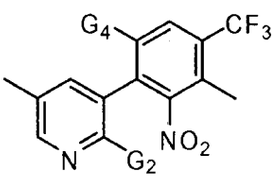
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

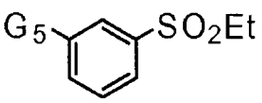


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula

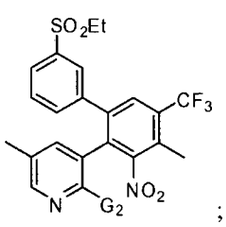


;

hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

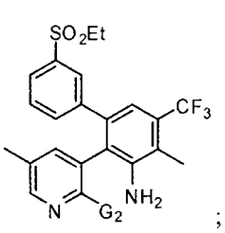


bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que comprende la fórmula



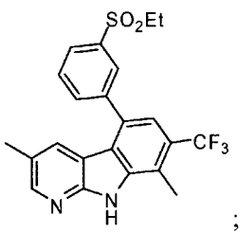
;

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



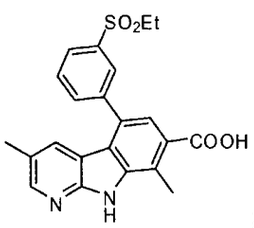
;

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



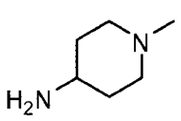
;

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

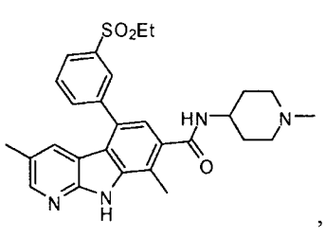


; y

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula



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



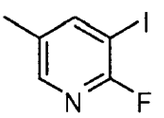
,

en donde

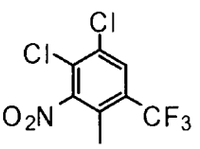
G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son cada uno independientemente un grupo de partida.

En aún otra descripción detallada, el proceso comprende:

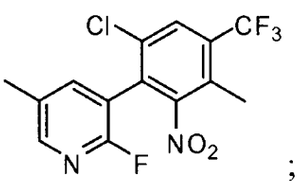
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

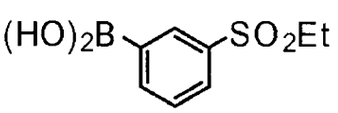


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula

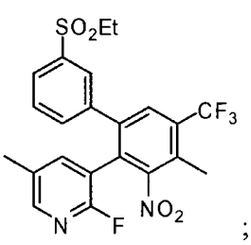


;

hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

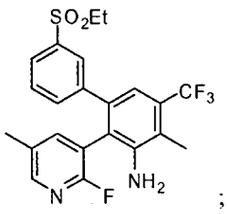


bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que comprende la fórmula



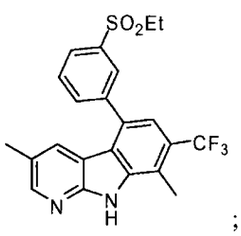
;

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



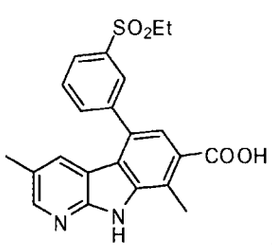
;

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



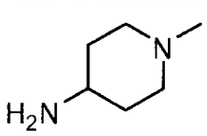
;

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

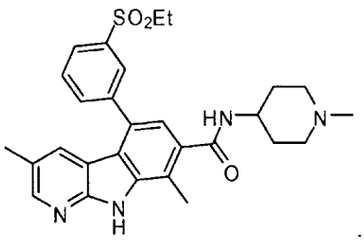


; y

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

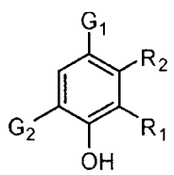


bajo condiciones que forman un sexto producto de reacción que comprende la fórmula

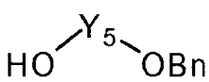


En una descripción detallada adicional, el proceso comprende:

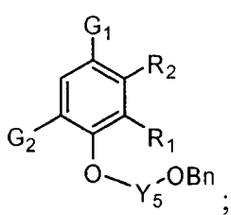
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

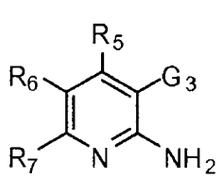


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula

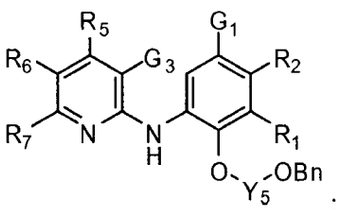


;

hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

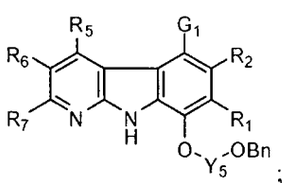


bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que comprende la fórmula



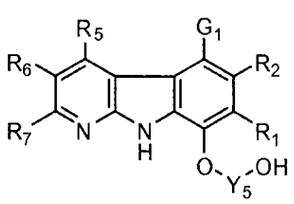
;

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



;

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

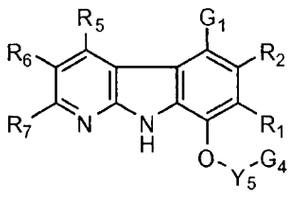


;

hacer reaccionar el cuarto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

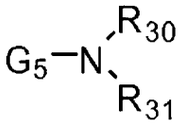
$$X_4-G_4$$

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

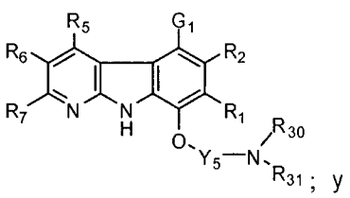


;

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

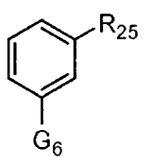


bajo condiciones que forman un sexto producto de reacción que comprende la fórmula

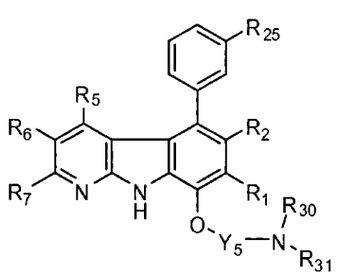


; y

hacer reaccionar el sexto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula



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



,

en donde

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y el N al cual Y_5 se enlaza, en donde en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

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

R_2 es $-Y-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-}

$_{12}$), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}),cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi,

heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o cualquiera de dos R_{25} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

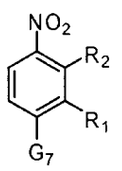
R_{30} y R_{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}),

heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{30} y R_{31} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, o R_{30} e Y_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

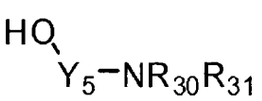
X_4, G_1, G_2, G_3, G_4, G_5 y G_6 son cada uno un grupo de partida.

En todavía una descripción detallada adicional, el proceso comprende:

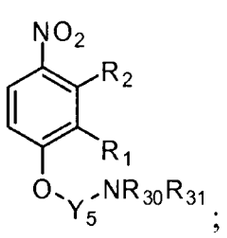
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula



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

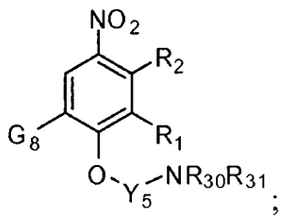


;

hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

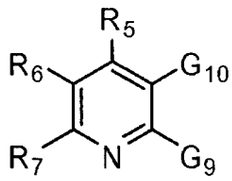
$$X_5-G_8$$

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

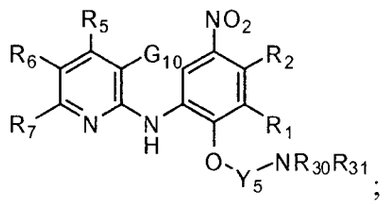


;

hacer reaccionar el segundo producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

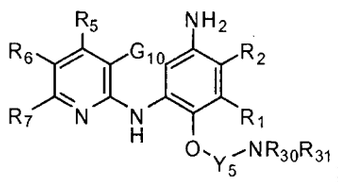


bajo condiciones que forman un tercer producto de reacción que comprende la fórmula



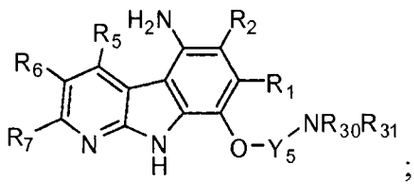
;

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



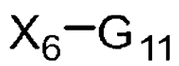
;

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

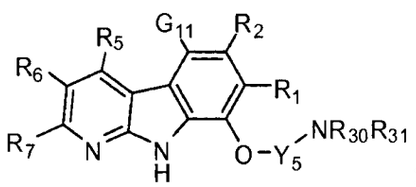


;

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

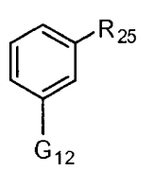


bajo condiciones que forman un sexto producto de reacción que comprende la fórmula

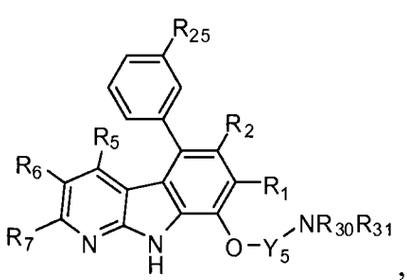


; y

hacer reaccionar el sexto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula



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



,

en donde

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y el N al cual Y_5 se enlaza, en donde los átomos del ligador proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

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

R_2 es $-Y_2-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo

(C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{25} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi,

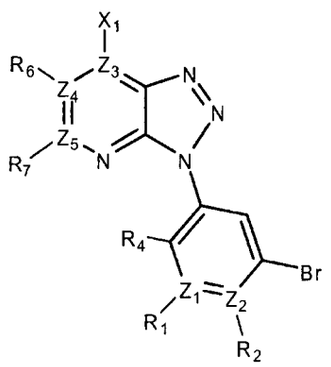
heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{30} y R_{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}),

bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{30} y R_{31} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, o R_{30} e Y_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

X_5, X_6, G_7, G_8, G_9, G_{10}, G_{11} y G_{12} son cada uno independientemente un grupo de partida.

En todaía otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a compuestos útiles en la preparacipón de compuestos de la presente invención. En una descripción detallada, tales compuestos comprenden una fórmula



en donde

X_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo

(C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

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 está ausente cuando Z_1 es N;

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

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-5}), alquilo (C_{1-5}),

haloalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y heterocicloalquilo (C_{3-6}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

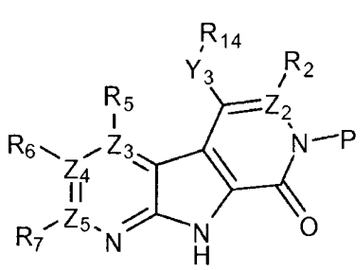
R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno

sustituido o no sustituido, con la condición que R_7 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N; y

R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo.

En otra descripción detallada, tales compuestos comprenden la fórmula



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 está ausente cuando Z_2 es N;

Y_2 e Y_3 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{13} o R_{14} y el anillo al cual Y_2 o Y_3 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que cada uno

de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

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

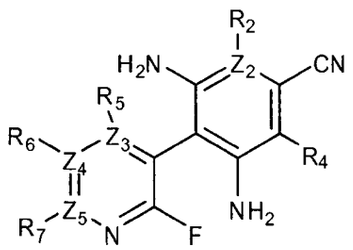
R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}),

tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

P es un grupo protector.

En todavía otra descripción detallada, tales compuestos comprenden la fórmula



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 está ausente cuando Z_2 es N;

Y_2 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{13} y el anillo al cual Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

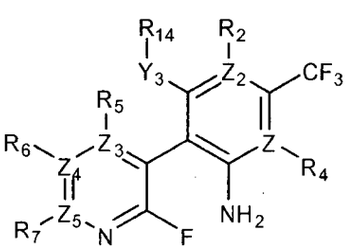
R_4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-5}), alquilo (C_{1-5}), haloalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y heterocicloalquilo (C_{3-6}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que cada uno de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

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

R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En aún otra descripción detallada, tales compuestos comprenden la fórmula



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 está ausente cuando Z_2 es N;

Y_2 e Y_3 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{13} o R_{14} y el anillo al cual Y_2 o Y_3 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-5}), alquilo (C_{1-5}), haloalquilo (C_{1-5}), carbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-5}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}) y heterocicloalquilo (C_{3-6}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_4 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo

(C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que cada uno de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

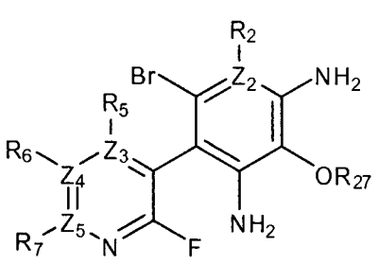
R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_7 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo

(C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{14} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En otra descripción detallada, tales compuestos comprenden la fórmula



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 está ausente cuando Z_2 es N;

Y_2 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{13} y el anillo al cual Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que cada uno de R_5 y R_6 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

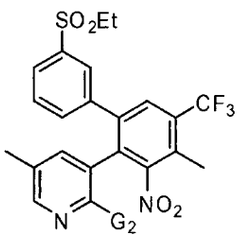
R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido, con la condición que R_7 está ausente cuando el átomo al cual se enlaza es N;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{27} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}),

sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

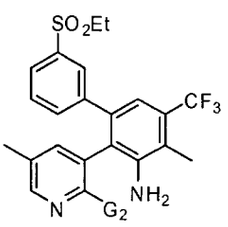
En todavía otra descripción detallada, tales compuestos compuestos comprenden la fórmula



en donde

G_2 es un grupo de partida.

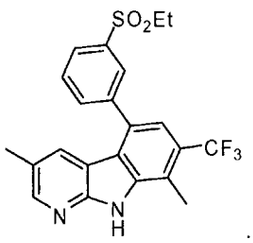
En aún otra descripción detallada, tales compuestos comprenden la fórmula



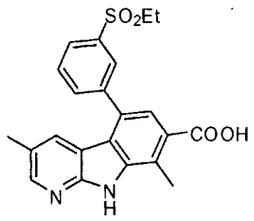
en donde

G_2 es un grupo de partida.

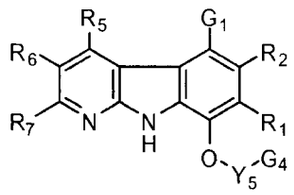
En una descripción detallada adicional, tales compuestos comprenden la fórmula



En todavía una descripción detallada adicional, tales compuestos comprenden la fórmula



En aún una descripción detallada adicional, tales compuestos comprenden la fórmula



en donde

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y el N al cual Y_5 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

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

R_2 es $-Y_2-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

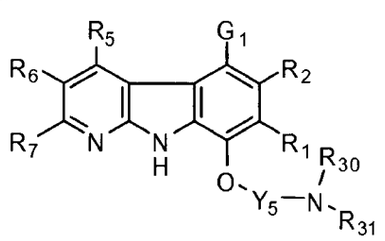
R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

G_1 y G_4 son cada uno independientemente un grupo de partida.

En otra descripción detallada, tales compuestos comprenden la fórmula



en donde

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y el N al cual Y_5 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

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

R_2 es $-Y_2-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

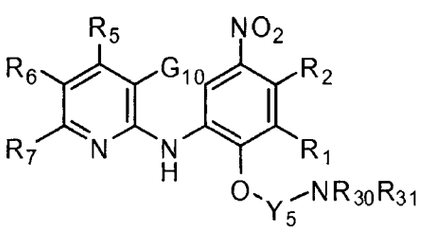
R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{30} y R_{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}),

carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{30} y R_{31} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, o R_{30} e Y_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

G_1 es un grupo de partida.

En todavía otra descripción detallada, tales compuestos comprenden la fórmula



en donde

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y

el N al cual Y_5 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

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

R_2 es $-Y_2-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo,

bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

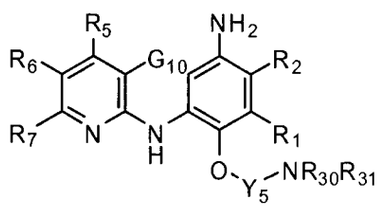
R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{30} y R_{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}),

sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{30} y R_{31} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, o R_{30} e Y_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

G_{10} es un grupo de partida.

En aún otra descripción detallada, tales compuestos comprenden la fórmula



en donde

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y el N al cual Y_5 se enlaza, en donde los átomos del ligador

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

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

R_2 es $-Y_2-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

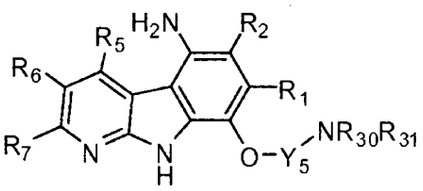
R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{30} y R_{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo

(C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{30} y R_{31} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, o R_{30} e Y_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

G_{10} es un grupo de partida.

En una descripción detallada adicional, tales compuestos comprenden la fórmula



en donde

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y el N al cual Y_5 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

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

R_2 es $-Y_2-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), amino alquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

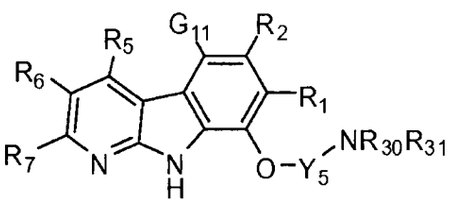
R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{30} y R_{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo

(C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{30} y R_{31} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, o R_{30} e Y_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En todavía una descripción detallada adicional, tales compuestos comprenden la fórmula



en donde

Y_5 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos entre el O y el N al cual Y_5 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan la separación se seleccionan del grupo que consiste de carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre;

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

R_2 es $-Y_2-R_{13}$;

Y_1 e Y_2 están cada uno independientemente ausentes o son un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{12} o R_{13} y el anillo al cual Y_1 o Y_2 se enlaza, en donde los átomos del ligador que proporcionan 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, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, amino and alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{12} y R_{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{12} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_{30} y R_{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo

(C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilO (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{30} y R_{31} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido, o R_{30} e Y_5 se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y

G_{11} es un grupo de partida.

En una variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, A es CR_{25}. En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, A_1 es CR_{25}. En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, A_2 es CR_{25}. En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, A_3 es CR_{25}. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, A_4 es CR_{25}.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones

anteriores, Y_1 se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$, -NH-, -O- y -S-.

En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{19} y R_{12} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y R_{21} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido,

imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{21} y R_{12} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_1 es $-C(O)-NR_{23}-$; y R_{23} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), 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 descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_1 es -C(O)-O-.

En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_1 es $-NR_{23}-C(O)-$; y R_{23} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R_{23} y R_{12} se toman juntos para formar un anillo.

En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_2 se selecciona del grupo que consiste de-CH_2-, -NH-, -O- y -S-.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_2 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{19} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido; y R_{21} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}),

heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{21} y R_{13} se toman juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_3 se selecciona del grupo que consiste de-CH_2-, -NH-, -O- y -S-.

En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_3 se selecciona del grupo que consiste de -O-, -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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}),

arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y R_{21} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carboniloxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_3 está ausente.

En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, $-Y_3-R_{14}$ se selecciona del grupo que consiste de arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Z es N. En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Z_1 es N. En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Z_2 es N. En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Z_3 es N. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Z_4 es N. En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Z_5 es N. En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Z, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son cada uno C. En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Z, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son cada uno C.

En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_1 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino,

alquilo (C_{1-10}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) y arilo, cada uno sustituido o no sustituido. En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes 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 descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_1 es un 1-metil(piperadin-4-il) sustituido o no sustituido.

En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi, alquilo (C_{1-10}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) y arilo, cada uno sustituido o no sustituido. En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_2 es hidrógeno.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido. En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_4 es metilo. En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_4 es trifluorometilo.

En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_4 es un oxaalquilo sustituido o no sustituido. En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_4 es un alcoxi sustituido o no sustituido. En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes 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 descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_4 es $-Y_4-R_{27}$; Y_4 está ausente o es un ligador que proporciona separación de 1 ó 2 átomos entre R_{27} y el anillo al cual Y_4 se enlaza; y R_{27} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-}

$_{10}$), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación, Y_4 se selecciona del grupo que consiste de-CH_2-, -NH-, -O- y -S-. En otra variación, Y_4 está ausente.

En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_4 es -OR_{27} y R_{27} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}),

heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes 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, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes 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, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilo (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y R_{28} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo

(C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación, R_{28} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido.

En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo y alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido. En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_5 es hidrógeno. En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_5 es halo. En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_5 es un alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, carbonilo, alcoxi y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_6 es un alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido. En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_6 es halo. En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes 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 descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxi, amino y alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido. En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_7 es hidrógeno.

En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y

variaciones anteriores, R_{12} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo (C_{1-10}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) y arilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{13} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, amino, alcoxi, carboniloxi, aminocarbonilo, sulfonilo, carbonilamino, sulfonilamino, alquilo (C_{1-10}), heterocicloalquilo (C_{3-12}) y arilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{14} se selecciona del grupo que consiste de halo, nitro, ciano, tio, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo

(C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido. En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{14} se selecciona del grupo que consiste de cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{14} se selecciona del grupo que consiste de arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de halo, carbonilo, alquilo (C_{1-5}), alcoxi, aminocarbonilo, amino y sulfonilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{15} se selecciona del grupo que consiste de alquilo (C_{1-10}), $-OR_{22}$, $-C(O)-R_{22}$, $-NR_{23}-C(O)-R_{22}$, $-C(O)-NR_{23}-R_{22}$, $-SO_2-R_{22}$, $-NR_{23}-SO_2-R_{22}$ y $-SO_2-NR_{23}R_{24}$; R_{22} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino,

sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y R_{23} y R_{24} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R_{23} y R_{24} se toman juntos para formar un anillo.

En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{16} es $-NR_{23}-C(O)-R_{22}$; R_{22} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo,

nitro, ciano, tio, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), bicicloarilo (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloarilo (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo, heteroarilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y R_{23} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-3}), tiocarbonilalquilo (C_{1-3}), sulfonilalquilo (C_{1-3}), sulfinilalquilo (C_{1-3}), amino alquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-3}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroarilalquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R_{23} y R_{24} se toman juntos para formar un anillo.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{22} es un cicloalquilo (C_{3-6}) sustituido o no

sustituido. En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{22} es un ciclopropilo sustituido o no sustituido.

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

En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{23} es hidrógeno.

En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{25} es hidrógeno.

En otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{27} es un heterocicloalquilalquilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido. En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{27} es un piperadinilalquilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido. En aún

otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{27} es un 1-metil(piperadin-4-il)alquilo (C_{1-3}) sustituido o no sustituido. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{27} es un 1-metil(piperadin-4-il)metilo sustituido o no sustituido. En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{27} es un aminoalquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido. En aún una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes 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 descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{30} es un alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido. En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{30} es metilo.

En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{31} es un alquilo (C_{1-5}) sustituido o no sustituido. En otra variación de los compuestos y procesos

de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, R_{31} es metilo.

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

En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, G_1 es halo. En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, G_2 es halo. En todavía otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, G_3 es halo. En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, G_4 es halo. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, G_5 es $-B(OH)_2$.

En aún otra variación de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_5 es un alquileno (C_{1-5}) sustituido o no sustituido. En una variación adicional de los compuestos y procesos de cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_5 es etilo. En todavía una variación adicional de los compuestos y procesos de cada

una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, Y_5 es propilo.

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

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-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;

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-ropano-1,3-diamina;

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

[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;

[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;

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-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-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;

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]-propano-1,3-diol;

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

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-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;

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

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

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;

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]metil amina;

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

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

8-Cloro-5-[3-(ciclopropilcarboxamida)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]etanotiol;

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-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)(tiazolidin-3-il)metanona;

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

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-(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;

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;

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

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;

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;

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;

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

éster de metilo del ácido 5-Amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

éster de metilo del ácido 5-Yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

éster de metilo 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;

[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;

[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-metil-piperazin-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;

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

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

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

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

5-(3-(N-etilsulfamoil)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-cloro-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;

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-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;

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-pirido[2,3-b]indol;

6-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-4H-chromen-4-ona;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

(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;

(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;

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;

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

(R)-8-(1-tert-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;

(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-2-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;

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;

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;

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

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

2-aminopropanoato de (S)-3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo;

(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)propano-1,2-diol;

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

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-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;

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-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-(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;

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

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;

(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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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-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)(tiazolidin-3-il)metanona;

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

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-(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;

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;

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

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

N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-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;

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;

5-(3-(ciclopropancarboxamido)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-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;

amida 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]-(4-metil-piperazin-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;

(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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

fosfato de diácido de 2-(4-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)piperidin-1-il)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-(4-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)piperidin-1-il)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-(4-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)piperidin-1-il)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-(4-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)piperidin-1-il)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-((2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)etil)(metil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-((2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)etil)(metil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-((2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)etil)(metil)amino)etilo;

3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-N-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)etil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida;

fosfato de diácido de 2-((2-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)etil)(metil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)propil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)propil)(metil)amino)etilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indol;

3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencensulfonamida;5

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

8-cloro-5-[3-(etilsulfonil)fenil]-3-metil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina;

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

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]-propan-1-ol;

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

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

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;

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

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-pirido[2,3-b]indol;

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

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

(R)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propano-1,2-diol.

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

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-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;

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

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

N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-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;

(S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-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;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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-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;

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-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;

(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-(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-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-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;

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;

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;

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

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

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

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

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;

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

fosfato de di-tert-butil-2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo;

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo;

N-ciclopropil-3-(8-(3-(etil(2-hidroxietil)amino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida;

fosfato de di-tert-butil-2-((3-(5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo;

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo;

2-((3-(4-cloro-6-metil-9H-carbazol-1-iloxi)propil)(etil)amino)-etanol;

fosfato de di-tert-butil 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)etilo;

fosfato de diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)etilo;

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

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

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

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

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo;

3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-etilbencensulfonamida;

3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida;

2-aminopropanoato de (S)-3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo;

2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo;

1-(3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)piperidin-4-ol;

8-(3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;

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

fosfato de di-tert-butil 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(metil)amino)etilo;

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(metil)amino)etilo, diclorohidrato;

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(metil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de (S)-1-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3-(dimetilamino)propan-2-ilo;

fosfato de diácido de (R)-1-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3-(dimetilamino)propan-2-ilo;

3-cloro-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-amina;

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

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

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

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

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

1-(2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-4-ol;

2-((2-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)(etil)amino)etanol;

2-((2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)(etil)amino)etanol;

1-(2-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-4-ol;

1-(2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-4-ol;

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

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

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

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;

8-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

8-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(1-(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metanol;

fosfato de diácido de (1-(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metilo;

8-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

8-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

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

fosfato de diácido de (1-(3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metilo;

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

8-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;

(1-(3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metanol;

fosfato de diácido de (1-(3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metilo;

8-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

8-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol;

(1-(3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metanol;

fosfato de diácido de (1-(3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metilo;

8-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;

8-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol;

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

fosfato de diácido de 2-((2,2-difluoroetil)(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etilo;

2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-piridо[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etilo;

2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-piridо[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etilo;

2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-piridо[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etilo;

2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-piridо[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)-2,2-difluoroetilo;

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

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)-2,2-difluoroetilo;

2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)-2,2-difluoroetanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)-2,2-difluoroetilo;

2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-piridо[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)-2,2-difluoroetanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)-2,2-difluoroetilo;

2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)amino)etanol;

fosfato de diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)amino)etilo;

2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etilo;

2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etilo;

2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-piridо[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etanol;

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etilo;

2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etanol; y

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etilo.

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

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

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

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

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-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

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

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol;

3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-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;

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;

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

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

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

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

fosfato de di-tert-butil-2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo;

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo;

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

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

3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-etilbencensulfonamida;

fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo;

fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(metil)amino)etilo;

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

fosfato de diácido de (S)-1-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3-(dimetilamino)propan-2-ilo; y

fosfato de diácido de (R)-1-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3-(dimetilamino)propan-2-ilo.

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

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

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

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

5-bromo-9H-pirido[2,3-b]indol;

5-fenil-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-(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-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;

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;

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

8-cloro-5-[3-(etilsulfonil)fenil]-3-metil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina;

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

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

[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;

[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;

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-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;

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

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]-propano-1,3-diol;

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

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

5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-fenoxi-9/f-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;

(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;

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

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

3,8-Dicloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-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;

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

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

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;

8-Cloro-5-[3-(ciclopropilcarboxamida)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]etanotiol;

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;

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

éster de metilo 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;

[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;

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

éster de metilo del ácido 6-bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

éster de metilo del ácido 8-bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

éster de metilo del ácido 6-cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico;

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

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;

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-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;

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-pirido[2,3-b]indol;

6-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-4H-chromen-4-ona;

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;

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;

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

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;

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

(R)-8-(1-tert-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;

(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-2-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;

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;

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

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

(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)propano-1,2-diol;

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

(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-piridо[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol;

(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-piridо[2,3-b]indol-7-amina;

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

N-(3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-piridо[2,3-b]indol-5-il)fenil)-ciclopropancarboxamida;

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

1-acetil-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-piridо[2,3-b]indol-7-il)piperidin-4-carboxamida;

3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-piridо[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida;

3-(7-(ciclopropancarboxamido)-8-metoxi-3-metil-9H-piridо[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida;

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

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

3-(7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-piridо[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol;

7-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-piridо[2,3-b]indol-9-carboxilato de tert-butilo;

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

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-metilpropanamida;

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

(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;

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

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

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

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

8-(3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol; y

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

Notar que los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, éster biohidrolizable, amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, solvato, hidrato o profármaco de los mismos. Por ejemplo, el compuesto opcionalmente comprende un substituyente que es convertible *in vivo* a un substituyente diferente tal como un hidrógeno.

En una variación particular, el compuesto está en la forma de una sal seleccionada del grupo que consiste de una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido trifluoroacético, una sal del ácido toluensulfónico, una sal de ácido bencensulfónico, una sal del ácido metansulfónico, una sal del ácido succínico, una sal del ácido tartárico, una sal del ácido cítrico, una sal del ácido fumárico, una sal del ácido sulfúrico, una sal del ácido fosfórico, una sal del ácido benzoico, una sal de cloruro bis-ácido, una sal del ácido bis-trifluoroacético, una sal de tosilato, una sal de hemi-fumarato, una sal del ácido láctico, una sal de ácido málico, una sal del ácido hipúrico y una sal de ácido bromohídrico.

En otra variación particular, el compuesto está en la forma de una sal seleccionada del grupo que consiste de una sal de ácido clorhídrico, una sal del ácido toluensulfónico, una sal de hemi-fumarato y una sal de ácido hipúrico. En todavía otra variación particular, el compuesto está en la

forma de una sal de ácido clorhídrico. En una variación particular, la sal de ácido clorhídrico se forma en acetonitrilo. En aún otra variación particular, el compuesto se forma de una sal de hemi-fumarato. En una variación particular, la sal de hemi-fumarato se forma en metanol.

Notar además que los compuestos de la presente invención pueden opcionalmente estar únicamente o predominantemente en el tautómero enol en su estado activo. Notar además que el compuesto puede presentarse en una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto puede comprender un estereoisómero sencillo.

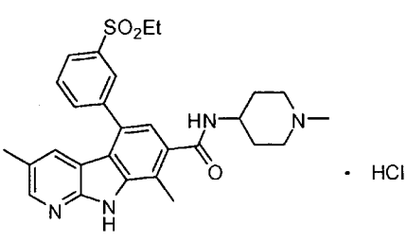
La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores. Además, la composición puede estar una formulación sólida o líquida adaptada para administración oral. En una variación adicional, la composición farmacéutica puede ser un comprimido. En aún otra variación, la composición farmacéutica puede ser una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

En una descripción detallada, aquí se proporciona la composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores en donde la composición se adapta

para la administración por una ruta seleccionada del grupo que consiste de oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomalmente, por medio de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por medio de suministro local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutáneamente, intraadiposamente, intraarticularmente, e intratecalmente.

En otra descripción detallada, aquí se proporciona la composición farmacéutica que comprende:

un compuesto que tiene la fórmula



en donde al menos una porción del compuesto está presente como forma amorfa, caracterizada por las propiedades físicas las cuales comprenden uno o más de los siguientes:

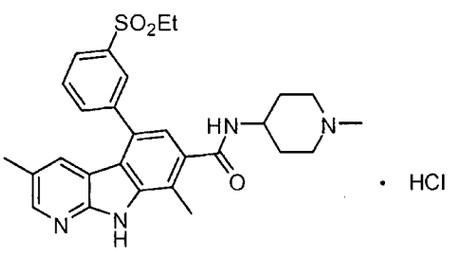
(a) puede formarse al liofilizar una solución del compuesto 88 en ACN y agua;

(b) tiene un espectro XRPD caracterizado por un halo difuso con picos no discernibles; y/o

(c) muestra 7.6% en peso del CI^- presente usando cromatografía de iones.

En todavía otra descripción detallada, aquí se proporciona la composición farmacéutica que comprende:

un compuesto que tiene la fórmula



en donde al menos una porción del compuesto está presente como forma amorfa caracterizada por las propiedades físicas las cuales comprenden una o más de las siguientes:

(a) puede formarse al liofilizar una solución del compuesto 88 en ACN y agua;

(b) tiene un espectro XRPD caracterizado por un halo difuso con picos no discernibles; y/o

(c) muestra 7.6% en peso del CI^- presente usando cromatografía de iones; y

uno o más portadores farmacéuticos.

En una variación de las descripción detalladaes anteriores, entre 0.1% y 100% del compuesto (en peso) está presente en la composición como forma amorfa. En una variación adicional de las descripción detalladaes anteriores, entre 0.1% y 99% del compuesto (en peso) está

presente en la composición como forma amorfa. En todavía otra variación de las descripción detalladaes anteriores, más del 0.1% del compuesto (en peso) está presente en la composición como forma amorfa. En aún otra variación de las descripción detalladaes anteriores, más del 1% del compuesto (en peso) está presente en la composición como forma amorfa. En otra variación de las descripción detalladaes anteriores, más del 5% del compuesto (en peso) está presente en la composición como forma amorfa. En todavía otra variación de las descripción detalladaes anteriores, más del 10% del compuesto (en peso) está presente en la composición como forma amorfa. En aún otra variación de las descripción detalladaes anteriores, más del 50% del compuesto (en peso) está presente en la composición como forma amorfa. En una variación adicional de las descripción detalladaes anteriores, más del 75% del compuesto (en peso) está presente en la composición como forma amorfa. En todavía una variación adicional de las descripción detalladaes anteriores, más del 90% del compuesto C (en peso) está presente en la composición como forma amorfa. En aún una variación adicional de las descripción detalladaes anteriores, más del 99% del compuesto (en peso) está presente en la composición como forma amorfa. En otra variación de las descripción

detalladaes anteriores, más del 99% del compuesto (en peso) está presente en la composición como forma amorfa.

En una variación adicional de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, la composición es una píldora o cápsula adaptada para la administración oral. En todavía una variación adicional de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, la composición está en una forma de dosis oral seleccionada del grupo que consiste de píldoras, comprimidos, cápsulas, emulsiones, suspensiones, microsuspensiones, obleas, rociadores, gomas de mascar, polvos, polvos liofilizadores, gránulos, y trocitos. En aún una variación adicional de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, la composición está en una forma de dosis parenteral seleccionada del grupo que consiste de suspensiones, microsuspensiones, emulsiones, formas sólidas adecuadas para suspensión o emulsificación previo a la inyección y dispositivos implantables. En otra variación de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, la composición se adapta para la administración tópica o transdérmica. En todavía otra variación de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, la composición está en una forma de dosis tópica o transdérmica seleccionada del grupo que consiste de suspensiones, microsuspensiones, emulsiones, cremas, geles, ungüentos, lociones, tinturas, pastas, polvos, espumas,

aerosoles, irrigaciones, rocíos, supositorios, vendas, y parches dérmicos. En todavía otra variación de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, la composición está en una forma de dosis pulmonar seleccionada del grupo que consiste de polvos, aerosoles, suspensiones, microsuspensiones, y emulsiones.

En aún otra variación de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, la forma polimórfica del compuesto está al menos parcialmente conservada durante un periodo de tiempo después de la administración.

La invención también proporciona un kit que comprende un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, e instrucciones las cuales comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste de indicar un estado de enfermedad para la cual el compuesto se administra, información de almacenamiento para el compuesto, información de dosificación e instrucciones con respecto a como se administra el compuesto. En una variación, el kit comprende el compuesto o composición en una forma de dosis múltiple.

En otra descripción detallada, la presente invención proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, y

materiales de empacado. En una variación, el material de empacado comprende un recipiente para alojar el compuesto o composición. El contenedor opcionalmente comprende una etiqueta que indique un estado de enfermedad para la cual el compuesto o composición se administra, información de almacenamiento, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a como se administra el compuesto o composición. Con respecto a las descripción detalladaes y variaciones anteriores, el artículo de la manufactura opcionalmente comprende el compuesto o composición en una forma de dosis múltiple.

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

En aún otra descripción detallada, la presente invención proporciona un método para inhibir la cinasa que comprende poner en contacto una cinasa con un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores.

En todavía otra descripción detallada, aquí se proporciona un método para inhibir la cinasa que comprende hacer un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores

presentes en un sujeto con objeto de inhibir la cinasa in vivo.

En aún otros de estos aspectos, aquí se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad para la cual una cinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método comprende administrar un compuesto de cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores a un sujeto, en donde el compuesto está presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

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

En una otra descripción detallada, aquí se proporciona un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad para la cual una cinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad que comprende hacer que un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores se presente en un sujeto en una

cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

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

Además, aquí se proporciona un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad para la cual una cinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad que comprende administrar un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, en donde el compuesto o composición está presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

En cada una de las descripción detalladaes y variaciones anteriores, la cinasa es opcionalmente una cinasa Aurora. En variaciones particulares de cada una de

las descripción detalladaes y variaciones anteriores, la cinasa es una cinasa Aurora-B.

En otra descripción detallada, aquí se proporciona un método para tratar cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente invención a una especie de mamífero que necesite del mismo. En una descripción detallada, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de célula escamosa, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de vejiga, cáncer de cuello y cabeza, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de célula pequeña, glioma, cáncer colorectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer de tiroides, cáncer de piel, cáncer de riñón, cáncer rectal, cáncer del colon, cáncer cervical, mesotelioma, cáncer pancreático, cáncer del hígado, cáncer del útero, cáncer de tumor cerebral, cáncer de vejiga urinaria y cánceres de la sangre incluyendo mieloma múltiple. En descripción detalladaes particulares, el compuesto o método es útil para inhibir el crecimiento de cáncer, al suprimir la metástasis del cáncer, al suprimir la apoptosis y similares.

En otra descripción detallada, aquí se proporciona un método para tratar inflamación, enfermedad inflamatoria del

intestino, psoriasis, o rechazo al transplante, que comprende la administración a una especie de mamífero que necesite del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención.

En otra descripción detallada, aquí se proporciona un método para prevenir o tratar esclerosis lateral amiotrofica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, mal de Parkinson, parkinsonismo postencefelático, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de la cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello y medicamento anticonceptivo, que comprende la administración a una especie de mamífero que necesite del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes anteriores.

En aún otra descripción detallada, aquí se proporciona un método para prevenir o tratar deterioro cognitivo leve, Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad, Deterioro Cognitivo Relacionado con la Edad, deterioro cognitivo sin demencia, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, falta de memoria al final de la vida,

deterioro de la memoria y deterioro cognitivo y alopecia androgenética, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un hombre que necesite de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes anteriores.

En una descripción detallada adicional, aquí se proporciona un método para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la demencia, Enfermedad de Alzheimer y afecciones asociadas con las cinasas, que comprende la administración a una especie de mamífero que necesite del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes anteriores. En una variación particular, las enfermedades relacionadas con la demencia se seleccionan del grupo que consiste de demencia fronrotemporal tipo Parkinson, complejo de demencia Parkinson de Guam, Demencia por VIH, enfermedades con patologías de nudo neurofibrilar asociadas, estados de predemencia, demencia vascular, demencia con cuerpos Lewy, Demencia frontotemporal y demencia pugilistica.

En otra descripción detallada, aquí se proporciona un método para tratar artritis que comprende la administración a una especie de mamífero que necesite del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o

composición de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes de arriba.

En todavía otra descripción detallada, aquí se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores para uso como un medicamento.

En una otra descripción detallada, aquí se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores para uso en la manufactura de un medicamento para inhibir una cinasa.

En una descripción detallada adicional, aquí se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores para uso en la manufactura de un medicamento para tratar un estado de enfermedad para la cual una cinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad.

En todavía una descripción detallada adicional, aquí se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las descripción detalladaes y variaciones anteriores para uso en la manufactura de un medicamento para tratar cáncer, inflamación, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, rechazo al transplante, esclerosis lateral amiotrofica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, mal de Parkinson, parkinsonismo

postencefelático, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de la cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello, anticonceptivos, deterioro cognitivo leve, Deterioro de la memoria asociado con la edad, Deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo sin demencia, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, falta de memoria al final de la vida, deterioro de la memoria, deterioro cognitivo, alopecia androgenética, enfermedades relacionadas con la demencia, y enfermedad de Alzheimer.

Sales, Hidratos, y Profármacos de Inhibidores de Cinasa

Se deberá reconocer que los compuestos de la presente invención pueden presentarse y opcionalmente administrarse en la forma de sales, hidratos y profármacos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, están dentro del alcance de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención en y el uso de estos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables derivadas de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y bases de conformidad con los procedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos pueden prepararse como una sal de adición ácida 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 clorohidrato, bromohidrato, yodohidrato; otros 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. Las sales de adición ácida adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, fosfato diácido, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptaoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipúrato, clorohidrato, bromohidrato, yodohidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato,

metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrógenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Se deberá reconocer que las formas de base libre típicamente diferirán de sus formas de sal respectivas un tanto en las propiedades físicas tales como la solubilidad en los solventes polares, pero de otra manera las sales son equivalente 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 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 alcalino incluyendo hidróxido de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario y calcio; alcoxido de metal alcalino, 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. Las sales base adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: sales de cobre,

férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio y zinc. La sales base orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, aminas substituidas incluyendo las aminas substituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina). Se deberá reconocer que las formas de ácido libre típicamente diferirán de sus formas de sal respectivas un poco en propiedades físicas tales como solubilidad en los solventes polares, pero de otra maneras las sales son equivalentes a sus formas de ácido libres respectivas para los propósitos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que comprenden los grupos que contiene nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de

alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, metilo, etilo, iso-propilo y cloruros de tert-butilo, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo(C_{1-4}), por ejemplo, dimetilo, dietilo y diamil sulfatos; haluros de alquilo (C_{10-18}), por ejemplo, decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y cloruros de estearilo, bromuros y yoduros; y haluros de arilalquilo (C_{1-4}), por 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.

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

Los derivados de profármaco de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse al

modificar los substituyentes de los compuestos de la presente invención que luego se convierten *in vivo* a un substituyente diferente. Cabe señalar que en muchas instancias, los profármacos por sí mismos también caen dentro del alcance del rango de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, los profármacos pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto con un agente carbamilante (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbonocloridato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares) o un agente acilante. Los ejemplos adicionales de los métodos para hacer los profármacos se describen en Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985.

También pueden hacerse derivados protegidos de los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de las técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su remoción se pueden encontrar en T. W. Greene, Grupos protectores in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden también prepararse convenientemente o formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por la

recristalización de una mezcla de solvente acuoso/orgánico usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se pretende que abarque cualquier compuesto de acuerdo a la presente invención que se utiliza en la forma de una sal del mismo, especialmente donde la sal confiere en el 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 confiere inicialmente propiedades farmacocinéticamente deseables en el compuesto que no las posee previamente, puede aún afectar positivamente los farmacodinámicos 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 de la célula, las cuales de nuevo pueden directamente o positivamente afectar la absorción, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Aunque la ruta de administración de la composición farmacéutica es importante, y diversos factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente

la biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto depende usualmente del carácter de la forma de la sal particular del mismo, la cual se utiliza. Alguien de habilidad en la técnica apreciará que una solución acuosa del compuesto proporcionará la absorción más rápida del compuesto en el cuerpo de un sujeto a tratarse, mientras que las soluciones y suspensiones de lípidos, así como formas de dosis sólidas, resultarán en la absorción menos rápida del compuesto.

PREPARACION DE LOS INHIBIDORES DE CINASA

Pueden desarrollarse diversos métodos por la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos representativos para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los Ejemplos. Notar, sin embargo, que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por otras rutas sintéticas a aquellas planeadas.

Se reconocerá que ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención tienen átomos con ligaduras a otros átomos que confieren una estereoquímica particular para el compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede resultar en la creación de las mezclas de estereoisómero diferentes (enantiómeros,

diaestereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la recitación de un compuesto se pretende que abarque todos los estereoisómeros posibles diferentes.

Diversos métodos para separar las mezclas de los esteroisómeros diferentes se conocen en la técnica. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos. Los diaestereómeros pueden luego separarse con objeto de recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Los complejos disociables pueden también usarse para resolver los enantiómeros (por ejemplo, sales diaestereoisoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen típicamente propiedades físicas suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), que pueden separarse fácilmente al tomar la ventaja de estas disparidades. Por ejemplo, los diaestereómeros pueden típicamente separarse por cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. Una descripción más detallada de las técnicas que puede usarse para resolver los estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica puede encontrarse en

Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

COMPOSICION QUE COMPRENDE INHIBIDORES DE CINASA

Una amplia variedad de composiciones y métodos de administración se pueden usar en conjunto con los inhibidores de cinasa de la presente invención. Tales composiciones pueden incluir, además de los inhibidores de cinasa de la presente invención, excipientes convencionales farmacéuticos, y otros agentes convencionales, farmacéuticamente inactivos. Adicionalmente, las composiciones pueden incluir agentes activos además de los inhibidores de cinasa de la presente invención. Estos agentes adicionales activos pueden incluir compuestos adicionales de acuerdo con la invención, y/o uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos.

Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semi-líquida o sólida, formulada en una manera adecuada para la ruta de administración a usarse. Para administración oral, se usan típicamente cápsulas y comprimidos. Para administración parenteral, se usa típicamente la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado como se describe en la presente.

Las composiciones que comprenden inhibidores de cinasa de la presente invención se pueden administrar o co-administrar oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomalmente, por medio de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por medio de suministro local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutáneamente, intraadiposamente, intraarticularmente, o intratecalmente. Los compuestos y/o composiciones de acuerdo con la invención se pueden también administrar o co-administrar en formas de dosificación de liberación lenta.

Los inhibidores de cinasa y composiciones que los comprenden se pueden administrar o co-administrar en cualquier forma de dosificación convencional. La co-administración en el contexto de esta invención se pretende que signifique la administración de más de un agente terapéutico, uno de los cuales incluye un inhibidor de cinasa, en el curso de un tratamiento coordinado para alcanzar un mejor resultado clínico. Tal co-administración puede ser también co-extensiva, es decir, se produce durante periodos de tiempo superpuestos.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea, o tópica puede opcionalmente incluir uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilen glicol, glicerina, propilen glicol u otro solvente sintético; los agentes antimicrobiales, tales como alcohol de bencilo y parabenos de metilo; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA); soluciones amortiguadoras, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa, y agentes pra ajustar la acidez o alcalinidad de la composición, tales como agentes alcalinos o acidificantes o soluciones amortiguadoras tipo carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorohídrico, y ácidos orgánicos tipo ácido acético y cítrico. Las preparaciones parenterales pueden opcionalmente incluirse en ampolletas, jeringas desechables o viales de dosis sencillas o múltiples hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

Cuando los inhibidores de cinasa de acuerdo con la presente invención exhiben solubilidad insuficiente, se pueden usar los métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos se conocen por aquellos expertos en la

técnica, e incluyen, pero no se limitan a, usar co-solventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), usando tensoactivos, tales como TWEEN, o disolución en bicarbonato de sodio acuoso. Los derivados de los compuestos, tales como profármacos de los compuestos se pueden también usar en formulación de composiciones farmacéuticas efectivas.

Una vez mezclados o al agregar los inhibidores de cinasa de acuerdo con la presente invención a una composición, se pueden formar una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la composición resultante dependerá de un número de factores, que incluyen el modo pretendido de administración, y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva necesaria para mejorar la enfermedad que se trata se puede determinar empíricamente.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se proporcionan opcionalmente para la administración a humanos y animales en formas de dosis unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, pildoras, polvos, polvos secos para inhaladores, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite en agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptable, preferiblemente las sales de sodio, del mismo. Los compuestos farmacéuticamente

terapéuticamente activos y derivados de los mismos se formulan típicamente y administran en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiples. Las formas de dosis unitarias, como se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales e individualmente empacadas 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 farmacéuticamente requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampolletas y jeringas, comprimidos o cápsulas individualmente empacadas. Las formas de dosis unitaria se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas empacadas en un recipiente sencillo a administrarse en forma de dosis unitaria separadas. Los ejemplos de formas de dosis múltiple incluyen viales, botellas de comprimidos o cápsulas o botellas de pinta o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no se separa en los empaques.

Además a uno o más inhibidores de cinasa de acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender:

un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como acaciagelatina en goma, glucosa, melazas, polvinilpirrolidina, celulosas y derivados del mismo, povidona, crospovidonas y otros aglutinantes conocidos por aquellos de experiencia en la técnica. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, prepararse al disolver, dispersar, o de otra manera mezclar un compuesto activo como se define anteriormente y ayuvantes opcionales farmacéuticos 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 a administrarse puede también contener cantidades menores de substancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes, o agentes solubilizantes, agentes amortiguadores del pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitan, acetato de trietanolamina de sodio, oleato de trietanolamina, y otros agentes. Los métodos actuales para preparar tales formas de dosificación se conocen en la técnica, o serán aparentes, para aquellos expertos en la técnica; por ejemplo, ver

Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15a Edición, 1975. La composición o formulación a administrarse, en cualquier caso, contendrá una cantidad suficiente de un inhibidor de cinasa de la presente invención para reducir la actividad de cinasas *in vivo*, de este modo tratando el estado de la enfermedad del sujeto.

Las formas de dosificación o composiciones pueden opcionalmente comprender uno o más inhibidores de cinasa de acuerdo con la presente invención en el rango de 0.005% hasta 100% (peso/peso) con el balance que comprende substancias adicionales tales como aquellas descritas en la presente. Para administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable puede opcionalmente comprender cualquiera de uno o más excipientes comúnmente empleados, tales como, por ejemplo grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina de sodio, talco. Tales composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, polvos secos para inhaladores y formulaciones de liberación sostenida, tales como, pero no se limitan a, implantes y sistemas de liberación microencapsulados, y biodegradables,

polímeros biocompatibles, tales como colágeno, acetato de etilen vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para preparar estas formulaciones se conocen por aquellos expertos en la técnica. Las composiciones pueden opcionalmente contener 0.01%-100% (peso/peso) de uno o más inhibidores de cinasa, opcionalmente 0.1-95%, y opcionalmente 1-95%.

En una variación, la composición comprende al menos 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, o 99% (en peso) de uno o más inhibidores de cinasa de acuerdo con la presente invención. En variaciones particulares, mayor que 0.1%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o 99% (en peso) de uno o más inhibidores de cinasa de acuerdo con la presente invención está presente en la composición como una forma cristalina o amorfa sencilla. La composición puede opcionalmente ser una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede opcionalmente además incluir uno o más portadores farmcéuticos.

Las sales, preferiblemente sales de sodio, de los inhibidores de cinasa se pueden preparar con portadores que protegen el compuesto contra eliminación rápida del cuerpo, tales como formulaciones o recubiertas de liberación por tiempo. Las formulaciones pueden además incluir otros

compuestos activos para obtener combinaciones deseadas de propiedades.

Formulaciones para Administración Oral

Formas de dosificación farmacéuticas orales pueden estar como un sólido, gel o líquido. Los ejemplos de formas de dosificación sólidas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos a granel. Los ejemplos más específicos de comprimidos orales incluyen comprimidos, pastillas masticables y comprimidos que pueden ser de recubierta entérica, recubierta de azúcar o recubierta de película. Los ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina suave o dura. Los gránulos y polvos se pueden proporcionar en formas no efervescentes o efervescentes. Cada una se puede combinar con otros ingredientes conocidos por aquellos expertos en la técnica.

En ciertas descripción detalladaes, los inhibidores de cinasa de acuerdo con la presente invención se proporcionan como formas de dosificación sólidas, preferiblemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastilla (para chupar) y similares pueden opcionalmente contener uno o más de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disintegrante; un

lubricante; un agente mejorador de flujo; un agente edulcorante; y un agente saborizante.

Los ejemplos de aglutinantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón.

Los ejemplos de lubricantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, licopodio y ácido esteárico.

Los ejemplos de diluyentes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, almidón, caolina, sal, manitol y fosfato de dicalcio.

Los ejemplos de agentes mejoradores de flujo que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

Los ejemplos de agentes desintegrantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa.

Los ejemplos de agentes colorantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los pigmentos FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de

los mismos; y pigmentos FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina.

Los ejemplos de agentes edulcorantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina, y cualquier número de sabores secados por rocío.

Los ejemplos de agentes saborizantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, sabores naturales extraidos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tal como, pero no se limitan a menta y salicilato de metilo.

Los ejemplos de agentes humectantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilen glicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietileno glicol y éter de polioxietilen laurilo.

Los ejemplos de revestimientos anti-eméticos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, ceras, laca, laca con amoníaco y ftalatos de acetato de celulosa.

Los ejemplos de revestimientos de película que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilen glicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

Si se desea administración oral, la sal del compuesto puede opcionalmente proporcionarse en una composición que protege del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición se puede formular en un revestimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición se puede también formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede opcionalmente adicionalmente comprender un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden opcionalmente adicionalmente comprender otros materiales que modifican la forma física de unidad de dosificación, por ejemplo, revestimientos de azúcar y otros agentes entéricos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden también administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, rociador, goma de mascar o similares. Un jarabe puede opcionalmente comprender, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y ciertos conservadores, pigmentos y colorantes y sabores.

Los inhibidores de cinasa de la presente invención pueden también mezclarse con otros materiales activos que no deterioran la acción deseada, o con materiales que

complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores H2, y diuréticos. Por ejemplo, si un compuesto se usa para tratar asma o hipertensión, este se puede usar con otros agents broncodilatadores y antihipertensivos, respectivamente.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en comprimidos que comprenden inhibidores de cinasa de la presente invención incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes humectantes. Los comprimidos de recubierta entérica, debido al revestimiento entérico, resisten la acción ácida del estómago y se disuelven o desintegran en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos recubiertos por azúcar pueden ser comprimidos a los cuales se aplican diferentes capas de substancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos de película pueden ser comprimidos que se han recubierto con polímeros u otro revestimiento adecuado. Las tabletas comprimidas múltiples pueden ser tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión que utiliza las substancias farmacéuticamente aceptables previamente mencionadas. Los agentes colorantes se pueden también usar en comprimidos. Los agents saborizantes y edulcorantes se pueden usar en comprimidos, y son

especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

Los ejemplos de formas de dosificación líquidas orales que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas de gránulos efervescentes.

Los ejemplos de soluciones acuosas que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, elixires y jarabes. Como se usa en la presente, elixires se refiere a preparaciones preparaciones claras, azucaradas, hidroalcohólicas. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en elixires incluyen, pero no se limitan a solventes. Los ejemplos particulares de solventes que se pueden usar incluyen glicerina, sorbitol, alcohol de etilo y jarabe. Como se usa en la presente, jarabes se refieren a soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes pueden opcionalmente además comprender un conservador.

Las emulsiones se refieren a sistemas de dos fases en los cuales un líquido se dispersa en la forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido. Las emulsiones pueden opcionalmente ser emulsions aceite en agua o agua en aceite. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente

aceptables que se pueden usar en emulsiones incluyen, pero no se limitan a líquidos no acuosos, agentes emulsificantes y conservadores.

Los ejemplos de substancias farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en gránulos no efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.

Los ejemplos de substancias farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en gránulos efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y saborizantes pueden opcionalmente usarse en todas de las formas anteriores de dosificación.

Los ejemplos particulares de conservadores que se pueden usar incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol.

Los ejemplos particulares de líquidos no acuosos que se pueden usar en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos particulares de agentes emulsificantes que se pueden usar incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensoactivos tales como monooleato de polioxietilen sorbitan.

Los ejemplos particulares de agentes de suspensión que se pueden usar incluyen carboximetilcelulosa de sodio, 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.

Los ejemplos particulares de agentes humectantes que se pueden usar incluyen monostearato de propilen glicol, monooleato de sorbitan, monolaurato de dietilen glicol y éter de polioxietilen laurilo.

Los ejemplos particulares de ácidos orgánicos que se pueden usar incluyen ácido cítrico y tartárico.

Las fuentes de dióxido de carbono que se pueden usar en composiciones efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los pigmentos FD y C solubles en agua certificados aprobados, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos particulares de agentes saborizantes que se pueden usar incluyen sabores naturales extraidos de plantas tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en por ejemplo carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, se encapsula preferiblemente en

una cápula de gelatina. Tales soluciones, y la preparación y encapsulación del mismo, se describen en las Patentes de E.U.A. Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Para una forma de dosificación sólida, la solución, por ejemplo, en un polietilen glicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse fácilmente para administración.

Alternativamente, formulaciones orales líquidas o semi-sólidas se pueden preparar al disolver o dispersar el compuesto activo o sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilen glicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros portadores, y encapsular estas soluciones o suspensiones en conchas de cápsula de gelatina dura o suave. Otras formulaciones útiles incluyen aquellas establecidas en las Patentes de E.U.A. Nos. Re 28,819 y 4,358,603.

Inyectables, Soluciones, y Emulsiones

La presente invención se dirige también a composiciones diseñadas para administrar los inhibidores de cinasa de la presente invención por administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección, ya sea subcutáneamente, intramuscularmente o intravenosamente. Los inyectables se pueden preparar en cualquier forma

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 se pueden usar en conjunto con injectables de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables pueden comprender también opcionalmente cantidades menores de substancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsificantes, agentes amortiguadores del pH, estabilizadores, aumentadores de solubilidad, y otros agentes, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La implantación de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de tal manera que se mantiene un nivel constante de dosificación (ver, por ejemplo, Patente de E.U.A. No. 3,710,795) se contempla también en la presente. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende altamente de la naturaleza específica del mismo, así como la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las formulaciones incluye administraciones intravenosa, subcutánea y

intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para la inyección, productos solubles secos estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en la presente, listos para combinarse con un solvente justo antes del uso, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listos para inyección, productos insolubles secos estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes del uso y emulsions estériles. Las soluciones pueden ser ya sea acuosas o no acuosas.

Cuando se administra intravenosamente, los ejemplos de portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilen glicol, y polipropilen glicol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden opcionalmente usarse en preparaciones parenterales incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agents antimicrobianos, agents isotónicos, soluciones amortiguadoras, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes emulsificantes, agentes secuestrantes

o quelantes y otras substancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos que pueden opcionalmente usarse incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringers, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Inyección de Ringers Lactada y Dextrosa.

Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que pueden opcionalmente usarse incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de ajonjolí y aceite de cacahuate.

Los agentes antimicrobianos en concentraciones bateriostáticas o fungistáticas se pueden agregar a preparaciones parenterales, particularmente cuando las preparacions se empacan en recipientes de dosis múltiples y así se diseñan para almacenarse y alícuotas múltiples para removerse. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que se pueden usar incluyen fenoles o cresoles, productos de mercurio, alcohol bencílico, clorobutanol, metilo y ésteres de ácido propil p-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio.

Los ejemplos de agentes isotónicos que se pueden usar incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los ejemplos de soluciones amortiguadoras que se pueden usar incluyen fosfato y citrato. Los ejemplos de antioxidantes que se

pueden usar incluyen bisulfato de sodio. Los ejemplos de anestésicos locales que se pueden usar incluyen clorohidrato de procaína. Los ejemplos de agentes de suspensión y dispersantes que se pueden usar incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsificantes que se pueden usar incluyen Polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente secuestrante o quelante de iones de metal incluyen EDTA.

Los portadores farmcéuticos pueden también incluir opcionalmente alcohol etílico, polietilen glicol y propilen glicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorohídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

La concentración de un inhibidor de cinasa en la formulación parenteral se puede ajustar de manera que una inyección administra una cantidad farmacéuticamente efectiva suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. La concentración exacta de un inhibidor de cinasa y/o dosificación a usarse dependerá en última instancia en la edad, peso y condición del paciente o animal como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitaria se pueden empacar en una ampolleta, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para administración

parenteral deberán ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

Los inyectables se pueden diseñar para administración local y sistémica. Típicamente una dosificación terapéuticamente efectiva se formula para contener una concentración de al menos alrededor de 0.1% p/p hasta alrededor de 90% p/p o más, preferiblemente más de 1% p/p del inhibidor de cinasa a los tejidos tratados. El inhibidor de cinasa se puede administrar de una vez, o se puede dividir en un número de dosis más pequeñas para administrarse en intervalos de tiempo. Se entenderá que la dosificación precisa y duración de tratamiento será en función de la ubicación de donde la composición se administra parenteralmente, el portador y otras variables que se pueden determinar empíricamente usando protocolos de prueba conocidos o por extrapolación de datos de prueba *in vivo* o *in vitro*. Cabe señalar que las concentraciones y valores de dosificación pueden también variar con la edad del individuo tratado. Se entiende además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos pueden necesitarse para ajustarse durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por lo tanto, los rangos de concentración establecidos en la presente se

pretende que ejemplifiquen y no se pretende que limiten el alcance o práctica de las formulaciones reivindicadas.

El inhibidor de cinasa se puede opcionalmente suspender en micronizado u otra forma adecuada o se puede derivar para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, que incluyen 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 la enfermedad y se puede determinar empíricamente.

Polvos Liofilizados

Los inhibidores de cinasa de la presente invención se pueden también preparar como polvos liofilizados, que se pueden reconstituir para administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados se pueden también formular como sólidos o geles.

El polvo estéril, liofilizado, se puede preparar al disolver el compuesto en una solución amortiguadora de fosfato de sodio que contiene dextrosa u otro excipiente adecuado. La filtración estéril posterior de la solución seguida por liofilización bajo condiciones estándar conocidas por aquellos de experiencia en la técnica proporciona la formulación deseada. Brevemente, el polvo

liofilizado puede opcionalmente prepararse al disolver dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, alrededor de 1-20%, preferiblemente alrededor de 5 hasta 15%, en una solución amortiguadora adecuada, tales como citrato, fosfato de sodio o potasio u otra solución amortiguadora conocida por aquellos de experiencia en la técnica en, típicamente, alrededor de pH neutro. Entonces, un inhibidor de cinasa se agrega a la mezcla resultante, preferiblemente arriba de temperatura ambiente, más preferiblemente a alrededor de 30-35°C, y agita hasta que se disuelve. La mezcla resultante se diluye al agregar más solución amortiguadora a una concentración deseada. La mezcla resultante se filtra estéril o trata para remover partículas y para asegurar la esterilidad, y distribuir en viales para liofilización. Cada vial puede contener una dosificación sencilla o dosificaciones múltiples del inhibidor de cinasa.

Administración Tópica

Los inhibidores de cinasa de la presente invención se pueden también administrar como mezclas tópicas. Las mezclas tópicas se pueden usar para administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como

cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, pigmentos, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, rocíos, supositorios, vendas, parches cutáneos o cualquiera de otras formulaciones adecuadas para administración tópica.

Los inhibidores de cinasa se pueden formular como aerosoles para aplicación tópica, tales como por inhalación (ver, Patente de E.U.A. Nos. 4,044,126, 4,414,209, y 4,364,923, que describen aerosoles para suministrar un esteróide útil para tratar enfermedades inflamatorias, particularmente asma). Estas formulaciones para administración al tracto respiratorio pueden estar en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán típicamente diámetros de menos de 50 micrones, preferiblemente menos de 10 micrones.

Los inhibidores de cinasa se pueden también formular para aplicación local o tópica, tales como para aplicación tópica a la piel y membranes mucosas, tales como en el ojo, en la forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para suminsitro transdérmico y también para administración a los ojos o mucosa, o para terapias de inhalación. Las soluciones

nasales del inhibitor de cinasa solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden también administrar.

Formulaciones para Otras Rutas de Administraciones

Dependiendo del estado de la enfermedad que se trata, otras rutas de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos, y administración rectal, se pueden también usar. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales que se usan en la presente significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que se derriten o suavizan con la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológicamente o terapéuticamente activos. Las substancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Los ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), gelatina de glicerina, carbocera, (polioxietilen glicol) y mezclas adecudas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de las diferentes bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los sopositorios

rectales se pueden preparar ya sea por el método de compression o por moldeado. El peso típico de un supositorio rectal es alrededor de 2 hasta 3 gm. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se pueden fabricar usando la misma substancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos como para las formulaciones de administración oral.

Ejemplos de Formulaciones

Los siguientes son ejemplos particulares de formulaciones orales, intravenosas y de comprimidos que pueden opcionalmente usarse con compuestos de la presente invención. Es de notar que estas formulaciones pueden variarse dependiendo del compuesto particular a usarse y la indicación para la cual la formulación se va a usar.

FORMULACION ORAL

Compuesto de la presente invención	10-100 mg
Monohidrato de ácido cítrico	105 mg
Hidróxido de sodio	18 mg
Saborizante	
Agua	c.s. hasta 100 mL

FORMULACION INTRAVENOSA

Compuesto de la presente invención	0.1-10 mg
Monohidrato de dextrosa	c.s. para hacer

	isotónica
Monohidrato de ácido cítrico	1.05 mg
Hidróxido de sodio	0.18 mg
Agua para inyección	c.s. hasta 1.0 mL

FORMULACION DE COMPRIMIDO

Compuesto de la presente invención	1%
Celulosa microcristalina	73%
Ácido esteárico	25%
Sílice coloidal	1%.

Kits que Comprenden Inhibidores de Cinasa

La invención también se dirige a kits y otros artículos de fabricación para tratar enfermedades asociadas con cinasas. Es de notar que las enfermedades se pretenden que cubran todas las afecciones para las cuales la actividad que poseen las cinasas contribuye a la patología y/o sintomatología de la afección.

En una descripción detallada, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de cinasa de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado de la enfermedad para el cual la composición se administrará, la información de almacenamiento, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a cómo

administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de empaquetado. El material de empaquetado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El kit también puede opcionalmente comprender componentes adicionales, tales como jeringas para administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis sencilla o múltiple.

La invención también proporciona kits y otros artículos de fabricación que comprenden una composición que comprende uno o más compuestos de la presente invención, en donde uno o más compuestos de la presente invención se presentan como una forma amorfa o cristalina sencilla. En una variación, la composición comprende al menos 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, ó 99% de uno o más compuestos de la presente invención donde más del 0.1%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% ó 99% de uno o más compuestos de la presente invención (en peso) se presenta en la composición como una forma amorfa o cristalina sencilla. La composición en los kits y artículos de fabricación puede opcionalmente ser una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede opcionalmente incluir además uno o más portadores farmacéuticos. Con respecto a cada una de las descripción detalladaes de arriba incluyendo una composición farmacéutica, la composición farmacéutica puede

opcionalmente formularse de tal manera que una porción de uno o más compuestos de la presente invención se presenta como una forma amorfa o cristalina sencilla durante un periodo de tiempo posterior a la administración de la formulación farmacéutica a un humano.

En otra descripción detallada, un artículo de fabricación se proporciona que comprende una composición que comprende al menos un inhibidor de cinasa de la presente invención en combinación con materiales empaquetados. El material empaquetado puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede opcionalmente comprender una etiqueta que indica el estado de la enfermedad para el cual la composición es para administrarse, información de almacenaje, información de dosificación e/o instrucciones con respecto a cómo administrar la composición. El kit puede también opcionalmente comprender componentes adicionales, tales como jeringas para administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis múltiples o sencillas.

Notar que el material empaquetado usado en kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención puede formar una pluralidad de recipientes divididos tales como una botella dividida o un paquete de papel aluminio dividido. El recipiente puede estar en

cualquier forma o formación convencional como se conoce en la técnica que se hace de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o de cartón, una botella o bote de vidrio o plástico, una bolsa re-sellable (por ejemplo, para mantener un "relleno" de comprimidos para la colocación en un recipiente diferente), o un envase alveolado con dosis individuales para presionar fuera del empaque 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 no deberá generalmente usarse para mantener una suspensión líquida. Es posible que más de un recipiente pueda usarse junto en un paquete sencillo para comercializar una forma de dosificación sencilla. Por ejemplo, los comprimidos pueden contenerse en una botella que esta a su vez contenida dentro de una caja. Típicamente el kit incluye direcciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación se desea por el médico que prescribe.

Un ejemplo particular de un kit de acuerdo con la presente invención es un llamado envase alveolado. Los envases alveolados son bien conocidos en la industria de empaquetado y se usan ampliamente para el empaquetado de formas de dosificación unitaria farmacéutica (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases alveolados generalmente consisten de una lámina de material relativamente duro que se cubre con un papel aluminio de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de empaquetado se forman cavidades en el papel de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y forma de los comprimidos o cápsulas individuales para empaquetarse o pueden tener el tamaño y forma para acomodar comprimidos y/o cápsulas múltiples para empaquetarse. Después, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades de esta manera y la lámina de material relativamente duro se sella contra el papel de plástico en la cara del papel aluminio que es opuesta de la dirección en la cual las cavidades se formaron. Como un resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, como se desee, en las cavidades entre el papel de plástico y la lámina. Preferiblemente la resistencia de la lámina es de tal manera que los comprimidos o cápsulas pueden removerse del envase alveolado al aplicar presión manualmente en las cavidades por ello una abertura se forma en la lámina en el

lugar de la cavidad. El comprimido o cápsula luego puede removerse por medio de la abertura.

Otra descripción detallada específica de un kit es un dosificador diseñado para dosificar las dosis diarias una a la vez en el orden de su uso pretendido. Preferiblemente, el dosificador se equipa con un auxiliar de memoria, para facilitar además el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de tal auxiliar de memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dosificado. Otro ejemplo de tal auxiliar de memoria es una memoria de microplaqueta que funciona con batería acoplada con un lector de cristal líquido, o señal de recordatorio oíble que, por ejemplo, lee la fecha en que la última dosis diaria se ha tomado y/o recuerda cuando la siguiente dosis se tomará.

Dosificación, Hospedero y Seguridad

Los compuestos de la presente invención son estables y pueden usarse de manera segura. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de cinasa para una variedad de sujetos (por ejemplo, humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos). La dosis óptima puede variar dependiendo de condiciones tales como, por ejemplo, el tipo de sujeto, el peso corporal del sujeto, la ruta de administración, y propiedades

específicas del compuesto particular a usarse. En general, la dosis diaria para administración oral a un adulto (peso corporal de alrededor de 60 kg) es alrededor de 1 hasta 1000 mg, alrededor de 3 hasta 300 mg, alrededor de 10 hasta 200 mg, alrededor de 100 hasta 500 mg, alrededor de 150 hasta 450 mg, alrededor de 200 hasta 400 mg, o alrededor de 200 hasta 300 mg. Se apreciará que la dosis diaria puede darse en una administración sencilla o en porciones múltiples (por ejemplo, 2 ó 3) al día.

Terapias de Combinación

Una amplia variedad de agentes terapéuticos pueden tener un efecto aditivo terapéutico o sinérgico con inhibidores de cinasa de acuerdo con la presente invención. Las terapias de combinación que comprenden uno o más compuestos de la presente invención con uno o más de otros agentes terapéuticos pueden usarse, por ejemplo, para: 1) aumentar los efectos terapéuticos de uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más de otros agentes terapéuticos; 2) reducir los efectos colaterales mostrados por uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más de otros agentes terapéuticos; y/o 3) reducir la dosis efectiva de uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, tales agentes terapéuticos pueden combinarse aditivamente o

sinérgicamente con los inhibidores de cinasa para inhibir el crecimiento celular indeseable, tal como el crecimiento celular inapropriado que resulta de condiciones benignas indeseables o crecimiento de tumor.

En una descripción detallada, se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad proliferativo celular que comprende tratar células con un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con un agente anti-proliferativo, en donde las células se tratan con el compuesto de acuerdo con la presente invención anterior, al mismo tiempo, y/o después de que las células se tratan con el agente anti-proliferativo, referido en la presente como terapia de combinación. Notar que el tratamiento de un agente antes del otro es referido en la presente como terapia secuencial, aún si los agentes también se administran juntos. Notar que la terapia de combinación se pretende cubrir cuando los agentes se administran antes o después uno del otro (terapia secuencial) así como cuando los agentes se administran al mismo tiempo.

Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con inhibidores de cinasa incluyen, pero no se limitan a, agentes anticáncer, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de plantas, y agentes biológicos.

Los agentes alquilantes son compuestos polifuncionales que tienen la capacidad de substituir grupos alquilo por iones de hidrógeno. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, por ejemplo clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo tiotepa), sulfonatos de alquil alcona (por ejemplo busulfan), nitrosoureas (por ejemplo carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes alquilantes no clásicos (altretamina, dacarbazina, y procarbazina), compuestos de platino (carboplastina y cisplatina). Estos compuestos reaccionan con grupos fosfato, amino, hidroxilo, sulfhidrilo, carboxilo, e imidazol. Bajo condiciones fisiológicas, estos fármacos ionizan y producen iones positivamente cargados que se enlazan a ácidos nucleicos y proteínas susceptibles, llevando a detener el ciclo celular y/o muerte celular. La terapia de combinación que incluye un inhibidor de cinasa y un agente alquilante puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reduce los efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes antibióticos son un grupo de fármacos que se producen en una manera similar a los antibióticos como una modificación de productos naturales. Los ejemplos de

agentes antibióticos incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas (por ejemplo doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y antracendiona), mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicatomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular al dirigir componentes celulares diferentes. Por ejemplo, las antraciclinas se considera generalmente que interfieren con la acción de topoisomerasa II del ADN en las regiones del ADN transcripcionalmente activo, que lleva a escisiones de la hebra de ADN. La bleomicina se considera generalmente para quelar el hierro y forma un complejo activado, que luego se enlaza a bases de ADN, provocando las escisiones de hebra y la muerte celular. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor de cinasa y un agente antibiótico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir los efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes antimetabólicos son un grupo de fármacos que interfieren con procesos metabólicos vitales para la fisiología y proliferación de células de cáncer. Las células de cáncer activamente proliferativas requieren continuas síntesis de grandes cantidades de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, y otros constituyentes celulares vitales. Muchos de los antimetabolitos inhiben la síntesis de nucleósidos de purina o pirimidina o inhiben

las enzimas de replicación de ADN. Algunos antimetabolitos también interfieren con la síntesis de ribonucleósidos y ARN y/o metabolismo de aminoácido y síntesis de proteína también. Al interferir con la síntesis de constituyentes celulares vitales, los antimetabolitos pueden retardar o detener el crecimiento de las células de cáncer. Los ejemplos de agentes antimetabólicos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentoestatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa, y gemcitabina. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor de cinasa y un agente antimetabólico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes hormonales son un grupo de fármacos que regulan el crecimiento y desarrollo de sus órganos objetivo. La mayoría de los agentes hormonales son esteroides del sexo y sus derivados y análogos del mismo, tales como estrógenos, andrógenos, y progestinas. Estos agentes hormonales pueden servir como antagonistas de receptores para los esteroides del sexo para regular completamente la expresión del receptor y la transcripción de genes vitales. Los ejemplos de tales agentes hormonales son estrógenos sintéticos (por ejemplo dietilestibestrol),

antiestrógenos (por ejemplo tamoxifen, toremifeno, fluoximesterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida, flutamida), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), cetoconazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de megestrol y mifepristona. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor de cinasa y un agente hormonal puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes derivados de plantas son un grupo de fármacos que se derivan de plantas o modificados con base en la estructura molecular de los agentes. Los ejemplos de agentes derivados de plantas incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo, etoposido (VP-16) y teniposido (VM-26)), taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). Estos agentes derivados de plantas generalmente actúan como agentes antimicóticos que enlazan a la tubulina e inhiben la mitosis. Las podofilotoxinas tales como etoposido se consideran para interferir con la síntesis de ADN al interactuar con topoisomerasa II, llevando a la escisión de la hebra de ADN. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor de cinasa y un agente derivado de plantas puede

tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer y reducir efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

Los agentes biológicos son un grupo de biomoléculas que producen regresión de cáncer/tumor cuando se usan solos o en combinación con quimioterapia y/o radioterapia. Los ejemplos de agentes biológicos incluyen, pero no se limitan a, proteína inmuno-moduladoras tales como citoquinas, anticuerpos monoclonales contra antígenos del tumor, genes supresores del tumor, y vacunas para el cáncer. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor de cinasa y un agente biológico puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en cáncer, aumentar las respuestas inmunes del paciente para señales tumorígenas, y reducir los efectos colaterales potenciales asociados con este agente quimioterapéutico.

Las citoquinas poseen actividad inmunomoduladora profunda. Algunas citoquinas tales como interleucina-2 (IL-2, aldesleucina) e interferón han demostrado actividad antitumor y se han aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal metastático y melanoma maligno metastático. La IL-2 es un factor de crecimiento de célula T que es central para respuestas inmunes mediadas por célula T. Los efectos antitumor selectivos de IL-2 en algunos pacientes se consideran que

es el resultado de una respuesta inmune mediada por célula que discrimina entre auto y no auto. Los ejemplos de interleucinas que pueden usarse en conjunto con el inhibidor de cinasa incluyen, pero no se limitan a, interleucina 2 (IL-2), e interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12).

El interferón incluye más de 23 subtipos relacionados con las actividades traslapadas, todos de los subtipos IFN dentro del alcance de la presente invención. El IFN ha demostrado actividad contra muchas malignidades sólidas y hematológicas, la última parece ser particularmente sensible.

Otras citoquinas que pueden usarse en conjunto con un inhibidor de cinasa incluyen aquellas citoquinas que producen efectos profundos en la hematopoyesis y funciones inmunes. Los ejemplos de tales citoquinas incluyen, pero no se limitan a eritropoyetina, granulocito-CSF (filgrastin), y granulocito, macrófago-CSF (sargramostim). Estas citoquinas pueden usarse en conjunto con un inhibidor de cinasa para reducir la toxicidad mielopoyética inducida por quimioterapia.

Otros agentes inmuno-moduladores diferentes a las citoquinas también pueden usarse en conjunto con un inhibidor de cinasa para inhibir el crecimiento celular anormal. Los ejemplos de tales agentes inmuno-moduladores

incluyen, pero no se limitan a bacilo Calmette-Guerin, levamisol, y octreotido, un octapéptido de larga duración que imita los efectos de la somoestatina de la hormona que se presenta naturalmente.

Los anticuerpos monoclonales contra los antígenos de tumor son anticuerpos producidos contra los antígenos expresados por tumores, preferiblemente antígenos específicos del tumor. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal HERCEPTIN® (Trastruzumab) se eleva contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidermal humano (HER2) que se sobreexpresa en algunos tumores de mama incluyendo cáncer de mama metastático. La sobreexpresión de la proteína HER2 se asocia con más enfermedades agresivas y prognosis pobres en la clínica. El HERCEPTIN® se usa como un agente sencillo para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2. La terapia de combinación incluyendo inhibidor de cinasa y HERCEPTIN® puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en tumores, especialmente en cánceres metastáticos.

Otro ejemplo de anticuerpos monoclonales contra antígenos es RITUXAN® (Rituximab) que se eleva contra CD20 en células de linfoma y selectivamente elimina células B maduras y pre-B $CD20^+$ malignas y normales. El RITUXAN® se usa como agente sencillo para el tratamiento de pacientes

con linfoma no de Hodgkin de célula B, CD20+, folicular o de grado menor recurrente o refratorio. La terapia de combinación incluyendo inhibidor de cinasa y RITUXAN® puede tener efectos sinérgicos terapéuticos no solamente en el linfoma, sino también en otras formas o tipos de tumores malignos.

Los genes supresores del tumor son genes que funcionan para inhibir el crecimiento celular y los ciclos de división, de esta manera previenen el desarrollo de neoplasia. Las mutaciones en los genes supresores del tumor provocan que la célula ignore uno o más de los componentes de la red de señales inhibidoras, vencer los puntos de verificación del ciclo celular y resultando en una velocidad superior del crecimiento celular controlado – cáncer. Los ejemplos de los genes supresores del tumor incluyen, pero no se limitan a, DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 y BRCA2.

El DPC-4 está involucrado en cáncer pancreático y participa en una trayectoria citoplásmica que inhibe la división celular. El NF-1 se codifica para una proteína que inhibe Ras, una proteína inhibidora citoplásmica. El NF-1 se involucra en neurofibroma y feocromocitomas del sistema nervioso y leucemia mieloide. El NF-2 codifica una proteína nuclear que está involucrada en meningioma, schwanoma, y ependimoma del sistema nervioso. El RB se codifica para la

proteína pRB, una proteína nuclear que es un inhibidor principal del ciclo celular. El RB está involucrado en retinoblastoma así como cáncer de hueso, vejiga, pulmón de célula pequeña y de mama. El P53 se codifica para la proteína p53 que regula la división celular y puede inducir apoptosis. La mutación e/o inacción de p53 se encuentra en un rango amplio de canceres. El WT1 está involucrado en el tumor de Wilms de los riñones. El BRCA1 está involucrado en cáncer de mama y ovarios y BRCA2 está involucrado en cáncer de mama. El gen supresor del tumor puede transferirse en las células del tumor donde produce sus funciones supresoras del tumor. La terapia de combinación incluyendo un inhibidor de cinasa y un supresor de tumor puede tener efectos sinérgicos terapéuticos en pacientes que padecen de varias formas de canceres.

Las vacunas de cáncer son un rupo de agentes que inducen la respuesta inmune específica del cuerpo a los tumores. La mayoría de las vacunas de cáncer bajo investigación y desarrollo y ensayos clínicos son antígenos asociados con el tumor (TAA, por sus siglas en inglés). Los TAA son estructuras (esto es proteínas, enzimas o carbohidratos) que están presentes en células de tumor y relativamente ausentes o disminuídas en células normales. En virtud de ser casi únicos a la célula de tumor, los TAA proporcionan objetivos para el sistema inmune para

reconocer y provocar su destrucción. Los ejemplos de TAA incluyen, pero no se limitan a gangliosidas (GM2), antígeno específico de próstata (PSA), fenoproteína alfa (AFP), antígeno carcinoembriónico (CEA) (producido por cánceres de colon y otros adenocarcinomas, por ejemplo cánceres de mama, pulmón, gástrico, y páncreas), antígenos asociados al melanoma (MART-1, gp100, MAGE 1,3 tirosinasa), fragmentos E6 y E7 de virus de papiloma, células enteras o porciones/lisados de células de tumor antólogo y células de tumor alogenéico.

Puede usarse un adyuante para aumentar la respuesta inmune a TAA. Los ejemplos de adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, bacilo Calmette-Guerin (BCG), lipopolisacáridos de endotoxina, hemocianina de lapa gigante (GKLH, por sus siglas en inglés), interleucina 2 (IL-2), factor estimulante de colonia de granulocito-marófago (GM-CSF, por sus siglas en inglés) y citoxano, un agente quimioterapéutico que se considera que reduce la supresión inducida por tumor cuando se da en dosis bajas.

EJEMPLOS:

1. Preparación de Inhibidores de Cinasa

Pueden desarrollarse varios métodos para sintetizar compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos representativos para sintetizar estos compuestos se

proporcionan en los Ejemplos. Se nota, sin embargo, que los compuestos de la presente invención también pueden sintetizarse por otras rutas sintéticas que otros pueden idear.

Se reconocerá que ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención tienen átomos con ligaduras a otros átomos que confieren una estereoquímica particular al compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede resultar en la creación de mezclas de estereoisómeros diferentes (enantiómeros, diaestereómeros). Salvo que se especifique una estereoquímica aprticular, la recitación de un compuesto se pretende que abarque todos los estereisómeros posibles diferentes.

Varios métodos para separar mezclas de diferentes estereoisómeros se conocen en la técnica. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede reaccionar con un agente re resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos. Los diaestereómeros pueden entonces separarse con objeto de recuperar los enantiómeros ópticamente uros. Los complejos disociables pueden también usarse para resolver enantiómeros (por ejemplo sales diaestereoisoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen típicamente propiedades físicas suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión,

puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) que pueden separarse fácilmente al tomar ventaja de estas desemejanzas. Por ejemplo, los diaestereómeros típicamente pueden separarse por cromatografía o por técnicas de separación/resolución con base en diferencias en solubilidad. Una descripción más detallada de las técnicas que pueden usarse para resolver estereoisómeros de compuestos de su mezcla racémica pueden encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden prepararse como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la forma base libre del compuesto con un ácido inorgánica u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, la sal de adición base farmacéuticamente aceptable de un compuesto puede prepararse al hacer reaccionar la forma ácida libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicas y orgánicas apropiados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se establecen en la sección de definiciones de esta Solicitud. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos pueden prepararse usando sales de los materiales o intermediarios de partida.

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos pueden prepararse de la correspondiente forma de sal de adición ácida o sal de adición base correspondiente. Por ejemplo, el compuesto en una forma de sal de adición ácida puede convertirse a la correspondiente base libre al tratar con una base apropiada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). El compuesto en una forma de sal de adición base puede convertirse al correspondiente ácido libre al tratar con un ácido apropiado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc).

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

Los compuestos en una forma no oxidada pueden prepararse de N-óxidos de los compuestos al tratar con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre,

trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxanos acuoso, o similares) a 0 hasta 80°C.

Los derivados de profármacos de los compuestos pueden prepararse por métodos conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales ver Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden prepararse al hacer reaccionar un compuestos no derivado con un agente carbamilante apropiado (por ejemplo, cloruro de 1,1-aciloxialquilcarbono, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

Los derivados protectores de los compuestos pueden hacerse por métodos conocidos por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas que aplican a la creación de grupos protectores y su remoción puede encontrarse en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse convenientemente, o formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo

hidratos). Los hidratos de compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por recristalización de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden también 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 diaestereoisoméricos, separar los diaestereómeros y recuperar el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diaestereoméricos covalentes de compuestos, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoisoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubuilidades, reactividad, etc.) y puede separarse rápidamente al tomar ventaja de estas desemejanzas. Los diaestereómeros pueden separarse por cromatografía o, preferiblemente, por técnicas de separación/resolución, junto con el agente de resolución, por cualquiera de los medios prácticos que no resultarían en racemización. Una descripción más detallada de las técnicas que aplican a la resolución de estereoisómeros de

compuestos 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 usa en la presente los símbolos y convenciones usadas en estos procesos, esquemas de reacción y ejemplos son consistentes con aquellos usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Se usan generalmente las abreviaturas de letra sencilla o tres letras estándares para designar residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se note de otra manera. A menos que se note de otra manera, todos los materiales de partida se obtienen de distribuidores comerciales y se usan sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a través de la especificación:

g (gramos);	mg (miligramos);
L (litros);	mL (mililitros);
µL (microlitros);	psi (libras por pulgada cuadrada);
M (molar);	mM (milimolar);
i.v. (intravenoso);	Hz (Hercios);
MHz (megahercios);	mol (moles);

mmol (milimoles);

min (minutos);

pf (punto de fusión);

Tr (tiempo de retensión);

MeOH (metanol);

TEA (trietilamina);

TFAA (anhídrido trifluoroacético);

DMSO (dimetilsulfóxido);

DME (1,2-dimetoxietano);

DCE (dicloroetano);

DMPU (N,N'-dimetilpropilenurea);

IBCF (cloroformiato de isobutilo);

HOSu (N-hidroxisuccinimida);

Et_2O (éter de dietilo);

BOC (tert-butiloxicarbonil);

DCC (diciclohexilcarbodiimida);

Ac (acetilo);

TA (temperatura ambiente);

h (horas);

CCD (cromatografía de capa delgada);

RP (fase inversa);

i-PrOH (isopropanol);

TFA (ácido trifluoroacético);

THF (tetrahidrofurano);

EtOAc (acetato de etilo);

DCM (diclorometano);

DMF (N,N-dimetilformamida);

CDI (1,1-carbonildiimidazol);

HOAc (ácido acético);

HOBT (1-hidroxibenzotriazol);

EDCI (clorohidrato de etilcabodiimida);

FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo);

CBZ (benciloxicarbonilo);

atm (atmósfera);

TMSE (2-(trimetilsilil)etilo); TMS (trimetilsililo);

TIPS (triisopropilsililo); TBS (t-butildimetilsililo);

DMAP (4-dimetilaminopiridina); Me (metilo);

OMe (metoxi); Et (etilo);

Et (etilo); tBu (tert-butilo);

HPLC (cromatografía líquida de alta presión);

BOP (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);

TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio);

mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico).

Todas las referencias a éter o Et_2O son para éter de dietilo, salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique de otra manera, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se conducen bajo una atmósfera inerte a TA a menos que se note de otra manera.

Los espectros de ^1H RMN se registraron en un Bruker Avance 400. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de Hercios (Hz). Los patrones de empalme describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q 8cuarteto), m (multiplito), br (amplio).

Los espectros de masa de baja resolución (EM) y los datos de pureza de compuestos se adquirieron en un sistema de cuatro polos sencillo Waters ZQ CL/EM equipado con una fuente de

ionización por electrorocío (ESI), detector de UV (220 y 254 nm), y detector de difracción de luz evaporativa (ELSD). La cromatografía de capa delgada se realizó en placas de gel de sílice E. Merck de 0.25 mm (60F-254), visualizadas con luz UV, ácido etanólico fosfomolíbdico al 5%, solución de ninhidrina o p-anisaldehído. La cromatografía de columna instantánea se realizó en gel de sílice (230-400 malla, Merck).

Los materiales y reactivos de partida usados para preparar estos compuestos están ya sea disponibles de fuentes comerciales tales como la Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o pueden prepararse por métodos bien conocidos para una persona de experiencia ordinaria en la técnica, siguiendo los procedimientos descritos en tales referencias estándares 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 Compuestos, vols. 1-5 and supps., 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 través de esta solicitud se incorporan en la presente para referencia.

2. Esquemas de Reacción Sintéticos para Inhibidores de Cinasa de la Presente Invención

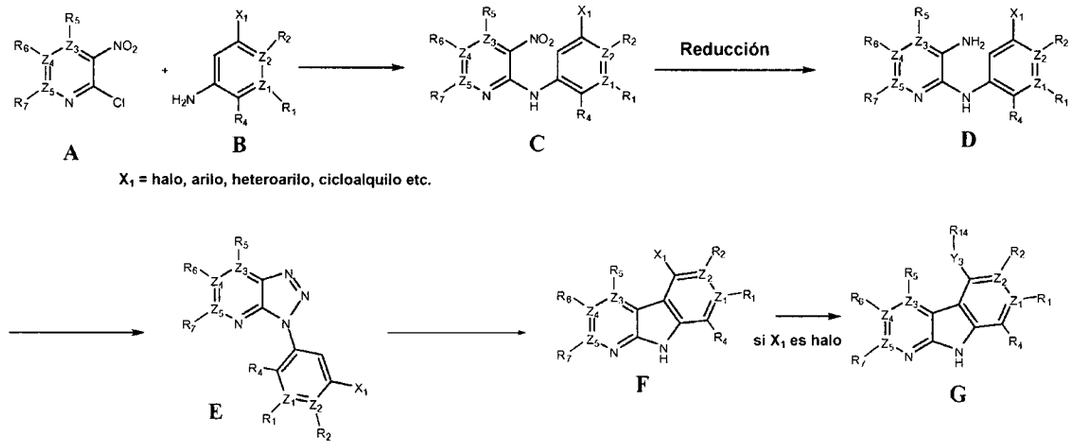
Los inhibidores de cinasa de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema de reacción mostrado enseguida. Otros esquemas de reacción podrán divisarse rápidamente por aquellos expertos en la técnica. Deberá apreciarse también que una variedad de solventes diferentes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden variar para optimizar los rendimientos de las reacciones.

En las reacciones descritas de aquí en adelante puede ser necesario proteger los grupos funconales reactivos, por ejemplo grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, donde estos se desean en el producto final, para evitar la participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar, para ejemplos ver T.W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Métodos Experimentales

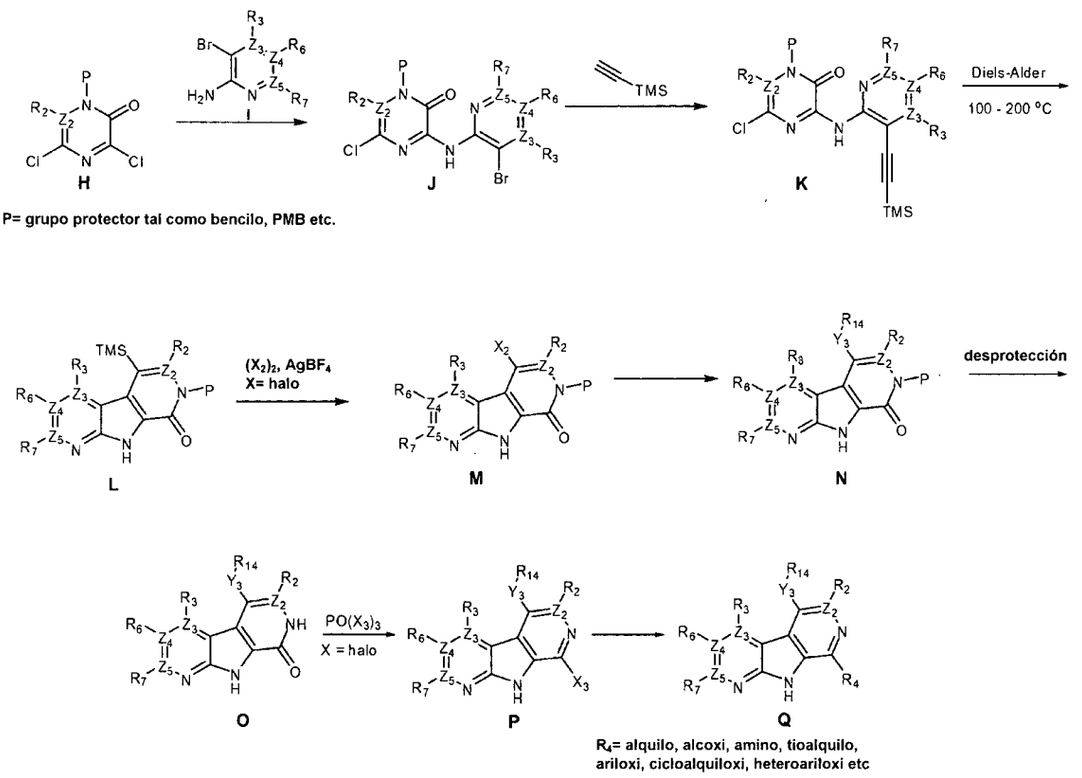
Las rutas sintéticas generales para producir compuestos de la presente invención se muestran en los Esquemas de Reacción 1-8.

Esquema de Reacción 1:



Con referencia al Esquema de reacción 1, el Compuesto A y el Compuesto B se mezclan y tratan bajo una variedad de condiciones para formar el Compuesto C. Por ejemplo, la mezcla del Compuesto A y Compuesto B puede someterse a radiación por microondas, ya sea pura o en un solvente apropiado, a temperaturas en el rango desde 80°C hasta 200°C. El grupo nitro en el Compuesto C se reduce por, por ejemplo, hidrogenación catalítica o reducciones de metal (por ejemplo, con $SnCl_2$) para formar el Compuesto D. El Compuesto D se convierte al Compuesto E usando $NaNO_2$ bajo condiciones apropiadas (por ejemplo, en AcOH). El Compuesto E se trata con un ácido (por ejemplo, ácido o-fosfórico) o bajo vacío instantáneo a 150°C hasta 350°C para obtener el Compuesto F. Si X_1 en el Compuesto F es halo, el Compuesto F puede convertirse además al Compuesto G ya sea al tratar con alcohol, amina, tiol o por acoplamiento tipo Suzuki.

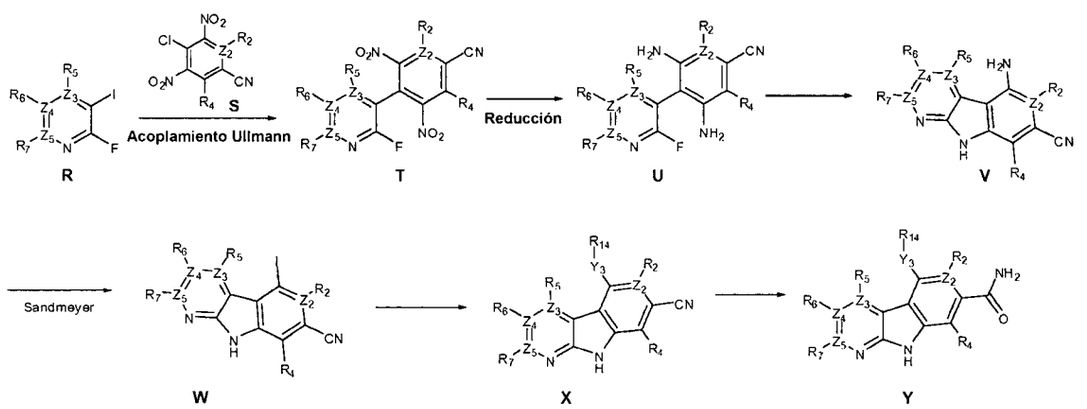
Esquema de reacción 2:



Con referencia al Esquema de reacción 2, el Compuesto H se hace reaccionar con el Compuesto I usando acoplamiento tipo Sonogashira para dar el Compuesto J. El Compuesto J se hace reaccionar con etiniltrimetilsilano bajo condiciones apropiadas (por ejemplo, mediado por Pd en presencia o ausencia de una base) para proporcionar el Compuesto K. El Compuesto K se transforma al Compuesto L bajo condiciones de reacción Diels-Alder (por ejemplo, calentar hasta una temperatura entre 100°C y 200°C). El grupo TMS en el Compuesto L se convierte al grupo halo para proporcionar el Compuesto M. El Compuesto M se convierte además al Compuesto N ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol, o

por acoplamiento de tipo Suzuki. La desprotección del Compuesto N proporciona el Compuesto O. El Compuesto O se trata con POX3 para obtener el Compuesto P. El Compuesto P se convierte además al Compuesto Q ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol, o por acoplamiento de tipo Suzuki.

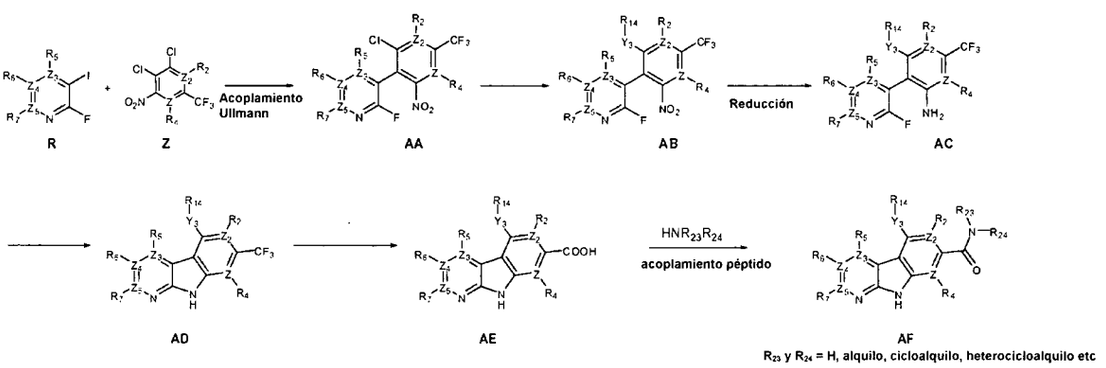
Esquema de Reacción 3:



Con referencia al Esquema de reacción 3, el acoplamiento Ullmann del Compuesto R con el Compuesto S proporciona el Compuesto T. El grupo nitro en el Compuesto T se reduce (por ejemplo, por hidrogenación catalítica o reducciones de 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 se convierte además al Compuesto X ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol, o por acoplamiento de tipo Suzuki. El grupo ciano del Compuesto X se hidroliza al

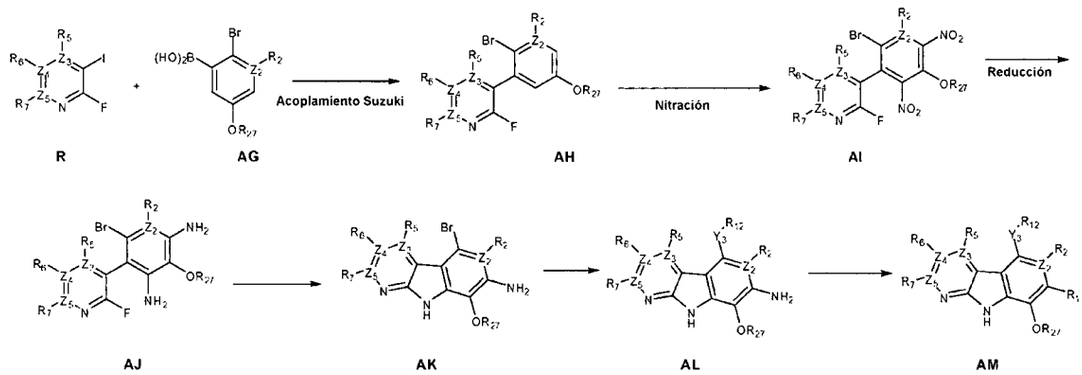
tratar el Compuesto X con una base (por ejemplo, KOH) para obtener el Compuesto Y.

Esquema de reacción 4:



Con referencia al Esquema de reacción 4, el acoplamiento Ullmann del Compuesto R con el Compuesto Z proporciona el Compuesto AA. El Compuesto AA se convierte además al Compuesto AB ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol, o por acoplamiento de tipo Suzuki. El grupo nitro en el Compuesto AB se reduce (por ejemplo, por hidrogenación catalítica o reducciones de metal tal como con Fe) para formar el Compuesto AC. El Compuesto AC se cicliza para formar el Compuesto AD. El Compuesto AD se trata con ácido para proporcionar el Compuesto AE. El acoplamiento péptido del Compuesto AE con una amina apropiada proporciona el Compuesto AF.

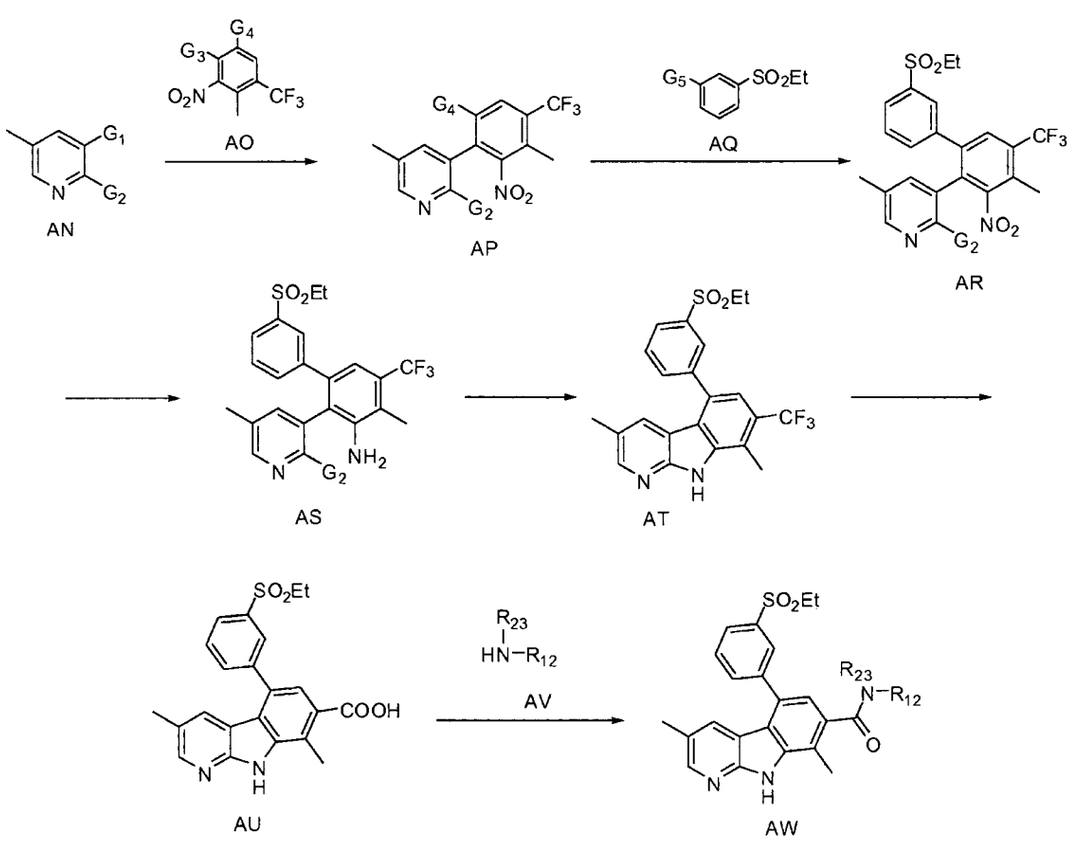
Esquema de reacción 5:



Con referencia al Esquema de reacción 5, el acoplamiento tipo Suzuki del Compuesto R con un ácido borónico (Compuesto AG) bajo condiciones mediadas por Pd (por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$ en presencia de base tal como Na_2CO_3 en un solvente apropiado a temperaturas en el rango desde 50°C hasta 200°C) proporciona el Compuesto AH. El Compuesto AH se somete a condiciones de nitración (por ejemplo, HNO_3/H_2SO_4) para obtener el Compuesto AI. Los grupos nitro en el Compuesto AI se reducen (por ejemplo, por hidrogenación catalítica o reducciones de metal tal como con Fe) para formar el Compuesto AJ. El Compuesto AJ se cicliza para formar el Compuesto AK. El Compuesto AK se convierte además al Compuesto AL ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol, o por acoplamiento de tipo Suzuki. El Compuesto Al puede convertirse al derivado halo correspondiente (Compuesto AM con R_1=halo) por reacción Sandmeyers o a las correspondientes amidas (Compuesto AM

con R_1=NHCOR$_{28}$) por el acoplamiento péptido con ácidos apropiados.

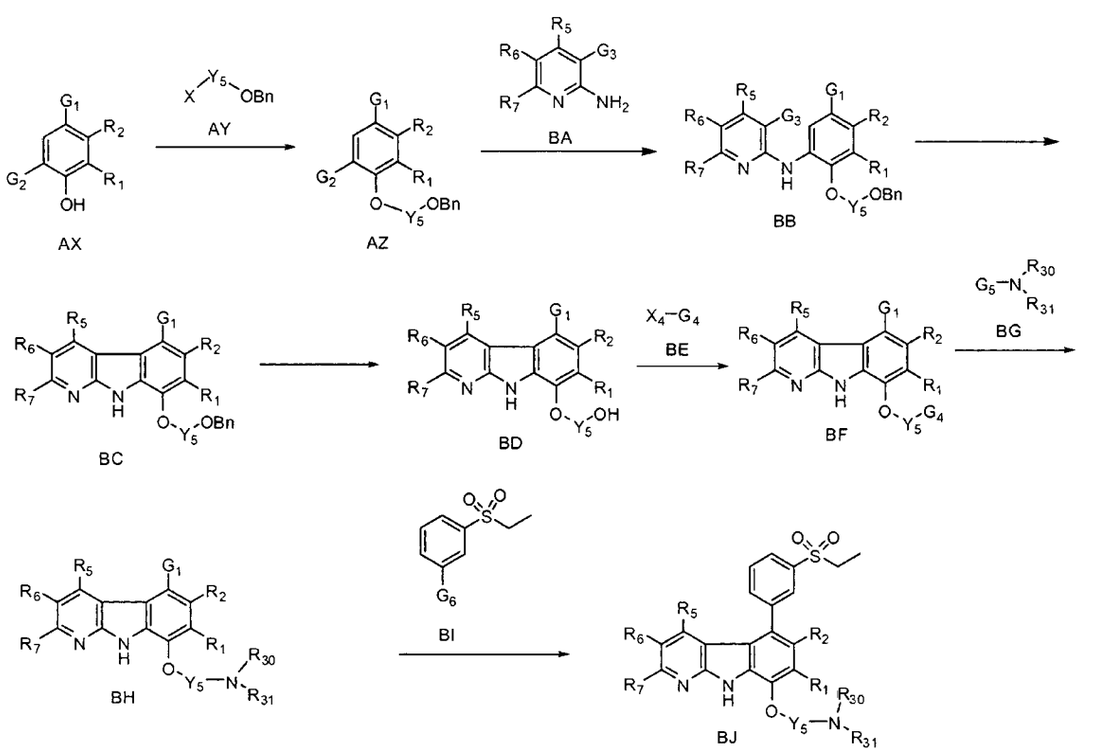
Esquema de reacción 6:



Con referencia al Esquema de reacción 6, el acoplamiento Ullmann del Compuesto AN con el Compuesto AO proporciona el Compuesto AP. El Compuesto AP se convierte además al Compuesto AR por el acoplamiento tipo Suzuki. El grupo nitro en el Compuesto AR se reduce (por ejemplo, por hidrogenación catalítica o reducciones de metal tal como con Fe) para formar el Compuesto AS. El Compuesto AS se

cicliza para formar el Compuesto AT. El Compuesto AT se hidroliza con ácido para proporcionar el Compuesto AU. El acoplamiento péptido del Compuesto AU con aminas apropiadas tipo AV proporciona el Compuesto AW.

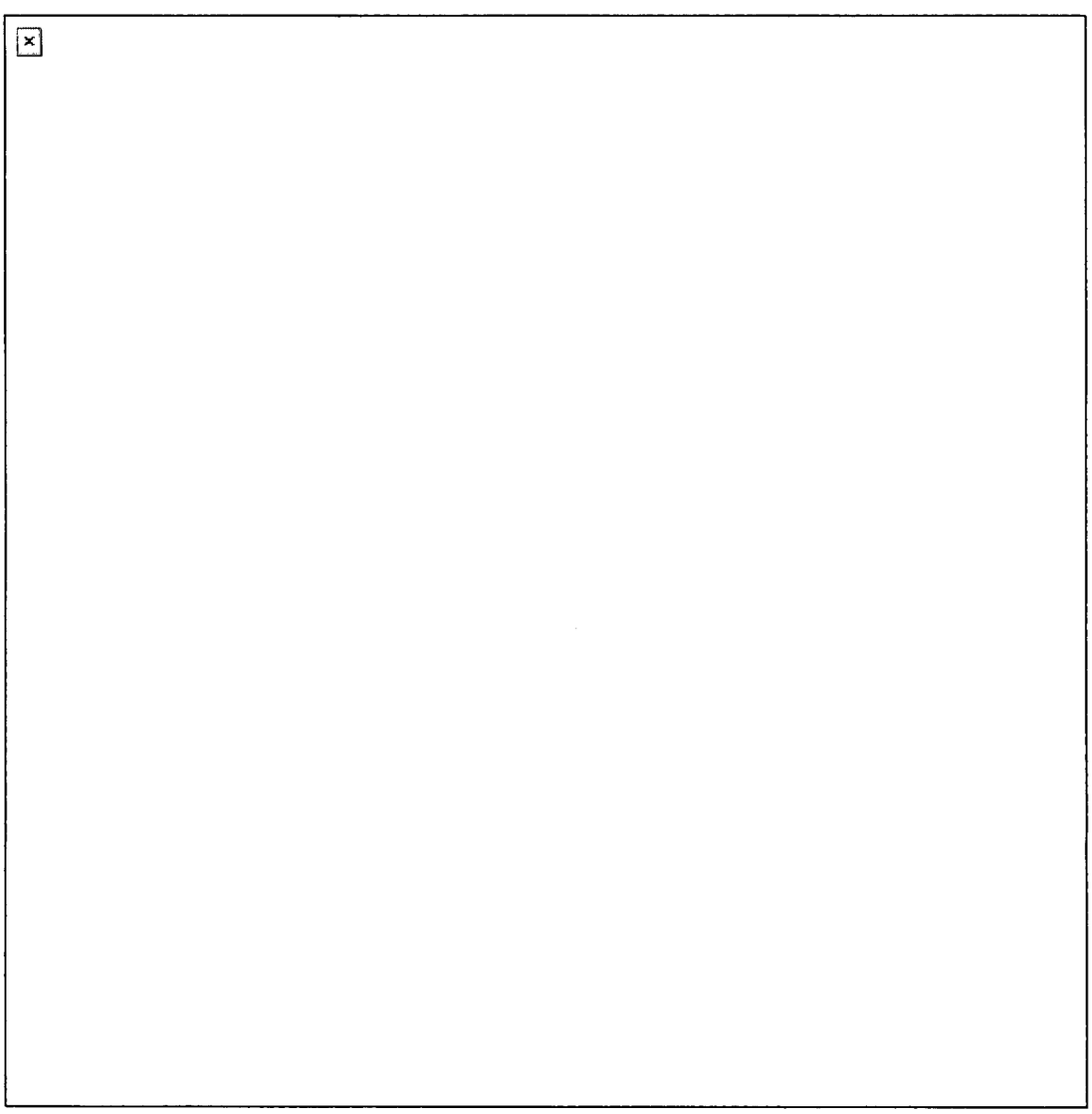
Esquema de reacción 7:



Con referencia al Esquema de reacción 7, el Compuesto AX se alquila ya sea por reacción Mitsunobu o reacción de substitución nucleofílica mediada por base con haluros de alquilo diferentes para proporcionar el Compuesto AZ. La reacción Buchwald de amina BA aromática con el Compuesto AZ forma el Compuesto BB. La reacción Heck intramolecular se lleva a cabo en el Compuesto BB para proporcionar el Compuesto BC. Por manipulación del grupo funcional en el

Compuesto BC, se convierte el grupo hidroxilo protegido a un grupo de partida apropiado en el Compuesto BF por medio del Compuesto BD. El desplazamiento directo del grupo de partida en el Compuesto BF por una amina apropiada BG proporciona el Compuesto BH. La reacción de acoplamiento tipo Suzuki entre el Compuesto BH y el Compuesto BI puede realizarse para formar el Compuesto BJ.

Esquema de reacción 8:



Con referencia al Esquema de reacción 8, una substitución nucleofílica aromática en el Compuesto BK con BL proporciona el Compuesto BM. Por medio de la reacción de substitución electrofílica aromática, el anillo aromático puede halogenarse apropiadamente para dar el Compuesto BO. La reacción Buchwald en el Compuesto BO con el Compuesto BP proporciona el Compuesto BO. Los grupos nitro en el Compuesto BQ se reducen (por ejemplo, por hidrogenación catalítica o reducciones de metal tal como con Fe) para formar el Compuesto BR. El Compuesto BR se cicliza para formar el Compuesto BS. El Compuesto BS puede convertirse al derivado halo correspondiente (Compuesto BU con Gn=halo) por reacción Sandmeyers. El Compuesto BU se convierte además al Compuesto BW ya sea al tratar con alcohol, amina o tiol, o por acoplamiento de tipo Suzuki con el Compuesto BV.

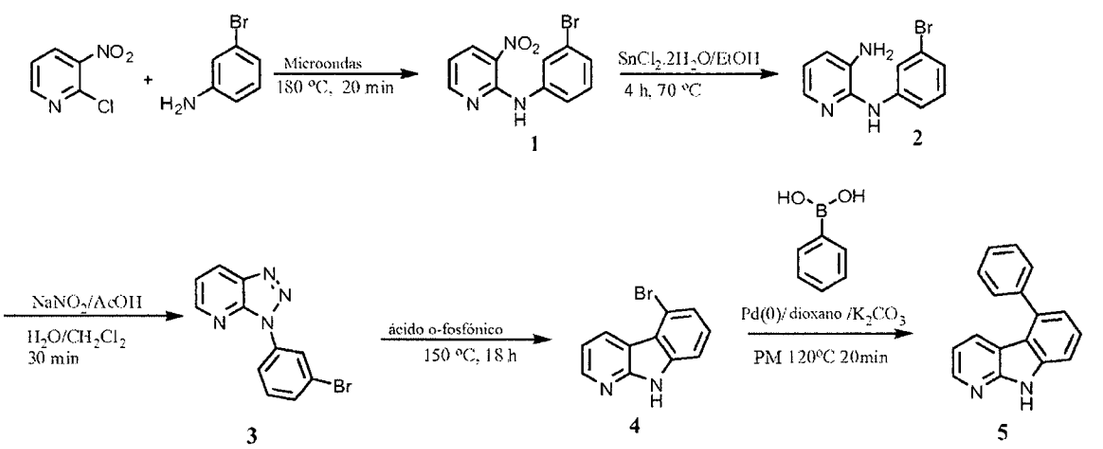
En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, pueden seleccionarse los diversos substituyentes de entre los diversos substituyentes de otra manera enseñados en la presente.

Las descripciones de las síntesis de compuestos particulares de acuerdo con la presente invención que se basan en los esquemas de reacción anteriores se establecen en la presente.

3. Ejemplos de los Inhibidores de cinasa

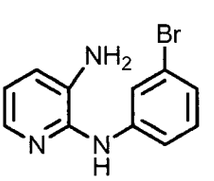
La presente invención se ejemplifica además, pero no se limita por, los siguientes ejemplos que describen la síntesis de los compuestos particulares de conformidad a la invención.

Compuesto 1: N-(3-bromofenil)-3-nitropiridin-2-amina



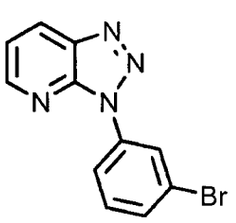
La 2-Cloro-3-nitropiridina (2.0 g, 12.6 mmol, 1 eq) se hizo reaccionar con 5-bromoanilina (4.12 ml, 37.8 mmol, 3 eq) durante 20 minutos a 180°C en un reactor de microondas. El producto se aisló por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo (4.9 g). [M+H] calculado para $C_{11}H_8BrN_3O_2$, 293; encontrado 293.

Compuesto 2: N2-(3-bromofenil)piridin-2,3-diamina



El Compuesto 1 (4.9 g, 16.6 mmol) se disolvió en etanol (20 ml). Dihidrato de cloruro de estaño (II) (7.5 g, 33.3 mmol) se agregó y la solución se agitó a 70°C durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título. El producto se confirmó por CL-EM. La adición de trietilamina en exceso causa que se forme un sólido. El sólido se filtró y la solución se evapora para dar un sólido blanco opaco. El sólido se recristaliza del etanol para proporcionar el compuesto del título (3.8 g, 86%). [M+H] calculado para $C_{11}H_{10}BrN_3$, 265; encontrado 265.

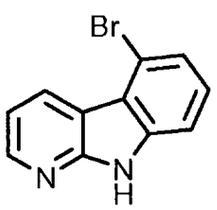
Compuesto 3: 3-(3-bromofenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina



El Compuesto 2 (3.8 g, 14.4 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido acético (4 mL), agua (4 mL) y cloruro de metileno (4 mL). La mezcla se enfrió a 0°C, luego nitrato de sodio (1.29 g, 18.7 mmol) se agregó lentamente. Una vez terminada la adición de nitrato de sodio, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y agitó durante 20 minutos. El producto propuesto se confirmó por CL-EM. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (30 mL) y lavó con agua (3x30

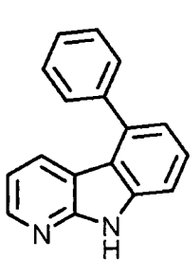
mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y evaporó luego para proporcionar el compuesto del título (2.9 g, 73%). [M+H] calculado para $C_{11}H_7BrN_4$, 274; encontrado, 274.

Compuesto 4: 5-bromo-9H-pirido[2,3-b]indol



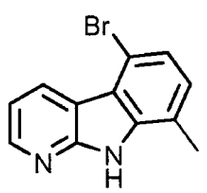
El Compuesto 3 (2.8 g, 10.2 mmol) se disolvió en ácido orto-fosfórico (40 mL). La mezcla se calentó a 150°C durante 18 horas, y el producto pretendido se confirma por CL-EM. La mezcla se enfrió a 0°C y neutralizó con NaOH acuoso. El producto crudo se extrajo con cloruro de metileno y purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 4 (180 mg, 9%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 7.44 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{12}N2$, 245; encontrado 245.

Compuesto 5: 5-fenil-9H-pirido[2,3-b]indol



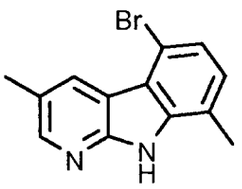
El Compuesto 4 (20 mg, 0.081 mmol) se mezcló con ácido fenilborónico (20 mg, 0.16 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 0.016 mmol) en una solución que comprende dioxano (3 mL) y una solución de K_2CO_3 saturado (1 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 20 minutos. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título como un sólido color canela (4 mg, 22%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1 H) 8.10 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 7.67 (m, 2 H) 7.60 (m, 5 H) 7.27 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{12}N2$, 245; encontrado 245.

Compuesto 6: 5-bromo-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



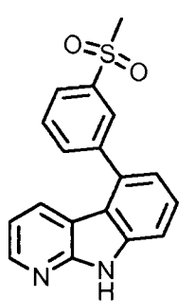
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 4 excepto que la 5-bromo-2-metilanilina se usó como el material de partida. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 7.44 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{12}N2$, 257; encontrado 257.

Compuesto 7: 5-bromo-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 4. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.48 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 7.18 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.01 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{13}H_{11}BrN2$ 275, 277; encontrado, 275.2, 277.2.

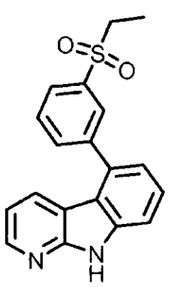
Compuesto 8: 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5 usando ácido 3-metilsulfonilfenilborónico. Rendimiento = 27%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J=0.076 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.08 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 8.02 (d,

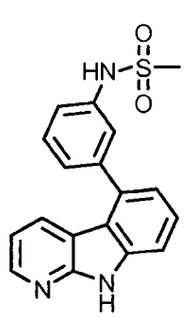
J=7.6 Hz, 1 H) 7.87 (t, 1 H) 7.68 (d, J=6.04, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 7.19 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.03 (m, 1 H) 3.32 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{18}H_{14}N_2O_2S$, 323; encontrado, 323.

Compuesto 9: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



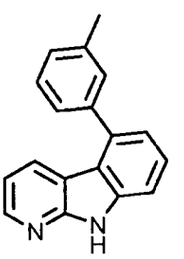
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5 usando ácido 3-etilsulfonilfenilborónico. Rendimiento = 48%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.09 (t, 2 H) 8.02 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 7.88 (t, 1 H) 7.74 (m, 2 H) 7.35 (m, 2 H) 3.30 (s, 2 H) 1.28 (m, 3 H). [M+H] calculado para $C_{19}H_{16}N_2O_2S$, 337; encontrado 337.

Compuesto 10: N-(3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)etansulfonamida



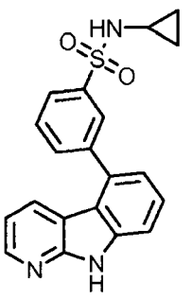
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5 usando ácido 3-(metansulfonilamino)fenilborónico. Rendimiento = 63%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1 H) 8.28 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=4.04 Hz, 2 H) 7.57 (t, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.41 (m, 1 H) 7.32 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.31 (t, 1 H) 2.93 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{18}H_{15}N_3O_2S$, 338; encontrado 338.

Compuesto 11: 5-m-tolil-9H-pirido[2,3-b]indol



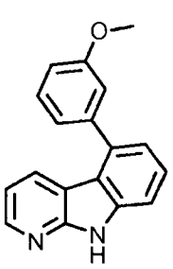
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5 usando ácido m-tolilborónico. Rendimiento = 18%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1 H) 8.01 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=4.8 Hz, 2 H) 7.45 (t, 1 H) 7.39 (m, 3 H) 7.21 (t, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 3.30 (m, 3 H). [M+H] calculado para $C_{18}H_{14}N_2$ 259; encontrado 259.

Compuesto 12: N-ciclopropil-3-(9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5 usando ácido 3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenilborónico. Rendimiento = 19%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.06 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 7.81 (t, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.28 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 7.18 (t, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 1.28 (s, 2 H) 0.53 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{17}N_3O_2S$ 364; encontrado 364.

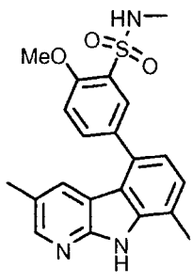
Compuesto 13: 5-(3-metoxifenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación

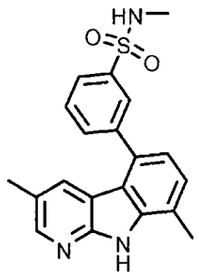
del Compuesto 5 usando ácido 3-metoxifenilborónico. Rendimiento = 42%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, J=7.08 Hz, 1 H) 7.60 (m, 2 H) 7.48 (t, 1 H) 7.22 (m, 1 H) 7.17 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.12 (m, 1 H) 7.10 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{18}H_{14}N_2O$ 275; encontrado, 275.

Compuesto 14: 5-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-2-metoxi-N-metilbencensulfonamida



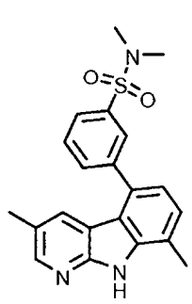
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.53 (d, J=5.05 Hz, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 7.00 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.18 (q, J=5.05 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 11.91 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ 396; encontrado, 396.3.

Compuesto 15: 3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencensulfonamida



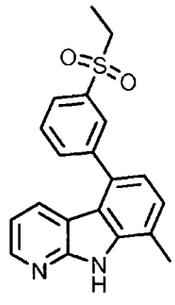
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.48 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 7.06 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.60 (q, J=5.05 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 2 H) 8.00 (t, J=I.52 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 11.96 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{19}N_3O_2S$ 366; encontrado, 366.3.

Compuesto 16: 3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida



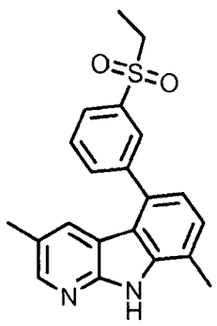
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.70 (s, 6 H) 7.08 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.86 - 7.96 (m, 4 H) 8.31 (br. s., 1 H) 12.11 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_2S$ 380; encontrado, 380.3.

Compuesto 17: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



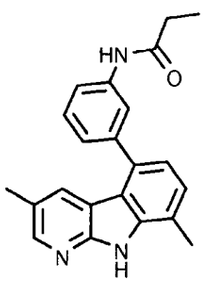
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5. Rendimiento = 51%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.08 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.99 (t, 2 H) 7.86 (t, 1 H) 7.52 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.23 (m, 2 H) 2.70 (s, 3 H) 1.28 (m, 3 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{18}N_2O_2S$ 351; encontrado, 351.

Compuesto 18: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1 H) 8.17 (t, J=3.83 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.86 (t, J=1.11 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 1.28 (t, J=7.33 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_2S$; encontrado, 364.

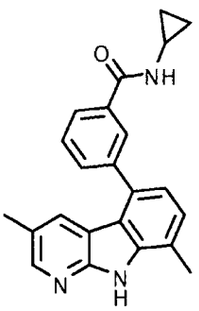
Compuesto 19: N-(3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)propionamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.20 (t,

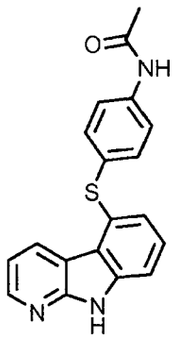
J=7.58 Hz, 3 H) 1.93 (s, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 7.21 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.31 (dt, J=7.07, 1.64 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.54 (dd, J=3.41, 1.64 Hz, 2 H) 7.97 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.29 (br. s., 1 H) [M+H] calculado para $C_{22}H_{21}N_3O$, 344; encontrado, 344.

Compuesto 20: N-ciclopropil-3-(3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



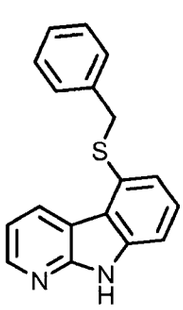
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 5. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.65 (dd, J=3.79, 2.02 Hz, 2 H) 0.82 (dd, J=7.20, 2.15 Hz, 2 H) 1.93 (s, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 2.88 (td, J=7.20, 4.04 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=7.58, 0.76 Hz, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 7.66 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.77 (dt, J=7.64, 1.48 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 7.95 (dt, J=7.64, 0.98 Hz, 1 H) 8.05 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) [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



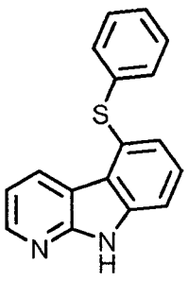
El compuesto del título se sintetizó por mezclar el compuesto 4 (25 mg, 0.10 mmol, 4-mercapto-N-metilbenzamida (21 µl, 0.20 mmol), CS_2CO_3 (33 mg, 0.10 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (7 mg, 0.01 mmol) en DMF y se calienta a 170°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. El producto se purificó por HPLC (Rendimiento = 42%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 7.55 (m, 3 H) 7.50 (t, 1 H) 7.40 (q, 1 H) 7.36 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.12 (d, J=7.36 Hz, 1 H) 2.11 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{19}H_{15}N_3OS$ 334; encontrado, 334.

Compuesto 22: 5-(benziltio)-9H-pirido[2,3-b]indol



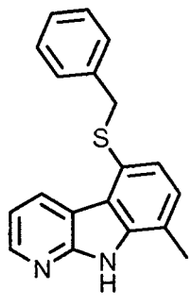
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 21. Rendimiento = 39%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.10 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.87 (t, 1 H) 7.71 (t, 2 H) 7.32 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.24 (q, 1 H) 1.28 (t, 2 H). [M+H] calculado para $C_{18}H_{14}N_2S$ 291; encontrado, 291.

Compuesto 23: 5-(feniltio)-9H-pirido[2,3-b]indol



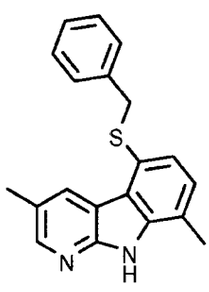
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 21. Rendimiento = 18%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 7.45 (t, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.21 (d, J=7.93 Hz, 2 H) 7.14 (q, 1 H) 1.30 (t, 2 H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{12}N_2S$ 277; encontrado, 277.

Compuesto 24: 5-(benciltio)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 21. Rendimiento = 14%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, J=7.84 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.19 (m, 6 H) 7.11 (d, J=7.56 Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 2.28 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{19}H_{16}N_2S$ 305; encontrado, 305.

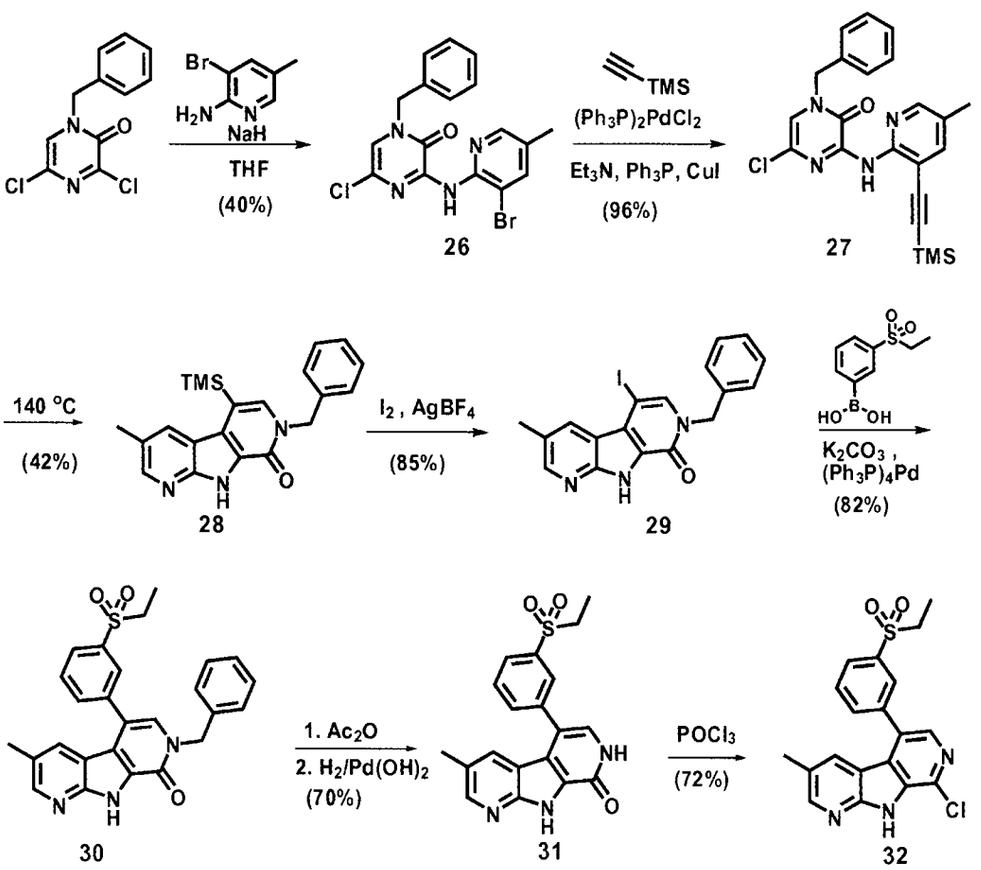
Compuesto 25: 5-(benciltio)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 21. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.54 (s, 4 H) 2.59 (s, 3 H) 4.27 (s, 2 H) 7.18 (dd, J=7.45, 1.39 Hz, 1 H) 7.16 - 7.19 (m, 1 H) 7.21 (dd, J=6.19, 1.39 Hz, 2 H) 7.25

(d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.22 (br. s., 1 H) 8.91 (d, J=1.52 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{18}N_2S$, 319; encontrado, 319.

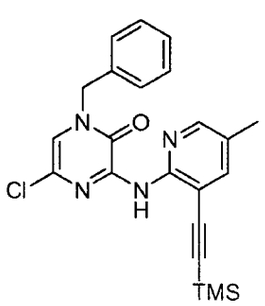
Compuesto 26: 1-Bencil-3-(3-bromo-5-metil-piridin-2-ilamino)-5-cloro-1H-pirazin-2-ona



La 2-amino-3-bromo-5-metil-piridina (1.0 g, 5.35 mmol) se agregó 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, la 1-bencil-3,5-dicloro-2(1H)-pirazinona (ver Vekemans, et. al, J. Heterocyclic Chem., 20, (1983), 919-923) (1.36 g, 5.35

mmol) se agregó y agitó la reacción a 72°C durante 4 h. La solución se concentró in vacuo y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2. Los orgánicos se lavaron con H_2O y salmuera, secaron ($MgSO_4$), y concentraron. La purificación por cromatografía de gel de sílice (2:1:1 hexanos/EtOAc/CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (860 mg, 40%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.51 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.29-7.39 (m, 5 H), 5.07 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{17}H_{14}BrClN_4O$, 405, 407; encontrado 405, 407.

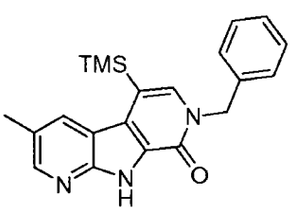
Compuesto 27: 1-Bencil-5-cloro-3-(5-metil-3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazin-2-ona



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, 7.4 mmol) se combinaron en THF (20 mL) a t.a. bajo nitrógeno. Después de agitarse 10 min, yoduro de cobre (40 mg) se agregó y agitó la

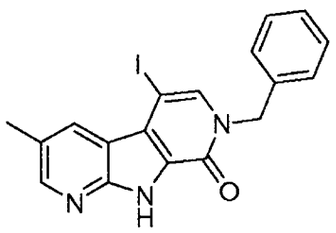
reacción durante 8 h. La reacción se diluyó con EtOAc, lavó con salmuera, secó ($MgSO_4$), y concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de gel de sílice (2:1:2 hexanos/EtOAc/CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (2.0 g, 96%). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{23}ClN_4OSi$, 423, 425; encontrado 423, 425.

Compuesto 28: 7-Bencil-3-metil-5-trimetilsilanil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona



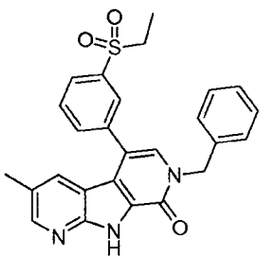
El Compuesto 27 (3.5 g, 8.29 mmol) se disolvió en bromobenceno (150 mL). La solución se calentó a 140°C bajo N_2 durante 7 horas. La solución se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (3% de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color canela (2.5 g, 83%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 (s, 1 H), 7.27 - 7.39 (m, 6 H), 5.40 (s, 2 H), 2.57 (s, 3 H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{23}N_3OSi$, 362; encontrado 362.

Compuesto 29: 7-Bencil-5-yodo-3-metil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona



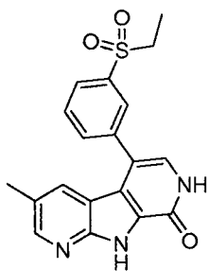
El Compuesto 28 (2.5 g, 6.93 mmol) se disuelve en etanol seco (200 mL) y agita bajo nitrógeno a 0°C. Tetrafluoroborato de plata (1.45 g, 7.45 mmol) se agregó y agitó la solución durante 10 minutos. Yodo (1.85 g, 7.3 mmol) se agregó y agitó la reacción 1 h hasta comenzar a formar un precipitado. Después de la evaporación del solvente, el sólido se tomó en CH_2Cl_2 y lavó con agua, lo cual causó que se forme un precipitado insoluble. El sólido se colectó por filtración y lavó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2.5 g, 87%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.74 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.25-7.36 (m, 5 H), 5.26 (s, 2 H), 2.46 (s, 3 H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{18}H_{14}IN_3O$, 416; encontrado 416.

Compuesto 30: 7-Bencil-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona



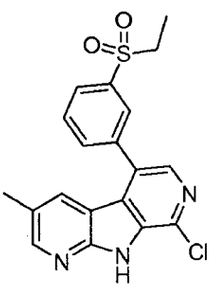
El Compuesto 29 (2.82 g, 6.79 mmol), ácido 3-etansulfonilborónico (1.59 g, 7.46 mmol), y solución de carbonato de potasio saturado (2 mL) se combinaron en dioxano (8 mL) en un matraz purgado con nitrógeno. El Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.57 g, 1.36 mmol) se agregó y agitó la reacción a 150°C en el microondas durante 20 min. La solución se filtró, y el sólido se lavó con agua y luego DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (1.7 g, 55%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.73 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.92-7.99 (m, 2 H), 7.83 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.23-7.40 (m, 5 H), 5.34 (s, 2 H), 3.39 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.27 (s, 3 H), 1.15 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{23}N_3O_3S$, 458; encontrado 458.

Compuesto 31: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona



El Compuesto 30 (24 mg, 0.053 mmol) se agitó en anhídrido acético (2 mL) bajo reflujo durante la noche. El solvente se removió in vacuo, y el residuo se sometió a hidrogenación con 20% de hidróxido de paladio en carbono (25 mg) en ácido acético (5 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno a 36°C durante 4 h. La reacción se filtró a través de Celite y concentró in vacuo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (4.6 mg, 24%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4/$CDCl_3$): δ 8.41 (br s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H, J=8.0 Hz), 7.92 (d, 1 H, J=8.0 Hz), 7.80 (t, 1 H, J=8.0 Hz), 7.67 (s, 1 H), 7.30 (br s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.25 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.35 (s, 3 H), 1.31 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_3S$, 368; encontrado 368.

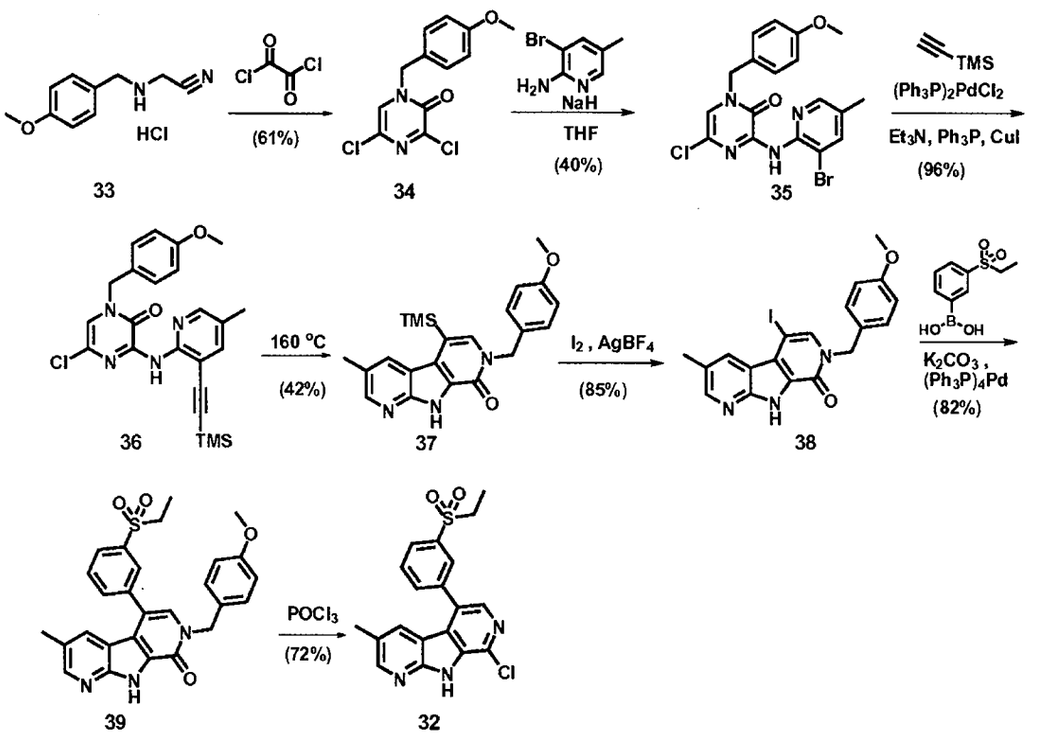
Compuesto 32: 8-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



El Compuesto 31 (50 mg, 0.136 mmol) se agitó en $POCl_3$ (2 mL) con dimetilanilina (0.1 mL) a 108°C bajo nitrógeno durante 16 h. La solución se concentró y disolvió el residuo en CH_2Cl_2. Hielo y una solución de $NaHCO_3$ saturado se agregaron y los orgánicos se extrajeron dos veces con CH_2Cl_2, secaron ($MgSO_4$), y concentraron in vacuo. La purificación por cromatografía de gel de sílice (3% de MeOH/CH_2Cl_2) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (36 mg, 69%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD-d_4/$CDCl_3$): δ 8.46 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H, J=8.0 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=8.0 Hz), 7.89 (t, 1 H, J=8.0 Hz), 7.84 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 3.28 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.38 (s, 3 H), 1.31 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (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.

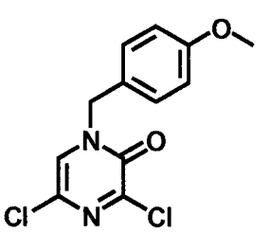
Compuesto 33: 2-(4-metoxibenzilamino)acetonitrilo-HCl.



En un matraz de fondo redondo apropiado, 4-metoxiibencilamina (50.57 g, 368.66 mmol) se suspendió primero en THF anhidro (800 mL), trató con trietilamina (39.05 g, 385.89 mmol) y enfrió en un baño de hielo/agua. El Bromoacetonitrilo (41.33 g, 344.54 mmol) se agregó al último y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, bajo N_2. Después de 3 h, la reacción se concentró in vacuo, diluyó con acetato de etilo (500 mL) y transfirió a un embudo de separación de 1L que contiene 400 mL de agua. Después de separarse las dos capas, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo adicional (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 mL), secaron ($MgSO_4$), filtraron y concentraron in vacuo

para proporcionar un sólido blanco turbio. La cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos (2/3) proporcionó el aceite claro (46.4 g, 76%) el cual se confirmó por ^{1}H-RMN y CLEM analítico. Después de suspender el aceite claro en dietil éter, 1.4 equivalentes de HCl 4N/dioxano (92.1 mL, 368.63 mmol) se agregó y la mezcla se concentró in vacuo proporcionando un sólido blanco que se realizo como es sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.94 (t, J=6.06 Hz, 1 H) 3.54 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 3.67 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 6.88 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.23 (d, J=8.59 Hz, 2 H). ESI-EM: m/z 177.3 $(M + H)^-$.

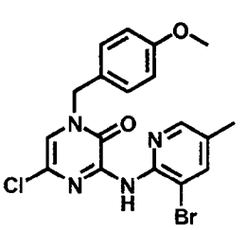
Compuesto 34: 3,5-dicloro-1-(4-metoxibencil)pirazin-2(1H)-ona.



Al matraz de fondo redondo de 1L que contiene 2-(4-metoxibenzilamino) acetonitrilo-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 agitarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, trietilamina-HCl (179.9 g, 1307.13 mmol) se agregó y la mezcla se permitió

agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, y el crudo se tomó con DCM (700 mL) y transfirió a un embudo de separación de 2L. La capa orgánica luego se lavó con agua (2 x 600 mL) y salmuera (2 x 500 mL). Después de secarse ($MgSO_4$), la capa orgánica se filtró y concentró hasta un aceite café claro. La cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/DCM (3/97) proporcionó un sólido cristalino amarillo ligero (63.1 g, 84.6%). El producto deseado se verificó por ^{1}H-RMN y CLEM analítico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.73 (s, 3 H) 5.02 (s, 2 H) 6.92 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 307.2 $(M + Na)^+$.

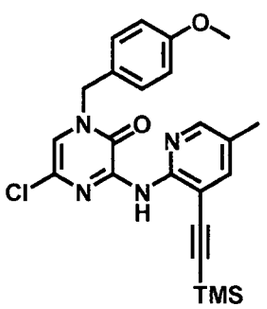
Compuesto 35: 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-cloro-1-(4-metoxibencil)pirazin-2(1H)-ona.



Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2L secado al horno se cargó con NaH (60% de dispersión en aceite, 11.9 g, 298.11 mmol), suspendió en tetrahidrofurano anhidro (500 mL) y enfrió en un baño de hielo. A la mezcla fría, se agregó la solución de 2-amino-3-bromo-5-metil piridina (39.4 g, 210.433 mmol, 150 mL de

THF anhidro). El baño de hielo se removió y la reacción se permitió calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 1h. Por medio del embudo de adición, la solución de 3,5-dicloro-1-(4-metoxibencil)pirazin-2(1H)-ona (50.0 g, 175.36 mmol, 150 mL de tetrahidrofurano anhidro) se agregó en una manera rápida gota a gota, unida a un condesador de reflujo y agitó en un baño de aceite calentado a 72°C (la reacción exotérmica se presentó durante el calentamiento). Después de 3h, el matraz se removió del baño de aceite, enfrió a temperatura ambiente, apagó con isopropanol (15 mL) y BHT (0.075g), y concentró in vacuo hasta un crudo oscuro. La cromatografía en el tapón de gel de sílice con acetato de etilo/DCM (3/97) proporcionó el producto deseado como un sólido color canela ligero. Las fracciones mezcladas se combinaron, concentraron y el producto deseado se purificó por recristalización en acetato de etilo/dietil éter y aislaron por filtración al vacío. Los dos grupos sólidos se combinaron (43 g, 56% de rendimiento) y verificaron por ^{1}H-RMN y CLEM analítico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 5.00 (s, 2 H) 6.93 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.39 (s, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 437.2 $(M + H)^-$.

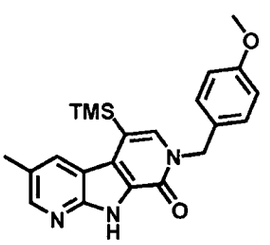
Compuesto 36: 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-(5-metil-3-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-ilamino)pirazin-2(1H)-ona.



En un matraz de fondo redondo de 1L se combina 3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-5-cloro-1-(4-metoxibencil)pirazin-2(1H)-ona (51.90 g, 119.12 mmol), trifenilfosfina (1.56 g, 5.96 mmol), $(Ph_3P)PdCl_2$ (4.18 g, 5.96 mmol) y se suspende en THF anhidro (450 mL). Trietilamina (18.08 g, 178.68 mmol) y trimetilsilil acetileno (35.10 g, 357.36 mmol) se agregaron posteriormente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, bajo N_2 durante 10 minutos. Yoduro de cobre (catalítico) se agregó al último y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se vigiló por CLEM analítico en intervalos de 1 hora y CuI se agregó hasta que la reacción se completa. La reacción completa se concentró in vacuo, tomó con acetato de etilo (700 mL) y salmuera (300 mL) y se filtraron los sólidos no disueltos antes de tomarse en la extracción. La capa orgánica se lavó con salmuera adicional (4 x 300 mL), secó con $MgSO_4$, filtró y concentró in vacuo. La cromatografía en el tapón de gel de sílice con acetato

de etilo/hexanos (1/9), dos intentos, proporcionó el producto deseado (43.36g. 81% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.11 (s, 9 H) 2.26 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 5.00 (s, 2 H) 6.91 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.74 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 9.51 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 453.3 $(M + H)^1$.

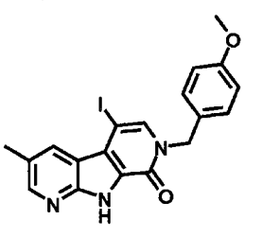
Compuesto 37: 7-(4-metoxibencil)-3-metil-5-trimetilsilil-7,9-dihidro-8H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-8-ona.



En un matraz de fondo redondo de 2L, 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-3-(5-metil-3-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-ilamino)pirazin-2(1H)-ona (35.2 g, 77.85 mmol) se tomó con tolueno anhidro (880 mL), se enlaza a un condesador de reflujo y transfiere a un baño de aceite que se calentó a 130°C. La reacción se agitó en el baño de aceite durante 94 h y concentró in vacuo para proporcionar un sólido café. El crudo se suspendió en acetato de etilo (200 mL) y calentó hasta ebullición leve. Los sólidos se colectaron por filtración, lavaron con acetato de etilo adicional, dietil éter y secaron in vacuo para proporcionar el compuesto del

título como un polvo amarillo pálido (27.4 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.43 (s, 9 H) 2.56 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 6.89 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.11 (s, 1 H) 7.35 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.52 (d, J=1.52 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 392.4 $(M + H)^1$.

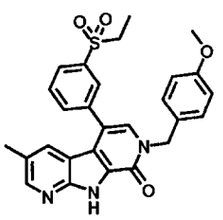
Compuesto 38: 5-yodo-7-(4-metoxibencil)-3-metil-7,9-dihidro-8H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-8-ona.



En un matraz de fondo redondo de 2L, 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) se suspendió en etanol (1 L) y DCM (150 mL), luego enfrió en un baño de hielo. A la mezcla fría se agregó tetrafluoroborato de plata ($AgBF_4$, 10.17g, 52.3 mmol) y después de 15 minutos de agitación, yodo (18.08 g, 71.3 mmol) se agregó. La reacción se agitó a 0°C durante una hora seguido por cinco horas a temperatura ambiente. El sólido amarillo crudo se colectó por filtración, suspendió en 10 % en peso de $Na_2S_2O_3$ (700 mL) y agitó durante 1 h. El sólido se colectó por filtración y lavó nuevamente con 10% en peso de $Na_2S_2O_3$. El producto (sólido amarillo ligero) se

colectó por filtración, lavó con agua y dietil éter y secó bajo alto vacío. El material se llevó adelante sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.59 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 6.90 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.34 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.44 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 446.2 $(M + H)^+$.

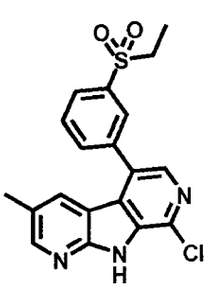
Compuesto 39: 5-[3-(etilsulfonil)fenil]-7-(4-metoxibencil)-3-metil-7,9-dihidro-8H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-8-ona.



En un recipiente de reacción de microondas apropiado se colocó 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-(etilsulfonil)fenil borónico (4.62 g, 21.6 mmol), y Tetraquis(trifenilfosfina)Pd (O) (6.23 g, 5.4 mmol). Los sólidos luego se suspendieron en un dioxano/solución de K_2CO_3 saturado (40.0 mL, 4/1) y la mezcla se calentó en un microondas de CEM de escala grande durante 20 minutos a 150°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (400 mL), luego filtró los sólidos no disueltos. La capa orgánica se lavó con salmuera (300 mL), secó con $MgSO_4$,

filtró y concentró in vacuo proporcionando un sólido anaranjado. El sólido crudo se lavó con una solución de acetato de etilo/hexano caliente (400 mL, 1/1) seguido por una solución de etanol/DCM caliente (400 mL, 4/1). El producto se aisló por filtración, lavó con éter y secó bajo vacio proporcionando un sólido blanco opaco. (6.83 g, 78%) ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.36 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 3.20 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 5.37 (s, 2 H) 6.90 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.37 (d, J=8.59 Hz, 3 H) 7.75 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.78 - 7.87 (m, 2 H) 8.03 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 488.3 (M + H).

Compuesto 40: 8-cloro-5-[3-(etilsulfonil)fenil]-3-metil-9H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina

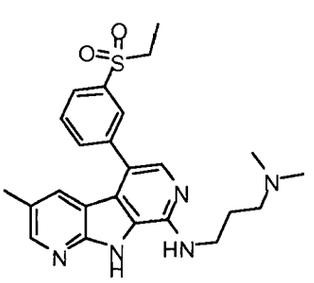


Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una entrada de N_2 y un condensador de reflujo se cargó con 5-[3-(etilsulfonil)fenil]-7-(4-metoxibencil)-3-metil-7,9-dihidro-8H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridin-8-ona (19.3 g, 39.6 mmol), cloruro de tetrametilamonio (4.77 g,

43.542 mmol), y $POCl_3$ (249.5 g, 1626.9 mmol) a temperatura ambiente, transfirió a un baño de aceite y calentó a 100°C. La reacción se vigiló por HPLC, y se determina completa después de 2 h. La mezcla se permitió enfriar a temperatura ambiente. Un matraz de 3L de 3 cuellos separado se equipó con un termómetro frío, y dos embudos adicionales. A este matraz se agregó una solución de 33% de K_3PO_4 acuoso en peso (1500 mL), enfrió en un baño de hielo seco/acetona, seguido por la adición gota a gota de la suspensión de cloruro de arilo. La temperatura interna se mantuvo entre 5 hasta 20°C y el pH se vigiló cuidadosamente y mantuvo a 11.5 durante el apagado usando una adición lenta de KOH 10M cuando es necesaria. La suspensión se permitió agitar durante 10 minutos a 5°C después la adición se completó, y a temperatura ambiente durante 2 h. El producto crudo se extrajo de la capa acuosa con DCM (5 x 500 mL), secó con $MgSO_4$, filtró y concentró in vacuo hasta un volumen total de alrededor de 500 mL. La solución se permitió juntarse a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se colectó por filtración, lavó con DCM adicional y secó, proporcionando un sólido verde ligero (9.79 g) el cual se confirmó por CLEM analítico y ^{1}H-RMN como la base libre. El lícor madre DCM se concentró y tomó con una mezcla de metanol/DCM (300 mL, 15/85). A la solución verde ligera se agregó lentamente 30 mL de HCl 4N en dioxano y la mezcla se

agitó durante una hora a temperatura ambiente. 1200 mL de MTBE se agregó lentamente y la suspensión resultante se filtró. La cromatografía en el tapón de gel de sílice con metanol/DCM (3/97) proporcionó un sólido amarillo. El sólido se lavó con metanol caliente (30 mL) y el producto resultante se colectó por filtración y lavó con dietil éter, proporcionando un 1.7 g adicional de producto como una base libre. (9.79 + 1.7 = 11.49 g, 75% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 3.44 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 7.70 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.93 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.04 - 8.15 (m, 2 H) 8.21 (d, J=10.61 Hz, 2 H) 8.53 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 12.78 (br. s., 1 H). ESI-EM: m/z 386.3 $(M + H)^1$.

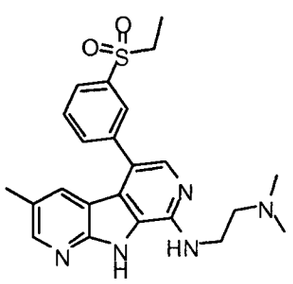
Compuesto 41: N'-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina



El Compuesto 40 (16 mg, 0.041 mmol) se calentó con 3-dimetilamino-1-propilamina (1 mL) a 206°C en el microondas durante 30 min. La purificación por HPLC preparativa

proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (10.2 mg, 55%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.65 (br s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.98 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.91 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.67 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 3.80 (t, 2 H, J = 6.8 Hz), 3.28-3.43 (m, 4 H), 2.96 (s, 6 H), 2.29-2.38 (m, 5 H), 1.28 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{24}H_{29}N_5O_2S$, 452; encontrado 452.

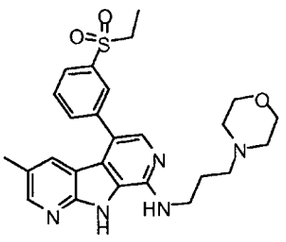
Compuesto 42: N'-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina



El compuesto del título se preparó en 77% de rendimiento usando N,N-dimetiletilendiamina en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 41. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.53 (br s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.97 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.88 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.73 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 4.11 (t, 2 H, J = 5.6 Hz), 3.66 (t, 2 H, J = 5.6 Hz), 3.32 (q, 2 H, J = 7.2 Hz),

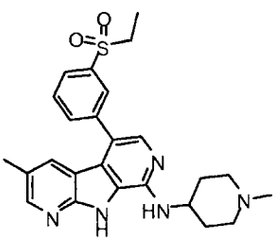
3.06 (s, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J = 7.6 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{23}H_{27}N_5O_2S$, 438; encontrado 438.

Compuesto 43: [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-(3-morfolin-4-il-propil)-amina



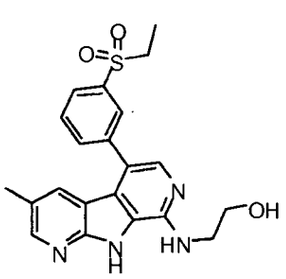
El compuesto del título se preparó en 81% de rendimiento usando 1-(3-aminopropil)-morfolina en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 41. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.52 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.99 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.66 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 3.82-4.03 (m, 4 H), 3.81 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 3.20-3.55 (m, 8 H), 2.32-2.40 (m, 5 H), 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{31}N_5O_3S$, 494; encontrado 494.

Compuesto 44: [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina



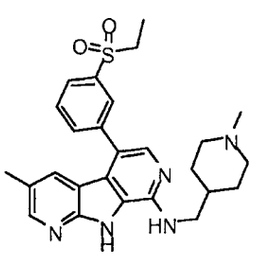
El compuesto del título se preparó en 31% de rendimiento usando 4-amino-1-metil-piperidina en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 41. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.53 (br s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 8.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.72 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.23-4.31 (m, 1 H), 3.69-3.77 (m, 2 H), 3.20-3.38 (m, 4 H), 2.97 (s, 3 H), 2.46-2.54 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.01-2.15 (m, 2 H), 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_2S$, 464; encontrado 464.

Compuesto 45: 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ilamino]-etanol



El compuesto del título se preparó en 88% de rendimiento usando etanolamina en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 41. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.51 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.00 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.90 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.64 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 3.99 (t, 2 H, J=4.8 Hz), 3.82 (t, 2 H, J=4.8 Hz), 3.33 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.35 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{22}N_4O_3S$, 411; encontrado 411.

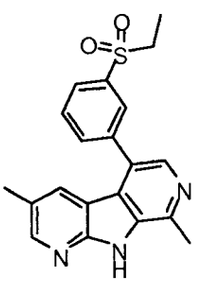
Compuesto 46: [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amina



El compuesto del título se preparó en 55% de rendimiento usando 4-aminometil-1-metil-piperidina en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 41. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.55 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.03 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.94 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.69 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 3.60-3.70 (m, 4 H), 3.33 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 3.03-3.12 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.21-2.30 (m, 3 H), 1.69 - 1.79

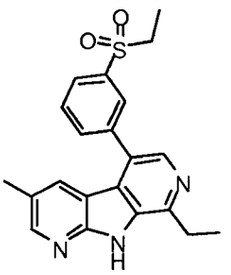
(m, 2 H), 1.31 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{31}N_5O_2S$, 478; encontrado 478.

Compuesto 47: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3,8-dimetil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



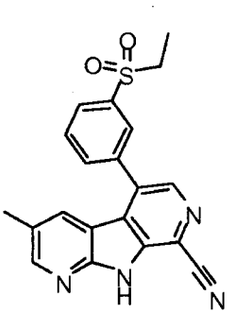
El Trimetilaluminio (2.0 M, 70 µL, 0.14 mmol) se agregó a una solución del Compuesto 40 (9.0 mg, 0.023 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (13.3 mg, 0.012 mmol) en dioxano (1 mL) bajo nitrógeno en un tubo sellado. La reacción se calentó a 120°C en el microondas durante 20 minutos y luego se concentró in vacuo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (8.2 mg, 96%). 1H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.68 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.11 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.97 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.81 (s, 1 H), 3.34 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 3.14 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{20}H_{19}N_3O_2S$, 366; encontrado 366.

Compuesto 48: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-etil-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



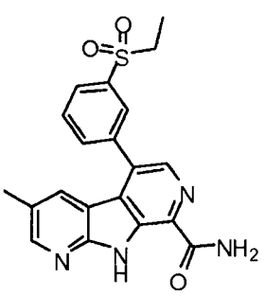
El compuesto del título se preparó en 68% de rendimiento usando trietilaluminio en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 47. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.69 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.12 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.98 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.80 (s, 1 H), 3.51 (q, 2 H, J=7.6 Hz), 3.33 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.39 (s, 3 H), 1.57 (t, 3 H, J=7.6 Hz), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_2S$, 380; encontrado 380.

Compuesto 49: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-carbonitrilo



El cianuro de zinc (5.0 mg, 0.037 mmol) se agregó a una solución del compuesto 40 (12.0 mg, 0.031 mmol) y Tetraquis(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 min y luego se concentró in vacuo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (10 mg, 86%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.76 (br s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.02 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.91 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.81 (s, 1 H), 3.29 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.40 (s, 3 H), 1.35 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{20}H_{16}N_4O_2S$, 377; encontrado 377.

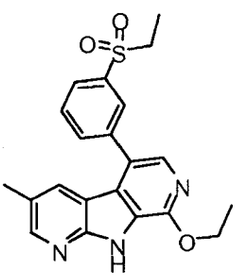
Compuesto 50: amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-carboxílico



A una solución agitada del compuesto 49 (10 mg, 0.027 mmol) en THF (1 mL) se agregó una solución de KOH (25 mg, 0.44 mmol) y 30% de H_2O_2 (0.5 mL). La reacción se agitó durante 3 h a t.a. La purificación por HPLC preparativa

proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco opaco (8.2 mg, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.49 (br s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.06 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.92 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.85 (s, 1 H), 3.32 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.39 (s, 3 H), 1.31 (t, 3 H, J=7.6 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{20}H_{18}N_4O_3S$, 395; encontrado 395.

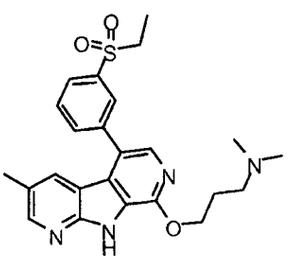
Compuesto 51: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-etoxi-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



El compuesto 40 (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 min. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (3.2 mg, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.47 (br s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.96 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.81-7.89 (m, 3 H), 4.63 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 3.26 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.38 (s, 3 H), 1.56 (t, 3 H, J=7.6 Hz), 1.32 (t, 3 H, J=7.6

Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_3S$, 396; encontrado 396.

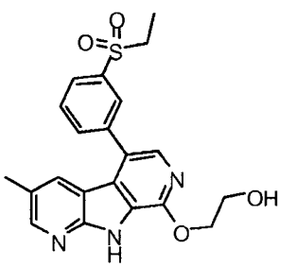
Compuesto 52: {3-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propil}-dimetil-amina



El 3-Dimetilamino-1-propanol (100 mL, 0.84 mmol) se agregó a una solución de hidruro de sodio (60%, 34 mg, 0.84 mmol) en dioxano seco (1 mL) bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 20 min, el compuesto 40 (30 mg, 0.11 mmol) se agregó y agitó la reacción a 180°C en el microondas durante 1 h. La solución se concentró y purificó por HPCL preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (30 mg, 69%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.42 (br s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.03 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.90 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.89 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 4.75 (t, 2 H, J=5.6 Hz), 3.46 - 3.54 (m, 2H), 3.34 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 3.01 (s, 6H), 2.38 - 2.46 (m, 2H), 2.38 (s, 3 H), 1.32 (t, 3 H, J=7.6

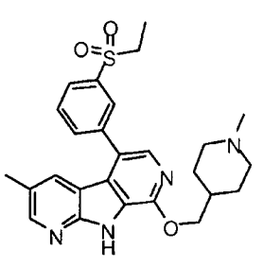
Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_3S$, 453; encontrado 453.

Compuesto 53: 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-etanol



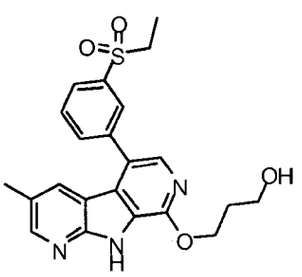
El compuesto del título se preparó en 18% de rendimiento usando etilen glicol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.47 (br s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.02-8.09 (m, 2 H), 7.97 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.94 (s, 1 H), 7.88 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 4.68 (t, 2 H, J=4.8 Hz), 4.05 (t, 2 H, J=4.8 Hz), 3.31 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.41 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.6 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_4S$, 412; encontrado 412.

Compuesto 54: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



El compuesto del título se preparó en 78% de rendimiento usando 1-metil-piperidin-3-metanol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.42 (br s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.99 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.81 - 7.89 (m, 3 H), 4.51 (d, 2 H, J=6.4 Hz), 3.57 - 3.63 (m, 2 H), 3.32 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 3.02 - 3.13 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.24 - 2.32 (m, 3 H), 1.61 - 1.73 (m, 2 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_3S$, 479; encontrado 479.

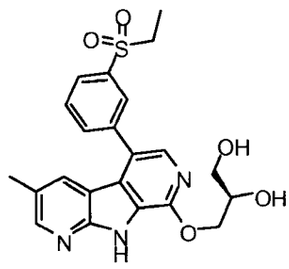
Compuesto 55: 3-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-1-ol



El compuesto del título se preparó en 30% de rendimiento usando 1,3-propanodiol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.52 (br s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.89 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 4.75 (t, 2 H, J=6.4 Hz), 3.88 (t, 2 H, J=6.4 Hz), 3.34 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.41

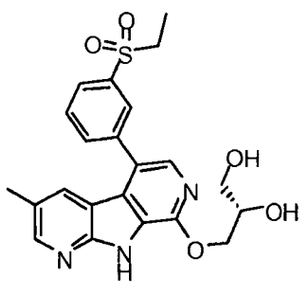
(s, 3 H), 2.16 - 2.22 (m, 2 H), 1.32 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_4S$, 426; encontrado 426.

Compuesto 56: (R)-2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloximetil]-propano-1,3-diol



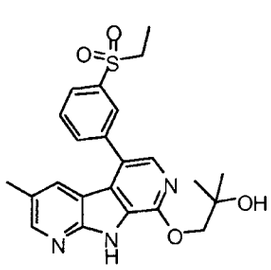
El compuesto del título se preparó en 68% de rendimiento usando (5)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52, seguido por desprotección en TFA/H_2O/THF (1:1:5) durante 3h. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.37 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.96 - 8.04 (m, 2 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 4.40 - 4.90 (m, 4H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 3.55 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.29 (s, 3 H), 1.18 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_5S$, 442; encontrado 442.

Compuesto 57: (S)-2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloximetil]-propano-1,3-diol



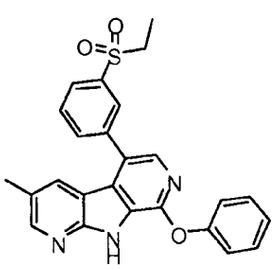
El compuesto del título se preparó en 65% de rendimiento usando (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52, seguido por desprotección en TFA/H_2O/THF (1:1:5) durante 3h. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.37 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.96 - 8.04 (m, 2 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 4.40 - 4.90 (m, 4 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 3.55 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.29 (s, 3 H), 1.18 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_5S$, 442; encontrado 442.

Compuesto 58: 1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-2-metil-propan-2-ol



El compuesto del título se preparó en 16% de rendimiento usando 2-benciloxi-2-metil-1-propanol (ver Fleming, et. al, Can. J. Chem., 52, (1974), 888-892) en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52, seguido por desprotección de bencilo por hidrogenación a 1 atm con Pd/C al 10% en MeOH durante 1 h. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.40 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 2 H), 7.82 - 7.89 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.40 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.31 (s, 3 H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_4S$, 440; encontrado 440.

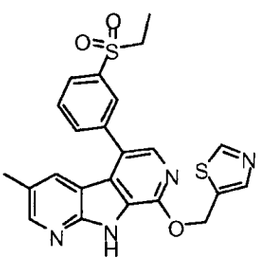
Compuesto 59: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-fenoxi-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



El compuesto del título se preparó en 30% de rendimiento usando fenol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.40 (br s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.92 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.77-7.85 (m, 3 H), 7.40-7.48 (m, 2 H), 7.21-7.29 (m, 3 H), 3.21 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.38 (s,

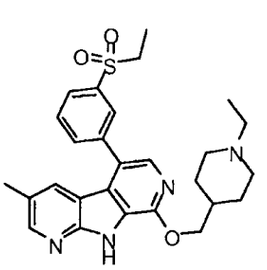
3 H), 1.31 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{25}H_{21}N_3O_3S$, 444; encontrado 444.

Compuesto 60: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-8-(tiazol-5-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



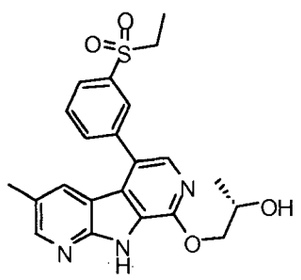
El compuesto del título se preparó en 20% de rendimiento usando tiazol-5-metanol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.98 (br s, 1 H), 8.34 (br s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.96-8.07 (m, 3 H), 7.90 (s, 1 H), 7.80 - 7.87 (m, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 3.26 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.35 (s, 3 H), 1.32 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{23}H_{20}N_4O_3S_2$, 465; encontrado 465.

Compuesto 61: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-(1-etil-piperidin-4-ilmetoxi)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



El compuesto del título se preparó en 24% de rendimiento usando 1-etil-piperidin-3-metanol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.49 (br s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.03 - 8.10 (m, 2 H), 7.99 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.95 (s, 1 H), 7.89 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 4.56 (d, 2 H, J=6.4 Hz), 3.65 - 3.73 (m, 2 H), 3.21 - 3.36 (m, 4H), 3.02 - 3.12 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.24 - 2.40 (m, 3 H), 1.80 - 1.90 (m, 2 H), 1.43 (t, 3 H, J=7.2 Hz), 1.31 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_3S$, 493; encontrado 493.

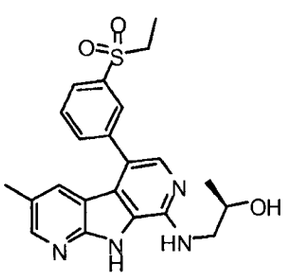
Compuesto 62: (S)-1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol



El compuesto del título se preparó en 13% de rendimiento usando (S)-2-benciloxi-1-propanol (ver Mislow, et. al., J. Am. Chem. Soc, 82, (1960), 5512-5513) en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52, seguido por desprotección de bencilo por hidrogenación a 1 atm con Pd/C al 10% en MeOH durante 1 h. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.43 (br s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.09 (d, 1

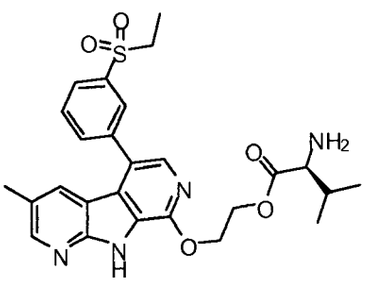
H, J=7.6 Hz), 8.02 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.82-7.90 (m, 3 H), 4.29-4.59 (m, 3 H), 3.36 (q, 2 H, J=7.6 Hz), 2.39 (s, 3 H), 1.38 (d, 3 H, J=6.4 Hz), 1.30 (t, 3 H, J=7.6 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_4S$, 426; encontrado 426.

Compuesto 63: (R)-1-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol



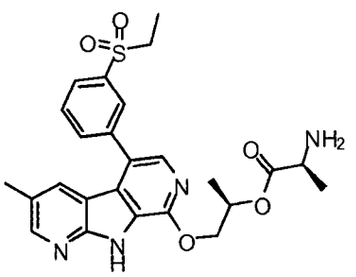
El compuesto del título se preparó en 56% de rendimiento usando (5)-2-benciloxi-1-propanol (ver Mulzer, et. al., Tetrahedron Lett., 24, (1983), 2843-2846) en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52, seguido por desprotección de bencilo por hidrogenación a 1 atm con Pd/C al 10% en MeOH durante 1 h. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.40 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.00-8.07 (m, 2 H), 7.85-7.92 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 4.30-4.40 (m, 2 H), 4.08-4.15 (m, 1 H), 3.43 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.31 (s, 3 H), 1.26 (d, 3 H, J=6.4 Hz), 1.18 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{23}N_3O_4S$, 426; encontrado 426.

Compuesto 64: éster de L-Valina-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-etilo



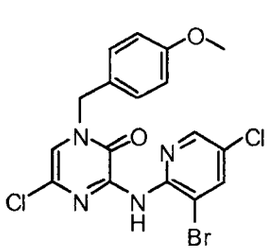
La BOC-L-valina (51 mg, 0.23 mmol) y compuesto 53 (80 mg, 0.19 mmol) se agitaron en CH_2Cl_2 (6 mL) a t.a. DIEA (51 µL, 0.29 mmol) y HATU (110 mg, 0.29 mmol) se agregaron, y la reacción se agitó durante 6 h. Los orgánicos se lavaron con HCl 0.1 N y salmuera, secaron (Na_2SO_4) y concentraron in vacuo. El residuo se agitó en 33% de TFA/CH_2Cl_2 (3 mL) durante 1 h, concentró, y purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (68 mg, 68%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.40 (br s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.97 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.81-7.88 (m, 3 H), 4.69-4.96 (m, 4H), 3.97 (d, 1 H, J=4.8 Hz), 3.33 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.35 (s, 3 H), 2.20-2.30 (m, 1 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz), 0.93-1.02 (m, 6H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5S$, 511; encontrado 511.

Compuesto 65: éster de L-Alanina-(R)-2-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-1-metil-etilo



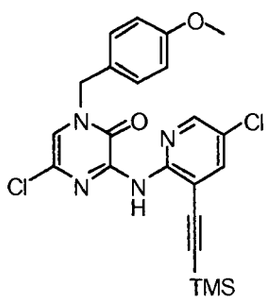
El compuesto del título se preparó en 79% de rendimiento usando BOC-L-Alanina y Compuesto 63 en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 64. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.46 (br s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.98 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.79-7.88 (m, 3 H), 5.51-5.59 (m, 1 H), 4.60-4.85 (m, 2 H), 4.12 (q, 1 H, J=7.2 Hz), 3.33 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.34 (s, 3 H), 1.55 (d, 3 H, J=7.2 Hz), 1.51 (d, 3 H, J=6.4 Hz), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_5S$, 497; encontrado 497.

Compuesto 66: 3-(3-Bromo-5-cloro-piridin-2-ilamino)-5-cloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazin-2-ona



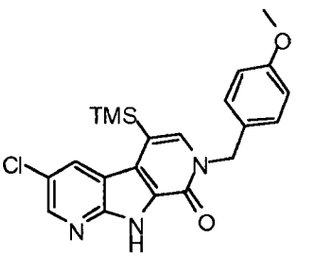
El compuesto del título se preparó en 58% de rendimiento del 2-amino-3-bromo-5-cloropiridina y 3,5-dicloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazin-2-ona en una manera análoga a aquella para la preparación del Compuesto 26. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 8.40 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 7.51 (s, 1 H), 7.36 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.92 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 5.00 (s, 2 H), 3.73 (s, 3H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{17}H_{13}BrCl_2N_4O_2$, 455, 457, 459; encontrado 455, 457, 459.

Compuesto 67: 5-Cloro-3-(5-cloro-3-trimetilsilaniletinil-piridin-2-ilamino)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazin-2-ona



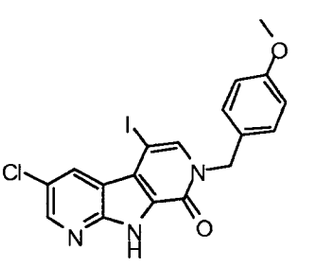
El compuesto del título se preparó en 89% de rendimiento del compuesto 66 de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 27. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.68 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 8.07 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 7.54 (s, 1 H), 7.37 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.90 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 5.00 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 0.16 (s, 9H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_2Si$, 473, 475; encontrado 473, 475.

Compuesto 68: 3-Cloro-7-(4-metoxi-bencil)-5-trimetilsilanil-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona



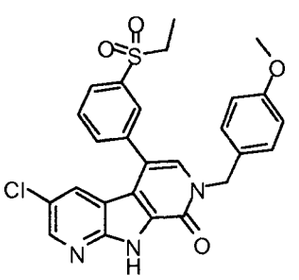
El Compuesto 67 (5.8 g, 12.3 mmol) y DIEA (3.2 mL, 18.4 mmol) se disolvieron en tolueno (600 mL), y la solución se calentó a reflujo bajo N_2 durante cuatro días. La solución se concentró y purificó por cromatografía instantánea (30% de EtOAc/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color canela (4.4 g, 87%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.98 (s, 1 H), 8.54 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 8.20 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 7.37 (s, 1 H), 7.32 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.90 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 5.25 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 0.39 (s, 9H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{22}ClN_3O_2Si$, 412, 414; encontrado 412, 414.

Compuesto 69: 3-Cloro-5-yodo-7-(4-metoxi-bencil)-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona



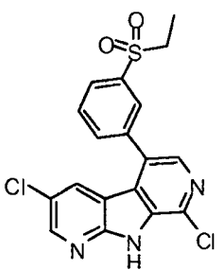
El compuesto del título se preparó en rendimiento cuantitativo del compuesto 68 de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 29. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.12 (s, 1 H), 8.84 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 8.59 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 7.94 (s, 1 H), 7.34 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 5.19 (s, 2 H), 3.71 (s, 3H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{18}H_{13}ClIN_3O_2$, 466, 468; encontrado 466, 468.

Compuesto 70: 3-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-7-(4-metoxi-bencil)-7,9-dihidro-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-ona



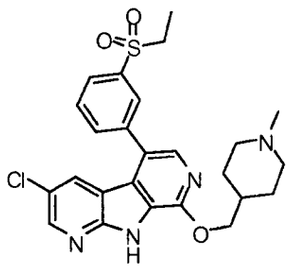
El compuesto del título se preparó en 48% de rendimiento del compuesto 69 de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 30. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.12 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 8.06 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 7.80-7.99 (m, 3 H), 7.73 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.39 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 6.89 (d, 2 H, J=8.8 Hz), 5.27 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.39 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 1.15 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{22}ClN_3O_4S$, 508, 510; encontrado 508, 510.

Compuesto 71: 3,8-Dicloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



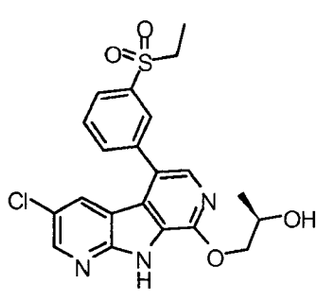
El oxicloruro de fósforo (8 mL) se agregó a una mezcla del compuesto 70 (1.05 g, 2.07 mmol) y cloruro de amonio (380 mg, 2.28 mmol), y la reacción se calentó a 108°C durante 4h. La reacción se concentró in vacuo y apagó con hielo. El precipitado se colectó por filtración y lavó con H_2O y MeOH frío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (660 mg, 79%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.12 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 8.25 (s, 1 H), 8.20 (d, 1 H, J=2.4 Hz), 8.04-8.10 (m, 2 H), 7.93 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.80 (s, 1 H), 3.42 (q, 2 H, J=7.2Hz), 1.17 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{18}H_{13}Cl_2N_3O_2S$, 406, 408; encontrado 406, 408.

Compuesto 72: 3-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-8-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



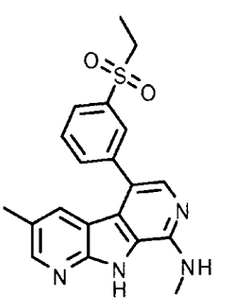
El compuesto del título se preparó en 14% de rendimiento usando el compuesto 71 y 1-metil-piperidin-3-metanol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.49 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H, J=1.6 Hz), 8.08 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.99 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.82-7.90 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 4.52 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 3.56-3.62 (m, 2 H), 3.33 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 3.02-3.11 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.25-2.33 (m, 3 H), 1.60-1.72 (m, 2 H), 1.31 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{25}H_{27}ClN_4O_3S$, 499, 501; encontrado 499, 501.

Compuesto 73: (R)-1-[3-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-iloxi]-propan-2-ol



El compuesto del título se preparó en 15% de rendimiento usando (5)-2-benciloxi-1-propanol (ver Mulzer, et. al, Tetrahedron Lett., 24, (1983), 2843-2846) y el compuesto 71 en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52, seguido por desprotección de bencilo por hidrogenación a 1 atm con Pd/C al 10% en MeOH durante 1 h. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.49 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.97 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.80-7.89 (m, 3 H), 4.30-4.59 (m, 3 H), 3.32 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 1.32- 1.40 (m, 6H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{20}ClN_3O_4S$, 446, 448; encontrado 446, 448.

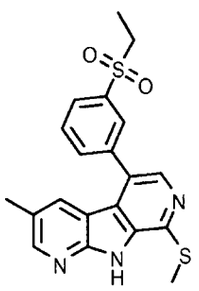
Compuesto 74: 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]metil amina



El compuesto del título se preparó usando metil amina en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 41. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.30 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 7.64 (s, 1 H) 7.66 (dd, J=2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.91 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.01-8.04 (m, J=7.71, 1.14, 0.88, 0.88 Hz, 1 H) 8.15 (ddd, J=7.89, 1.83, 1.14 Hz, 1 H) 8.22

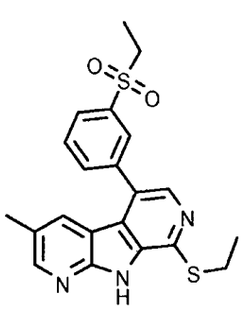
(t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) [M+H] calculado para $C_{20}H_{20}N_4O_2S$, 381; encontrado, 381.

Compuesto 75: 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]metanotiol.



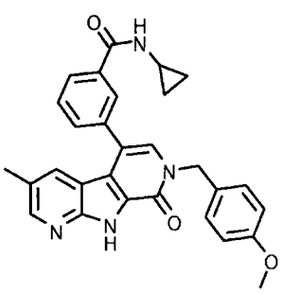
El compuesto del título se preparó usando metanotiol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 41. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.28-1.31 (m, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 7.82 (s, 1 H) 7.92 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 8.05-8.08 (m, J=7.71, 1.14, 0.88, 0.88 Hz, 1 H) 8.14 (ddd, J=7.64, 1.20, 1.01 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=3.66, 0.63 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) [M+H] calculado para $C_{20}H_{19}N_3O_2S_2$, 398; encontrado, 398.

Compuesto 76: 2-[5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]etanotiol



El compuesto del título se preparó usando etanotiol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 41. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.30 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.45 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.93 (s, 3 H) 2.37 (s, 2 H) 3.44 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 7.92 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.07 (dt, J=7.77, 1.42 Hz, 1 H) 8.13 (dt, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H) 8.27 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.50 (br. s., 1 H) [M+H] calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_2S_2$, 412; encontrado, 412.

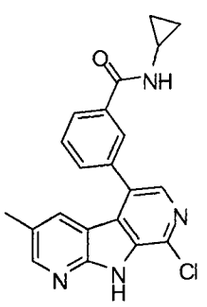
Compuesto 77: 5-[3-(ciclopropilcarboxamida)fenil]-7-(4-metoxibencil)-3-metil-7,9-dihidro-8H-piridо[4',3':4,5]pirrolo [2,3-b]piridin-8-ona



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento similar resumido por la preparación del Compuesto 39. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.63 (ddd, J=3.79, 1.77, 1.52 Hz, 2 H) 0.81 (dd, J=7.33, 2.02 Hz, 2 H) 2.31 (s, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 5.34 (s, 2 H) 6.89 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.64 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.60 (t, J=2.02 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=7.96, 1.14 Hz, 1 H)

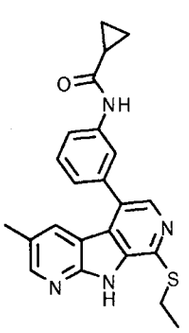
8.00 (t, J=I.64 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=2.02 Hz, 1 H) [M+H] calculado para $C_{29}H_{26}N_4O_3$, 479; encontrado, 479.

Compuesto 78: 8-Cloro-5-[3-(ciclopropilcarboxamida)fenil]-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



El compuesto del título se preparó del compuesto 77 usando el procedimiento similar resumido por la preparación del Compuesto 40. [M+H] calculado para $C_{21}H_{17}ClN_4O$, 377.1; encontrado, 377.2.

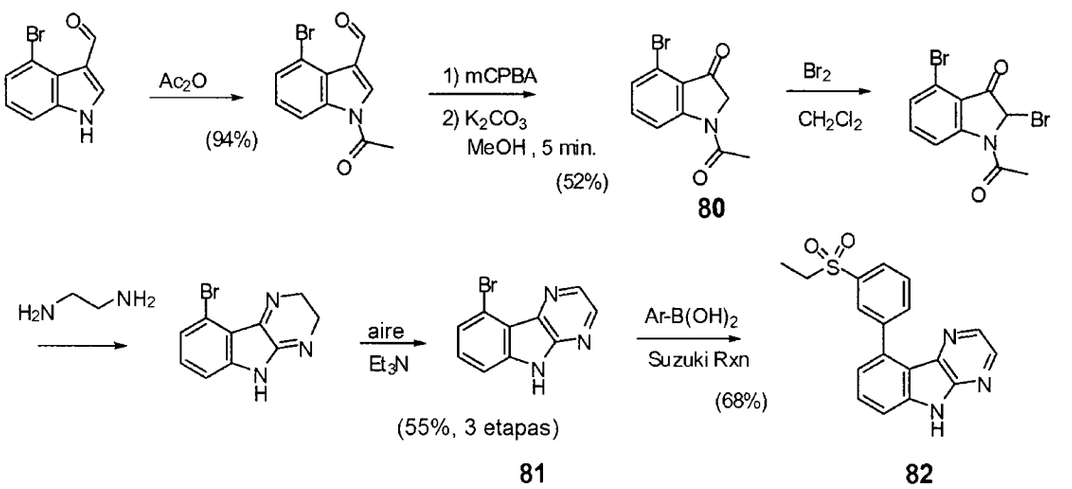
Compuesto 79: 2-[5-(3-ciclopropilcarbonilamino-fenil)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol-8-il]etanotiol



El compuesto del título se preparó usando etanotiol en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 41. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.88 (d, J=7.83 Hz, 2 H)

0.97 (t, J=2.40 Hz, 2 H) 1.44 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 3.41 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.56 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.48 (br. s., 1 H) 10.26 (s, 1 H) [M+H] calculado para $C_{23}H_{22}N_4OS$, 403; encontrado, 403.

Compuesto 80: 1-Acetil-4-bromo-1,2-dihidro-indol-3-ona

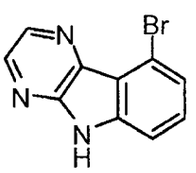


El 4-Bromo-1H-indol-3-carbaldehído (4.0 g, 17.8 mmol) se agitó en anhídrido acético (20 mL) a reflujo durante 4h. La reacción se enfrió y concentró in vacuo. El MeOH frío se agregó para precipitar un sólido blanco, el cual se colectó por filtración para proporcionar el compuesto del título (3.5 g, 74%). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{11}H_8BrNO_2$, 266, 268; encontrado 266, 268.

El 1-Acetil-4-bromo-1H-indol-3-carbaldehído (3.5 g, 13.2 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (50 mL). El ácido 3-Cloroperbenzoico (3.9 g, 15.8 mmol) se agregó y agitó la

reacción 16 h a t.a. La solución se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, secó ($MgSO_4$), y concentró. El residuo se agitó con K_2CO_3 (100 mg) en MeOH (50 mL) durante 2 min. La solución se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice (100% de CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido apenas azul (880 mg, 26%). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{10}H_8BrNO_2$, 254, 256; encontrado 254, 256.

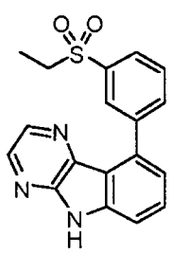
Compuesto 81: 9-Bromo-5H-pirazino[2,3-δ]indol



La 1-Acetil-4-bromo-1,2-dihidro-indol-3-ona (460 mg, 1.81 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (8 mL). El bromo (111 µL, 2.2 mmol) se agregó lentamente, y la reacción se agitó durante 20 min y then se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en THF (8 mL). La etilendiamina (244 µL, 3.6 mmol) se agregó y agitó la reacción durante 16 h a t.a. Trietilamina (2 mL) y MeOH (4 mL) se agregaron, y la reacción se agitó mientras se dejo abierta al aire durante 24 h. La solución se concentró in vacuo y purificó por cromatografía de gel de sílice (8% de $MeOH/CH_2Cl_2$) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo

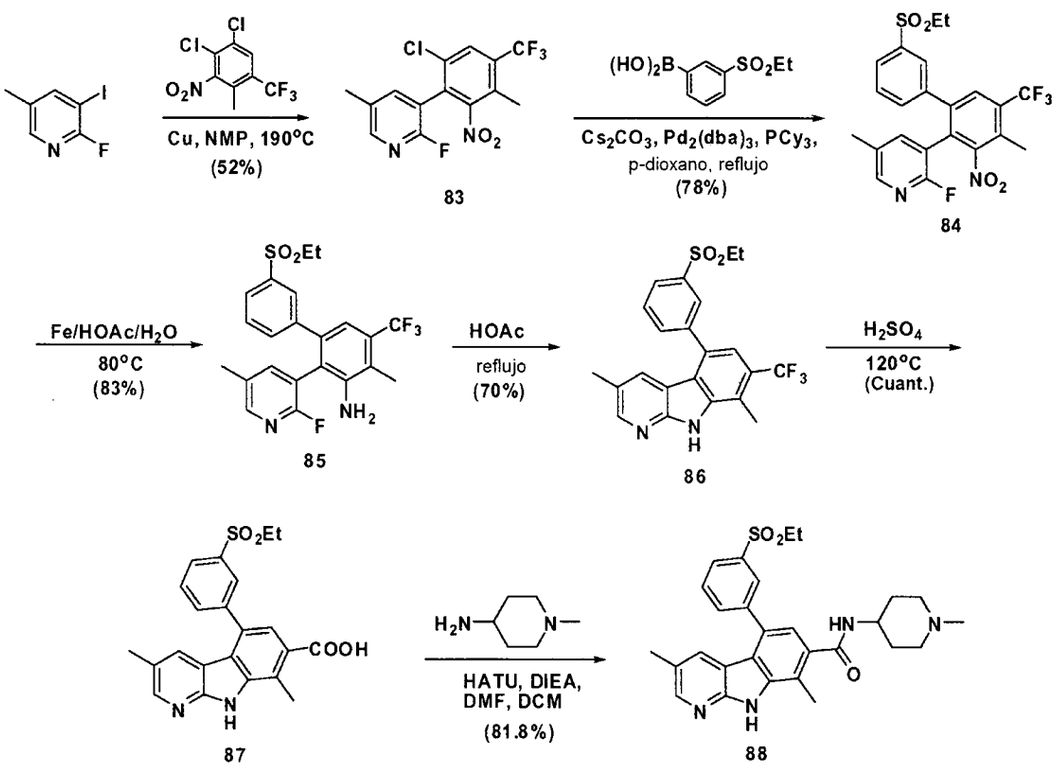
(248 mg, 55%). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{10}H_6BrN_3$, 248, 250; encontrado 248, 250.

Compuesto 82: 9-(3-Etansulfonil-fenil)-5H-pirazino[2,3-b]indol



El Compuesto 81 (50 mg, 0.2 mmol), ácido 3-etansulfonil-fenilborónico (65 mg, 0.3 mmol), Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0.1 mmol), y carbonato de potasio (83 mg, 0.6 mmol), se combinaron en dioxano (2 mL) y H_2O (0.2 mL) en un tubo sellado bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 150°C en el microondas durante 20 min y luego se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de gel de sílice (5% $MeOH/CH_2Cl_2$) proporcionó el compuesto del título como un sólido anaranjado ligero (46 mg, 68%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (t, 1 H, J=2.8 Hz), 8.31 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 8.24 (d, 1 H, J=2.8 Hz), 8.06 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.96 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.60-7.75 (m, 3 H), 7.31 (dd, 1 H, J=7.2, 1.2 Hz), 3.33 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 1.37 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{18}H_{15}N_3O_2S$, 338; encontrado 338.

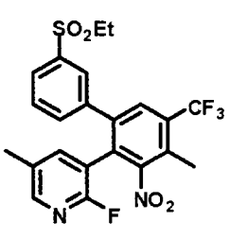
Compuesto 83: 3-(6-cloro-3-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-2-fluoro-5-metilpiridina



La 2-Fluoro-3-yodo-5-picolina (15.0 g, 63 mmol) se agregó gota a gota durante 2h 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, filtró, enjuagó con NMP (3x5 mL) seguido por EtOAc (1x100 mL). El filtrado se diluyó con EtOAc (400 mL) proporcionando una solución turbia. La capa orgánica se dividió con $NaHCO_3$ saturado (150 mL) proporcionando una suspensión/emulsión. H_2O (50 mL) y MeOH (50 mL) se agregaron para ayudar a la solubilidad. La capa

acuosa se lavó con EtOAc (5x150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron ($MgSO_4$), y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (98:2 Tolueno:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color canela (11.4 g, 52%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.34 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.86-7.89 (m, 1 H), 2.4 (s, 3 H), 2.34 (s, 3H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{14}H_9ClF_4N_2O_2$, 349; encontrado 349.2.

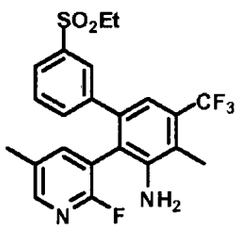
Compuesto 84: 3-(3'-(etilsulfonil)-4-metil-3-nitro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)-2-fluoro-5-metilpiridina



Una mezcla del Compuesto 83 (6.0 g, 17.2 mmol), ácido 3-etilsulfonilfenilborónico (4.79 g, 22.4 mmol), bis(dibencilidinaacetona)Pd(0) (1.48 g, 2.6 mmol), triciclohexilfosfina (1.45 g, 5.2 mmol), Cs_2CO_3 (14.0 g, 43 mmol), y dioxano (60 mL) se calentó a reflujo durante 4.5 hr. Después de completarse la reacción se enfrió a temperatura ambiente, filtró, enjuagó con dioxano, y concentró in vacuo. El aceite resultante se reconstituyó en EtOAc (75 mL), lavó con H_2O (1x30 mL) y salmuera (1x30 mL), secó ($MgSO_4$), y concentró in vacuo. El producto crudo se

purificó por cromatografía de gel de sílice (4:1 hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color canela (6.5 g, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.15 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.90-7.93 (m, 1 H), 7.80-7.82 (m, 1 H), 7.60-7.70 (m, 3 H), 3.1-3.2 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 0.85 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{18}F_4N_2O_4S$, 483; encontrado 483.3.

Compuesto 85: 3'-(etilsulfonil)-2-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-4-metil-5-(trifluorometil)bifenil-3-amina



Una mezcla del Compuesto 84 (6.4 g, 13.3 mmol), hierro (3.7 g, 66.3 mmol), HOAc, (32 mL), y H_2O (11 mL) se calentó a 80°C durante 2 h. Después de completarse la reacción se concentró in vacuo. El residuo se reconstituyó en diclorometano (100 mL), filtró y enjuagó con diclorometano (3x30 mL). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (1x100 mL) y salmuera (1x50 mL), secó ($MgSO_4$), filtró, y concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice (1:1 hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color canela (5.0 g, 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 (s, 1

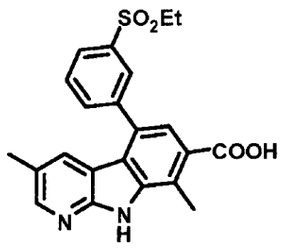
H), 7.67-7.7.71 (m, 2 H), 7.53 (t, 1 H), 7.46-7.48 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.11 (q, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 0.85 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{20}F_4N_2O_2S$, 453; encontrado 453.3.

Compuesto 86: acetato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-7-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol



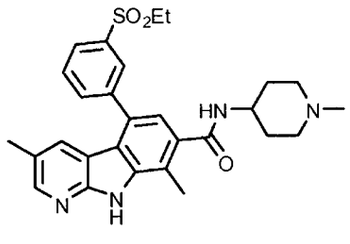
El compuesto 85 (4.9 g, 10.8 mmol) se disolvió en HOAc (35 mL) y calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente proporcionando un producto cristalino. La suspensión resultante se filtró, enjuagó con HOAc (3x5 mL) seguido por H_2O (3 x 10 mL) y los sólidos se secaron in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.73 g, 70%). El análisis RMN confirmó que el producto se aisló como la sal de mono-acetato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.35 (s, 1 H), 12.0 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.04-8.09 (m, 2 H), 7.90 (t, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 3.43 (q, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.18 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{19}F_3N_2O_2S$, 433; encontrado 433.3.

Compuesto 87: ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



El Compuesto 86 (3.6 g, 7.3 mmol) se disolvió en H_2SO_4 concentrado (30 mL) y calentó a 120°C durante 30 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y vació sobre hielo proporcionando un precipitado blanco. La suspensión resultante se filtró, enjuagó con H_2O (3x30 mL) seguido por IPA (3x10 mL) y secó in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.2 g, quant.). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.20 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.02-8.07 (m, 2 H), 7.89 (t, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 3.43 (q, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.18 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{20}N_2O_4S$, 409; encontrado 409.3.

Compuesto 88: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



Una mezcla del Compuesto 87 (11.3 g, 27.6mmol), 1-metilpiperidin-4-amina (9.47 g, 82.9 mmol), HATU (13.66 g, 35.9 mmol), DIEA (17.88 g, 138 mmol), DMF (250 mL), y DCM (250 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró, enjuagó con DMF (10 mL x 4) y concentró in vacuo. El residuo se disolvió en DMSO (77 mL), filtró, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (ACN/H_2O con TFA). Siguiendo la purificación HPLC, las fracciones puras se combinaron, basificaron con bicarbonato de sodio y concentraron in vacuo hasta la mitad del volumen. La suspensión resultante se filtró, enjuagó con H_2O (200 mL x 5) y secó in vacuo para proporcionar el compuesto 88 como un sólido blanco (11.41 g, 81.8%).

La sal de clorohidrato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (8.7 g) en ACN (175 mL) y H_2O (175 mL) se agregó HCl 1N (18.1 mL, 1.05 eq) proporcionando una solución amarilla. Después de 15 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el clorohidrato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida como un sólido amarillo (9.02 g, 96.7%). Los procesos de arriba proporcionaron el clorohidrato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

como un material amorfo ("Forma amorfa"), la cual puede ser caracterizada porque tiene una o más de las siguientes características físicas (notar que una composición no necesariamente exhibe todas estas características con objeto de indicar la presencia de la forma amorfa):

(a) puede formarse al liofilizar una solución del compuesto 88 en ACN, agua y HCl;

(b) tiene un espectro XRPD caracterizado por un halo difuso sin picos discernibles; y/o

(c) muestra 7.6% en peso del Cl^- presente usando cromatografía de iones.

La sal de clorohidrato cristalina del Compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del Compuesto 88 (0.55 g) en IPA (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó HCl 12.1N (1.05-1.10 eq) proporcionó una solución amarilla. Después de agitarse durante 45 minutos, cristalización se presentó e IPA adicional (15 mL) se agregó a temperatura ambiente. La suspensión resultante se permitió agitar durante la noche. Los sólidos se aislaron por filtración y secaron in vacuo a 60°C para proporcionar el clorohidrato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida como un sólido color canela hasta oro (0.51g, 87%).

La sal de diclorohidrato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del Compuesto 88 (101

mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó 12. El HCl 1N (0.42 mL, 2.1 eq) proporcionó una solución amarilla. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el diclorohidrato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida como un sólido amarillo (0.108 g).

La sal de bencensulfato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (98 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido bencenosulfónico (32 mg, 1.05 eq) para dar una solución ligeramente turbia que se calentó para ayudar a la solubilidad. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el bencensulfonato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (118 mg).

La sal de metansulfonato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (101 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido metanosulfónico (0.014 mL, 1.05 eq) proporcionando una solución clara. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-

metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida metano sulfonato (116 mg).

La sal de succinato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (100 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido succínico (25 mg, 1.05 eq) para dar una solución clara. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el succinato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (119 mg).

La sal de tartrato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (108 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido L-tartarico (34 mg, 1.05 eq) proporcionando una solución clara. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el tartrato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (137 mg).

La sal de citrato del compuesto 88 fue como sigue. A una suspensión agitada del Compuesto 88 (104 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido cítrico (42 mg, 1.05 eq) proporcionando una solución clara. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionarel citrato de 5-(3-

(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (142 mg).

La sal de fumarato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (104 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido fumárico (25 mg, 1.05 eq) proporcionando una solución ligeramente muy turbia. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el fumarato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida fumarate (123 mg).

La sal de sulfato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (107 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido sulfúrico (0.012 mL, 1.05 eq) proporcionando una solución amarilla. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el sulfato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (125 mg).

La sal de fosfato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (104 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido fosfórico (0.015 mL, 1.05 eq) proporcionando una solución ligeramente turbia que se calentó hasta ayudar a la solubilidad. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo

seco/acetona y liofilizó para proporcionar el fosfato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (122 mg).

La sal de benzoato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (100 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido benzoico (25 mg, 1.05 eq) proporcionando una solución clara que contiene una cantidad muy pequeña de cristales de ácido benzoico suspendidos. Después de 5 minutos, la solución se congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el benzoato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (118 mg).

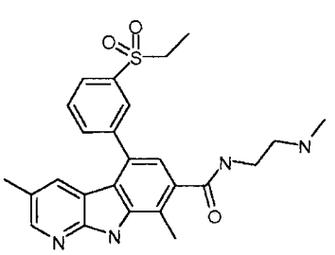
La sal del ácido bis-trifluoroacético del compuesto 88 se preparó como sigue. Siguiendo la purificación HPLC (ACN/H_2O con TFA) del compuesto crudo 88, las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar el bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida como un sólido amarillo.

La sal de tosilato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una suspensión agitada del compuesto 88 (103 mg) en ACN (2.5 mL) y H_2O (2.5 mL) se agregó ácido p-toluensulfónico (39 mg, 1.05 eq) proporcionando una solución clara. Después de 5 minutos, la solución se

congeló en hielo seco/acetona y liofilizó para proporcionar el tosilato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida (130 mg).

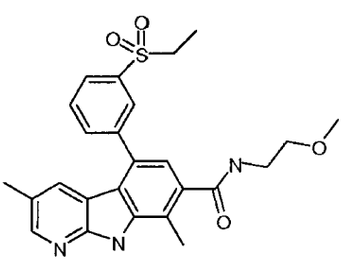
La sal de hemi-fumarato del compuesto 88 se preparó como sigue. A una solución agitada del compuesto 88 (360 mg) en MeOH a 58°C se agregó ácido fumárico 0.5M (0.53 eq) en MeOH. Después de 15 minutos la cristalización se presenta y la suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y permitió agitar durante 2 horas adicionales. Los sólidos se aislaron por filtración y secaron in vacuo para proporcionar el hemifumarato de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida como un polvo cristalino blanco (219.24 mg, 50%).

Compuesto 89: N-(2-(methilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



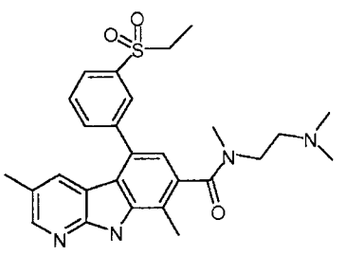
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (t, J=5.31 Hz, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 3.12 (ddd, J=11.87, 6.32, 6.06 Hz, 2 H) 3.42 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 3.56 (q, J=6.15 Hz, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.91 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.04 (ddd, J=16.36, 7.77, 1.14 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.43 (br. s., 1 H) 8.57 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 12.09 (s, 1 H) ESI-EM: m/z 465 $(m + H)^1$.

Compuesto 90: N-(2-(metoxi)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



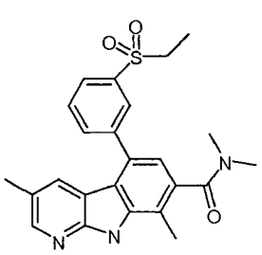
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, , DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.37-3.51 (m, 6 H) 7.12 (s, 1 H) 7.53 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.99-8.06 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.43 (t, J=5.31 Hz, 1 H) 12.05 (s, 1 H) ESI-EM: m/z 466 $(m + H)^1$.

Compuesto 91: N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.64 (br. s., 3 H) 2.86 (s, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.35-3.45 (m, 6 H) 7.06 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.00-8.09 (m, 3 H) 8.31 (s, 1 H) 9.49 (br. s., 1 H) 12.11 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 493 (m + H)$^-$.

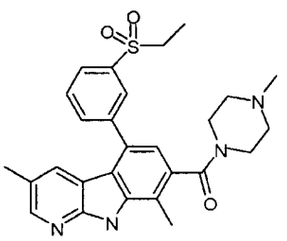
Compuesto 92: N,N-dimetil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-metilcarboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)

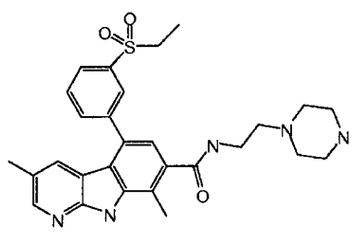
δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.46 (br. s., 3 H) 2.84 (s, 3 H) 3.05 (br. s., 3 H) 3.33-3.50 (m, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.52 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.02 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.30 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 12.08 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 436 $(m + H)^+$.

Compuesto 93: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(4-metilpiperazin-1-il)mentanona



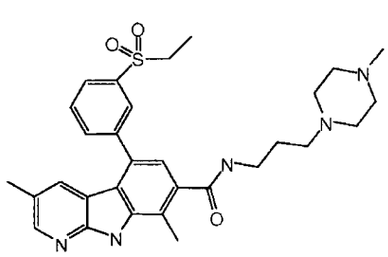
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.57 (br. s., 3 H) 2.82-2.85 (br, 3 H) 3.10-3.68 (m, 9 H) 4.77 (m, 1 H) 7.10 (br. d., 1 H) 7.51 (br. d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.90 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.99-8.13 (m, 3 H) 8.32 (s, 1 H) 9.96 (br. s., 1 H) 12.15 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 491 $(m + H)^+$.

Compuesto 94: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-piperazin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.17-3.45 (m, 12 H) 3.59 (q, J=5.64 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.90 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.04 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.33 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.56 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 8.99 (br. s., 1 H) 12.10 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 520 (m + H)^1.

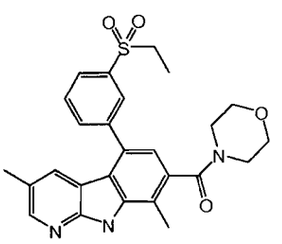
Compuesto 95: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t,

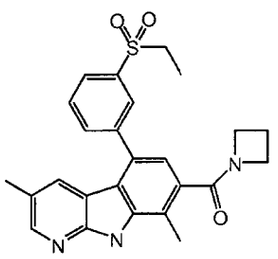
J=7.83 Hz, 3 H) 1.87 (br. s., 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.82 (br. s., 3 H) 3.03 (br. s., 4 H) 3.31-3.49 (m, 8 H) 7.15 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.90 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.00-8.07 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.32 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.49-8.53 (m, 1 H) 12.08 (s, 1 H) ESI-EM: m/z 548 $(m + H)^+$.

Compuesto 96: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(morfolino)mentanona



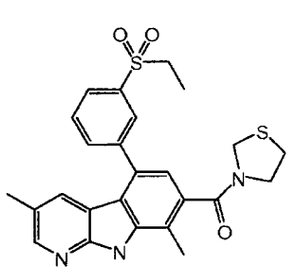
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 3.23 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.39 (m, 2 H) 3.64 (d, J=13.14 Hz, 1 H) 3.64 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 3.80-4.01 (m, 4 H) 7.04 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.78 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.93 (dt, J=7.77, 1.42 Hz, 1 H) 8.07 (ddd, J=7.71, 1.64, 1.52 Hz, 1 H) 8.24 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 10.97 (br. s., 1 H) ESI-EM: m/z 478 $(m + H)^-$.

Compuesto 97: azetidin-1-il(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)mentanona



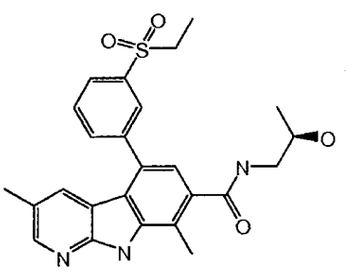
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 2.28-2.41 (m, 5 H) 2.75 (s, 3 H) 3.23 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 4.03 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 4.30 (t, J=7.96 Hz, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.77 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.94 (ddd, J=7.89, 1.45, 1.26 Hz, 1 H) 8.06 (dd, J=8.21, 1.39 Hz, 1 H) 8.22 (t, J=1.52 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 10.25 (br. s., 1 H). ESI-EM: m/z 448 $(m + H)^-$.

Compuesto 98: (5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(tiazolidin-3-il)mentanona



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.56 (s, 3H) 2.99 (m, 1 H) 3.12 (m, 1 H) 3.43-3.51 m, 3H) 3.89 (m, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 4.71 (s, 1 H) 7.06 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.52 (br. s., 1 H) 7.88 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.98 - 8.07 (m, 2 H) 8.12 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.11 (br. s., 1 H). ESI-EM: m/z 480 (m + H)^1.

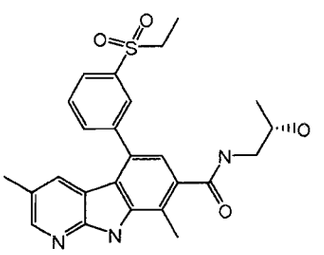
Compuesto 99: (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxipropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.30 -3.45 (m, 2 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 4.00-4.06 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.51 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.89

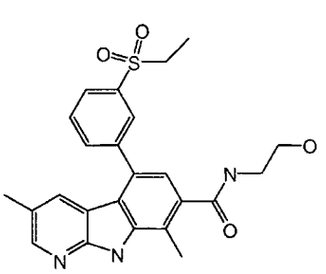
(t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.99-8.05 (m, 2 H) 8.11 (m, 2 H) 8.30 (s, 1 H) 12.04 (s, 1 H) ESI-EM: m/z 466 $(m + H)^+$.

Compuesto 100: (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxipropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



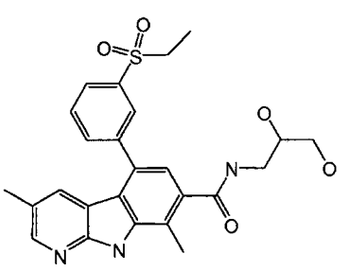
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.22 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.72-3.88 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.55 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.03 (m, 2 H) 8.13 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.34 (t, J=5.94 Hz, 1 H) 12.09 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 466 $(m + H)^+$.

Compuesto 101: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxietil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



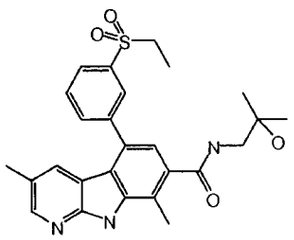
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.34 (q, J=6.23 Hz, 2 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.53 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.53 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.03 (m, 2 H) 8.13 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.34 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 12.05 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 452 (m + H).

Compuesto 102: N-(2,3-dihidroxipropil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



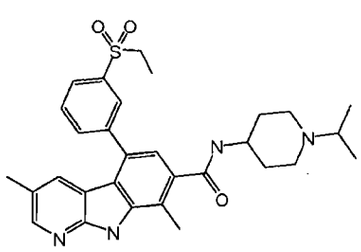
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.22 (ddd, J=13.14, 6.44, 6.19 Hz, 1 H) 3.35-3.45 (m, 5 H) 3.66 (qd, J=5.60, 5.43 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.89 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.03 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.29-8.35 (m, 2 H) 12.09 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 482 $(m + H)^+$.

Compuesto 103: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-hidroxi-2metilpropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



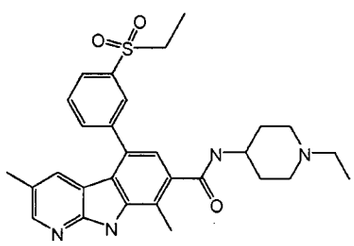
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17-1.14 (m, 9 H) 2.27 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 3.26 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 8.13 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.25 (t, J=5.94 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 12.07 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 480 $(m + H)^+$.

Compuesto 104: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13-1.27 (m, 9 H) 1.72-1.84 (m, 2 H) 2.05-2.17 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.13 (m, 3 H) 3.42 (m, 4 H) 4.08 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.53 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.04 (m, 2 H) 8.09-8.14 (s, 1 H) 8.32 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 9.11 (br. s., 1 H) 12.11 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 533 $(m + H)^+$.

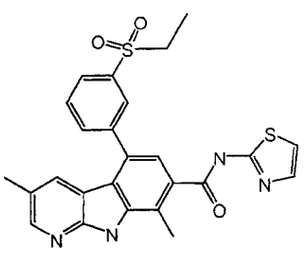
Compuesto 105: N-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14-1.25 (m, 6 H) 1.73 (m, 2 H) 2.00-2.12 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.00-3.17 (m, 4 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.53 (m, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 7.52 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.99-8.07 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.31

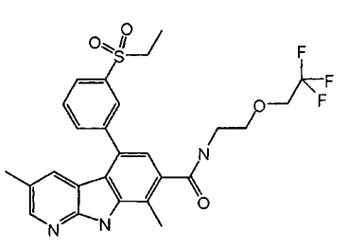
(s, 1 H) 8.53 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 9.17 (br. s., 1 H) 12.08 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 519 $(m + H)^+$.

Compuesto 106: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-tiazol-2-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



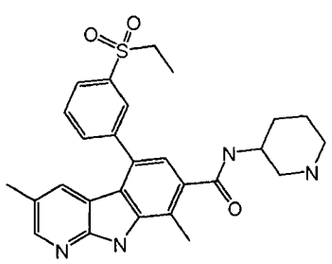
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.42 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 7.30 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.56 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.90 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.59 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 12.25 (s, 1 H) 12.66 (br. s., 1 H). ESI-EM: m/z 491 $(m + H)^-$.

Compuesto 107: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



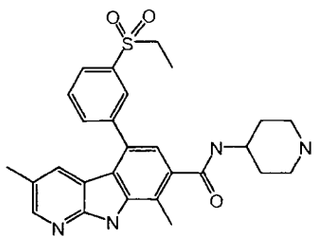
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.47 (q, J=5.56 Hz, 2 H) 3.75 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 4.11 (q, J=9.52 Hz, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.91 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.99-8.06 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.49 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 12.10 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 534 $(m + H)^-$.

Compuesto 108: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



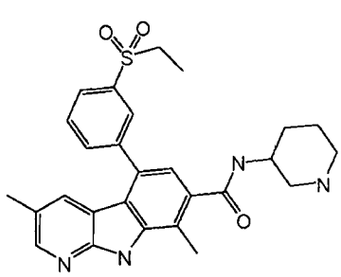
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.56-1.69 (m, 2 H) 1.96-1.88 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.82 (m, 2 H) 3.22 (m, 1 H) 3.42 (m, 3 H) 4.16 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.90 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.99-8.08 (m, 2H) 8.11 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.58-8.74 (m, 2 H) 12.09 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 491 $(m + H)^+$.

Compuesto 109: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



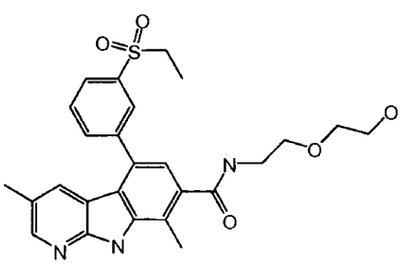
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.60-1.77 (m, 2 H) 2.05-2.03 (m, 2H) 2.27 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.04 (q, J=9.85 Hz, 2 H) 3.33-3.29 (m, 2H) 3.42 (q, J=7.49 Hz, 2 H) 4.10 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.51 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.99-8.08 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.32 (d, J=I.52 Hz, 1 H) 8.34-8.42 (m, 1 H) 8.51 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.60-8.66 (m,1H)12.08 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 491 $(m + H)^+$.

Compuesto 110: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(piperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



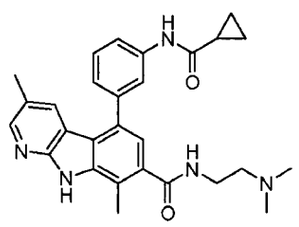
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 1.57-1.69 (m, 2 H) 1.83-2.01 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.74-2.90 (m, 2 H) 3.21 (m, 1 H) 3.42 ((m, 3 H)) 4.17 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.90 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 8.03 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.50 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.58-8.71 (m, 2 H) 12.09 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 491 $(m + H)^+$.

Compuesto 111: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-(2-hidroxietoxi)etil-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



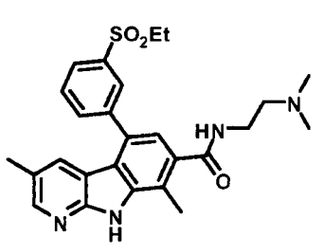
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.37-3.58 (m, 11 H) 7.14 (s, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.88 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.04-8.03 (m, 2H) 8.12 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.41 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 12.08 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 496 $(m + H)^-$.

Compuesto 112: 5-(3-(ciclopropancarboxamido)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



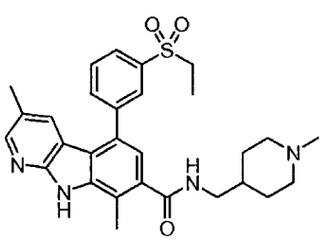
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75-0.84 (m, 4 H) 1.80 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.87 (d, J=4.55 Hz, 6 H) 3.29 (q, J=5.56 Hz, 2 H) 3.61 (q, J=5.64 Hz, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.27 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.50 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.58 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 9.39 (br. s., 1 H) 10.38 (s, 1 H) 11.99 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calculado para $C_{28}H_{31}N_5O_2$ 469.25; encontrado 470.4 (M+H).

Compuesto 113: N-(2-(dimetilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (s, 1 H), 8.28-8.31 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.01-8.05 (m, 2 H), 7.89 (t, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 3.43 (q, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.20 (s, 6H), 1.17 (t, 3H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_3S$, 479; encontrado 479.4.

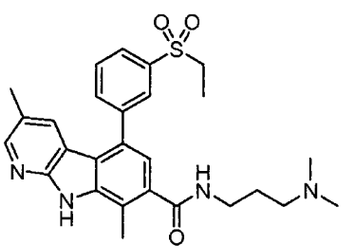
Compuesto 114: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.38 (d, J=10.86 Hz, 2 H) 1.78 (br. s., 1 H) 1.91 (d, J=13.39 Hz, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.75 (d, J=4.80 Hz, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 2 H) 3.20 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 4 H) 7.14 (s, 1 H) 7.51 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=10.61, 8.59 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.32 (d, J=1.52 Hz, 1

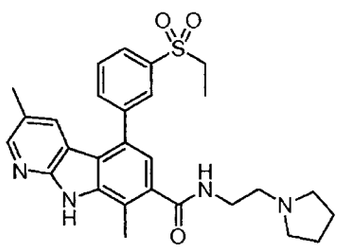
H) 8.50 (q, J=6.06 Hz, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H) 12.08 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calculado para $C_{29}H_{34}N_4O_3S$ 518.24; encontrado 519.4 $(M+H)^+$.

Compuesto 115: N-(3-(dimetilamino)propil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



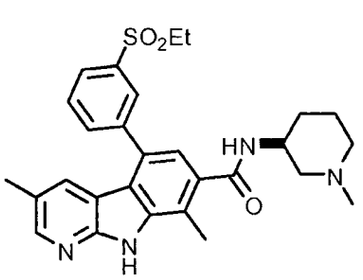
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.85-1.95 (m, 1 H) 1.91 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.80 (d, J=4.80 Hz, 6 H) 3.13 (dt, J=10.36, 5.18 Hz, 2 H) 3.34 (q, J=6.32 Hz, 2 H) 3.42 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.90 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.04 (t, J=9.09 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.32 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.53 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 9.35 (br. s., 1 H) 12.08 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_3S$ 492.22; encontrado 493.4 $(M+H)^-$.

Compuesto 116: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



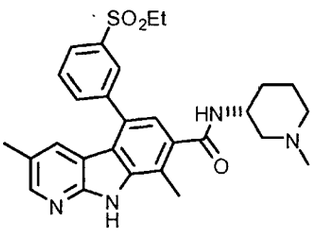
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.87 (dd, J=7.20, 4.93 Hz, 2 H) 2.03 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 3.08 (dd, J=10.48, 7.45 Hz, 2 H) 3.36 (q, J=5.89 Hz, 2 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.63 (td, J=12.88, 5.56 Hz, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.90 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.04 (dd, J=14.27, 7.71 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.33 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.62 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 9.53 (br. s., 1 H) 12.10 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calculado para $C_{28}H_{32}N_4O_3S$ 504.22; encontrado 505.4 $(M+H)^1$.

Compuesto 117: (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



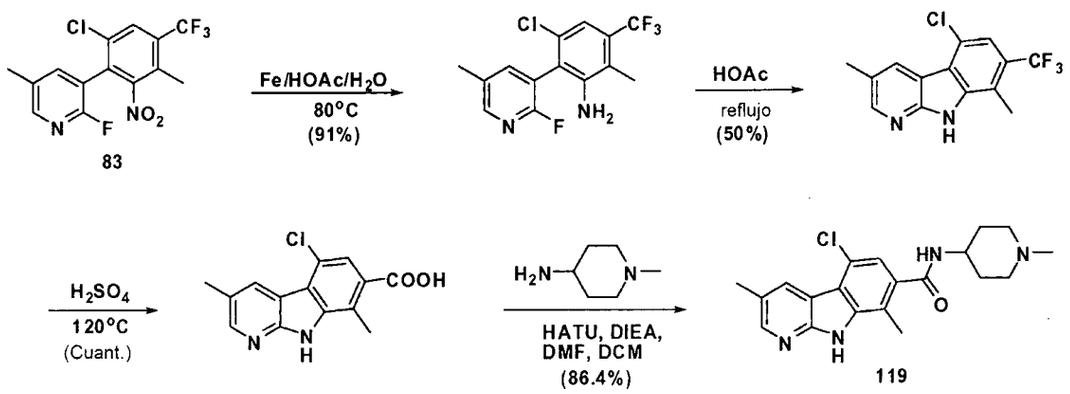
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 1.20-2.0 (m, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.70-4.4 (m, 8 H) 7.12 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.91 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.62 (d, J=7.83 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{32}N_2O_2S$ 505; encontrado, 505.4.

Compuesto 118: (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-3-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



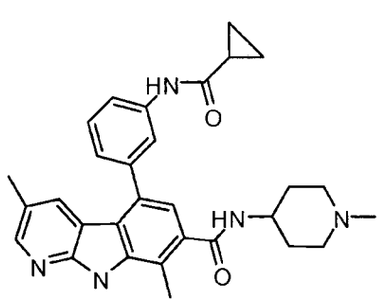
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 1.20-2.0 (m, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.70-4.40 (m, 8 H) 7.13 (s, 1 H) 7.53 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.90 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.04 (dd, J=17.43, 8.34 Hz, 2 H) 8.11 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.62 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 12.11 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{32}N_2O_2S$ 505; encontrado, 505.4.

Compuesto 119: 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



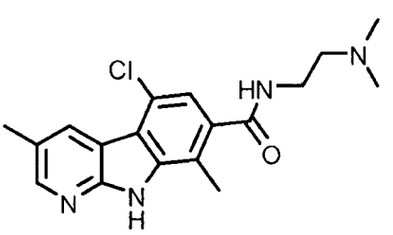
El compuesto del título se sintetizó del ácido 5-cloro-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico y 1-metilpiperidin-4-amina usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 con TFD) δ ppm 1.70-2.2 (m, 4 H) 2.53 (br. s., 3 H) 2.58 (s, 3 H) 2.74-2.82 (m, 3 H) 2.80-4.10 (m, 5 H) 7.29 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{18}N_2O_2S$ 371; encontrado, 371.4.

Compuesto 120: 5-(3-(ciclopropancarboxamido)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 119 y ácido 3-(ciclopropancarboxamido)fenilborónico usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 84. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.82 (m, 4 H) 1.53 (qd, J=11.66, 3.41 Hz, 2 H) 1.79-1.82 (m, 3 H) 1.95 (t, J=10.86 Hz, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 2.74 (d, J=11.12 Hz, 2 H) 3.75 (m, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.27 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=2.02 Hz, 2 H) 7.91 (s, 1 H) 8.25-8.30 (m, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 11.92 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{30}H_{34}N_5O_2$, 496.3.; encontrado, 496.4.

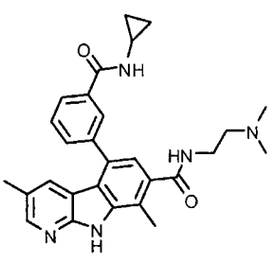
Compuesto 121: 5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó del ácido 5-cloro-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico y N,N-dimetiletano-1,2-diamina usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.20 (s, 6 H) 2.42 (t, J=6.69 Hz, 2 H) 2.49 (br. s., 3 H) 2.55 (s, 3 H) 3.35 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 8.31 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 8.40

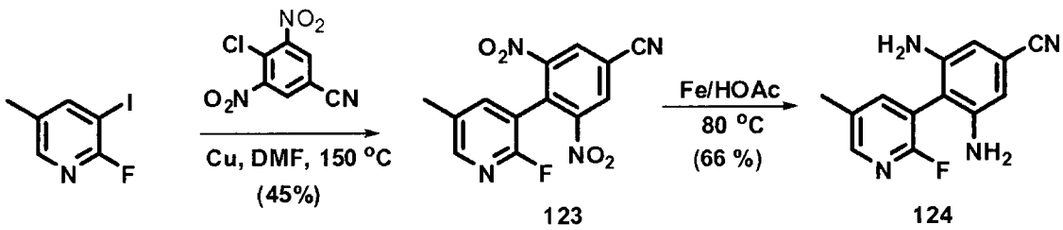
(d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 12.14 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{18}H_{21}ClN_4O$ 345; encontrado, 345.4.

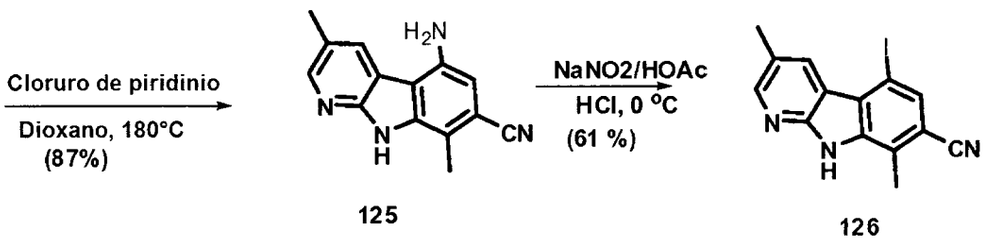
Compuesto 122: 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

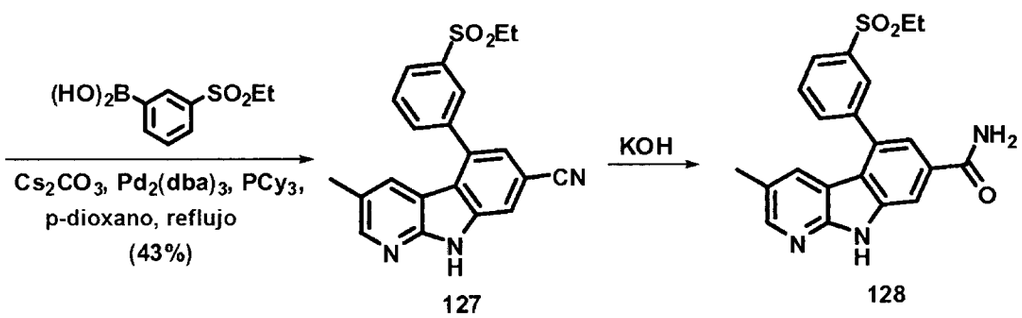


El compuesto del título se sintetizó del 5-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida y ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 84. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.57 (dd, J=3.92, 2.40 Hz, 2 H) 0.71 (dd, J=6.95, 2.40 Hz, 2 H) 1.23 (s, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.87 (d, J=5.05 Hz, 6 H) 3.29 (q, J=5.98 Hz, 2 H) 3.61 (q, J=6.15 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.66 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.31 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.57-8.61 (m, 1 H) 8.59 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 12.05 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{31}N_5O_2$ 470; encontrado, 470.4.

Compuesto 123: 4-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-3,5-dinitro-benzonitrilo



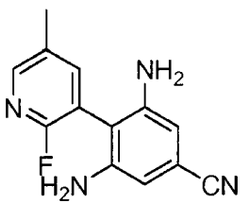




El 4-cloro-3,5-dinitro-benzonitrilo (200 mg, 0.88 mmol), 2-fluoro-3-yodo-5-picoliona (208 mg, 0.88 mmol), y cobre (45 µm polvo, 168 mg, 2.6 mmol) se combinaron en DMF (2 mL) en un tubo sellado purgado con nitrógeno. La reacción se calentó a 150°C durante 30 minutos en el microondas. La reacción se diluyó con acetona y los sólidos se removieron por filtración. La solución se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de

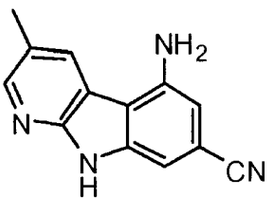
gel de sílice (80% de CH_2Cl_2/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (119 mg, 45%), el cual se tardó en cristalizar. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (s, 2 H), 8.16 (d, 1 H, J=1.2 Hz), 7.42 (dd, 1 H, J=8.8, 2.0 Hz), 2.38 (s, 3H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{13}H_7FN_4O_4$, 303; encontrado 303.

Compuesto 124: 3,5-Diamino-4-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-benzonitrilo



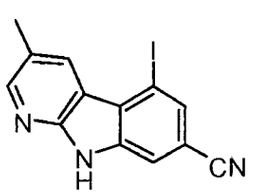
El Compuesto 123 (119 mg, 0.39 mmol) se agitó en HOAc (3 mL) con H_2O (0.5 mL) y agitó a 76 C. El polvo de hierro (~325 malla, 88 mg, 1.56 mmol) se agregó y agitó la reacción durante 4 h. La solución se concentró in vacuo, diluyó con EtOAc (30 mL), y se hizo básica con $NaHCO_3$ saturado. El material luego se filtró a través de celite, y los orgánicos se separaron, secaron ($MgSO_4$), y concentraron in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un aceite café (148 mg, 66%). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{13}H_{11}FN_4$, 243; encontrado 243.

Compuesto 125: 5-Amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo



El compuesto 124 (148 mg, 0.61 mmol) se disolvió en dioxano (2 mL) y 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. Purificación por cromatografía instantánea (20% de acetona/CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (118 mg, 87%). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{13}H_{10}N_4$, 223; encontrado 223.

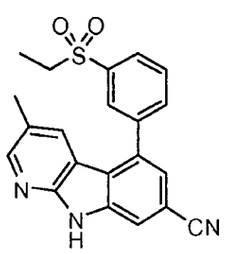
Compuesto 126: 5-yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo



El Compuesto 125 (118 mg, 0.53 mmol) se disolvió en HOAc (2 mL) y H_2O (1 mL), y la solución se agitó a 0°C. HCl concentrado (120 µL) en H_2O (120 mL) se agregó y agitó la reacción durante 5 min. Nitrito de sodio (54 mg, 0.78 mmol) en H_2O (120 µL) se agregó gota a gota, y la solución roja se

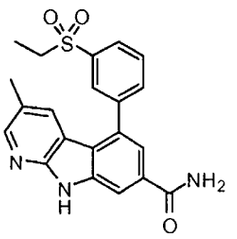
agitó durante 10 min. Una solución de yodo (10 mg) y yoduro de potasio (129 mg, 0.78 mmol) en H_2O (300 µL) se agregó gota a gota, y la solución espumosa café se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego 30 minutos mientras se agitó a t.a. La reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y extrajo con $CHCl_3$. Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y concentraron in vacuo. La purificación por cromatografía de gel de sílice proporcionó el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (108 mg, 61%). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{13}H_8IN_3$, 334; encontrado 334.

Compuesto 127: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carbonitrilo



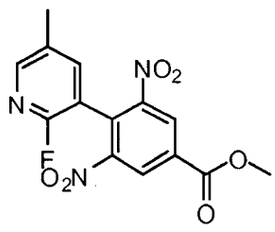
El compuesto del título se preparó en 43% de rendimiento del compuesto 126 de conformidad al procedimiento resumido en la preparación del Compuesto 84. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.00 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.89-7.98 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 3.35 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.33 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{17}N_3O_2S$, 376; encontrado 376.

Compuesto 128: amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



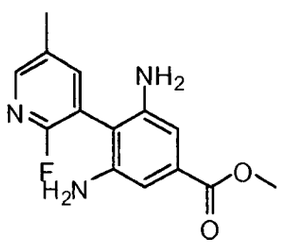
El Compuesto 127 (30 mg, 0.08 mmol) se disolvió en dioxano (2 mL) y agitó a t.a. Una solución de hidróxido de potasio (25 mg, 0.44 mmol) en 30% de una solución de H_2O_2 (1 mL) se agregó y agitó la reacción durante 18 h. La solución se neutralizó con HCl 1N y concentró in vacuo. La purificación por cromatografía de gel de sílice (5 hasta 8% $MeOH/CH_2Cl_2$ g proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (14.8 mg, 47%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.02 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.88 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.68 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 3.34 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.31 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{19}N_3O_3S$, 394; encontrado 394.

Compuesto 129: éster de metilo del ácido 4-(2-Fluoro-5-metil-piridin-3-il)-3,5-dinitro-benzoico



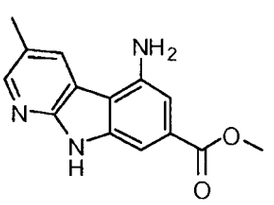
El compuesto del título se preparó del éster de metilo del ácido 4-cloro-3,5-dinitro-benzoico en 94% de rendimiento de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 123. EM (ES) [m+H] calculado para $C_{14}H_{10}FN_3O_6$, 336; encontrado 336.

Compuesto 130: éster de metilo del ácido 3,5-Diamino-4-(2-fluoro-5-metil-piridin-3-il)-benzoico



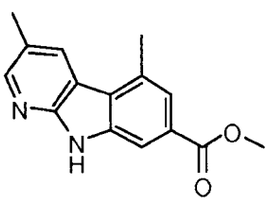
El compuesto 129 (2.02, 6.03 mmol) se agitó en MeOH (150 mL) con Pd/C al 10% (200 mg) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1.5 h. La reacción se filtró a través de celite y concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido café (1.64 g, 99%). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{14}H_{14}FN_3O_2$, 276; encontrado 276.

Compuesto 131: éster de metilo del ácido 5-Amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



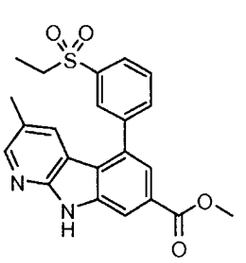
El compuesto del título se preparó en 88% de rendimiento del ejemplo del Compuesto 130 de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 125. EM (ES) [m+H] calculado para $C_{14}H_{13}N_3O_2$, 256; encontrado 256.

Compuesto 132: éster de metilo del ácido 5-yodo-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



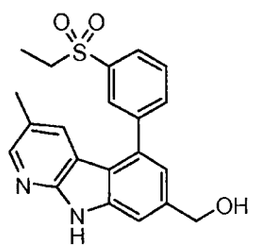
El compuesto del título se preparó en 69% de rendimiento del compuesto 131 de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 126. EM (ES) [m+H] calculado para $C_{14}H_{11}IN_2O_2$, 367; encontrado 367.

Compuesto 133: éster de metilo del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



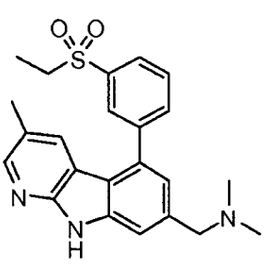
El compuesto del título se preparó en 65% de rendimiento del compuesto 132 de conformidad al procedimiento resumido en la preparación del Compuesto 84. EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{20}N_2O_4S$, 409; encontrado 409.

Compuesto 134: [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-metanol



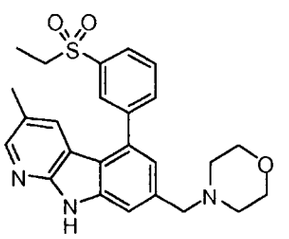
La reducción LAH del compuesto 133 proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.29 (t, J=7.45 Hz, 5 H) 2.40 (s, 4 H) 7.34 (s, 1 H) 7.74 (d, J=0.51 Hz, 1 H) 7.90 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 8.03 (ddd, J=7.71, 1.39, 1.26 Hz, 2 H) 8.11 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 8.22 (t, J=1.52 Hz, 1 H) 8.27 (br. s., 1 H) [M+H] calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_3S$, 381; encontrado, 381.

Compuesto 135: [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilmetil]-dimetil-amina



El cloruro de metansulfonilo (18 µL, 0.24 mmol) se agregó a una solución del compuesto 134 (46 mg, 0.12 mmol) y diisopropiletilamina (43 µL, 0.25 mmol) en THF (1 mL) a 0°C. Después de agitarse durante 3 h, dimetilamina (2M, 1 mL, 2 mmol) se agregó y agitó la reacción durante 16 h. La solución se concentró in vacuo y purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (32 mg, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (br s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.05 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.88-7.94 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.33 (q, 2 H, J=7.2Hz), 2.94 (s, 6H), 2.39 (s, 3 H), 1.30 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_2S$, 408; encontrado 408.

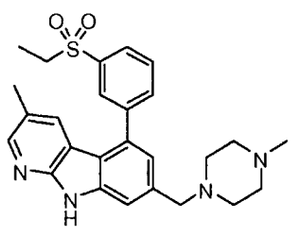
Compuesto 136: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-morfolin-4-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se preparó del compuesto 134 y morfolina de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 135. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (br s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H, J=7.6

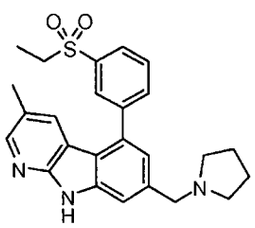
Hz), 8.03 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.97 (s, 1 H), 7.90 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.00-4.09 (m, 2 H), 3.71-3.80 (m, 2 H), 3.41-3.50 (m, 2 H), 3.27-3.32 (m, 4H), 2.39 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_3S$, 450; encontrado 450.

Compuesto 137: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-9H-pirido[2,3-b]indol



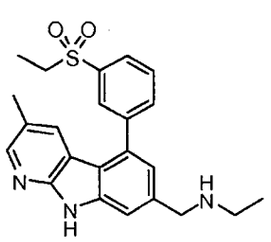
El compuesto del título se preparó del compuesto 134 y 1-metilpiperazina de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 135. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (br s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.05 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.90 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.83 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.48-3.56 (m, 2 H), 3.26-3.40 (m, 6H), 2.95 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_2S$, 463; encontrado 463.

Compuesto 138: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-pirrolidin-1-ilmetil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se preparó del compuesto 134 y pirrolidina de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 135. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (br s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.04 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.96 (s, 1 H), 7.91 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.51-3.60 (m, 2 H), 3.20-3.36 (m, 4H), 2.39 (s, 3 H), 2.15-2.23 (m, 2 H), 1.99-2.07 (m, 2 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_2S$, 434; encontrado 434.

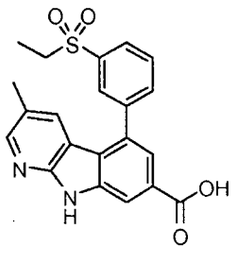
Compuesto 139: [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-ilmetil]-etil-amina



El compuesto del título se preparó del compuesto 134 y etilamina de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 135. ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ

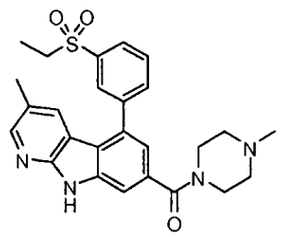
8.19 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.97 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.84 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.64 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 3.34 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.99-3.07 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.20-1.29 (m, 6H). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_2S$, 408; encontrado 408.

Compuesto 140: ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



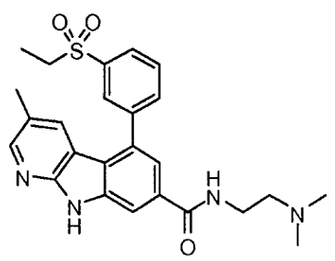
El Compuesto 133 (260 mg, 0.64 mmol) se disolvió en NaOH (1 mL) y MeOH (2 mL) a 60°C durante 2 h. La reacción se permitió enfriar, y se hizo ácida con HCl 1N y extrajo con $CHCl_3$. Los orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (228 mg, 90%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (br s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.01 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.90 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 3.31 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.35 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{18}N_2O_4S$, 395; encontrado 395.

Compuesto 141: [5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-mentanona



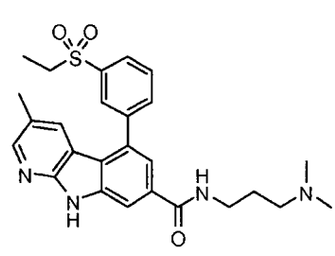
El Compuesto 140 (40 mg, 0.1 mmol) y HOBT (17 mg, 0.11 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (2 mL) a t.a. EDC (29 mg, 0.15 mmol) y 1-metilpiperazina (45 mL, 0.4 mmol) se agregaron, y la reacción se agitó durante 3 h. Los orgánicos se lavaron con salmuera, secaron (Na_2SO_4), y concentraron in vacuo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (32 mg, 67%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.03 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.87-7.95 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 3.39-3.62 (m, 4H), 3.31 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 3.16-3.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_3S$, 477; encontrado 477.

Compuesto 142: (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



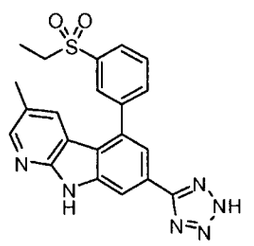
El compuesto del título se preparó en 65% de rendimiento de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 141. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (br s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.04 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.91 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.84 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 3.80-3.86 (m, 2 H), 3.42 (t, 2 H, J=5.6 Hz), 3.34 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 3.01 (s, 6H), 2.38 (s, 3 H), 1.30 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_3S$, 465; encontrado 465.

Compuesto 143: (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



El compuesto del título se preparó en 63% de rendimiento de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 141. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (br s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.04 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.88-7.96 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 3.56 (t, 2 H, J=6.4 Hz), 3.20-3.35 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 2.39 (s, 3 H), 2.02-2.11 (m, 2 H), 1.30 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_3S$, 478; encontrado 478.

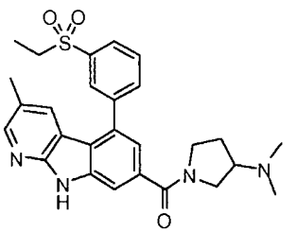
Compuesto 144: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-3-metil-7-(2H-tetrazol-5-il)-9H-pirido[2,3-b]indol



El Compuesto 127 (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 disolvieron en DMF (1 mL) y calentaron a 158°C en el microondas durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.02-8.11 (m, 2 H), 7.94 (t, 1 H, J=5.6 Hz), 7.83 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 3.44 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.27 (s, 3 H),

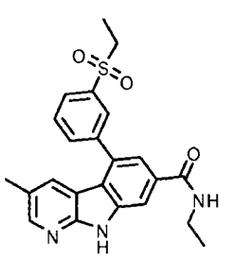
1.17 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{21}H_{18}N_6O_2S$, 419; encontrado 419.

Compuesto 145: (3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il]-mentanona



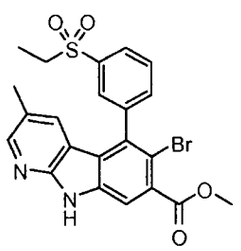
El compuesto del título se preparó en 71% de rendimiento de conformidad al procedimiento resumido por la preparación del Compuesto 141. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (br s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 8.03 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.90 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.81 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 3.71-4.16 (m, 5H), 3.32 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.85-3.05 (m, 6H), 2.45-2.55 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.16-2.24 (m, 1 H), 1.29 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] Calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_3S$, 491; encontrado 491.

Compuesto 146: N-etil-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 141. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.28 (dt, J=10.29, 7.23 Hz, 7 H) 2.37 (s, 3 H) 3.32-3.36 (m, 2 H) 3.48 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 7.71 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.91 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.06 (ddd, J=7.70, 1.39, 1.26 Hz, 1 H) 8.11-8.14 (m, 1 H) 8.12 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.24 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) [M+H] calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_3S$, 422; encontrado, 422.

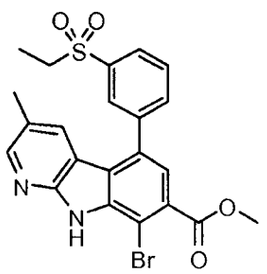
Compuesto 147: éster de metilo del ácido 6-Bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



La N-Bromosuccinimida (59 mg, 0.33 mmol) se agregó a una solución del compuesto 133 (128 mg, 0.31 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a t.a. La reacción se agitó durante 18 h a 30°C y luego se concentró in vacuo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg, 24%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.28 (br s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.15-8.19 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.87 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.08

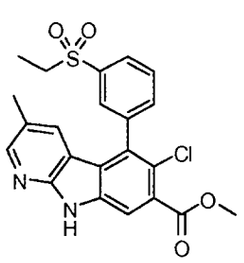
(s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.22 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.34 (s, 3 H), 1.33 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{19}BrN_2O_4S$, 487, 489; encontrado 487, 489.

Compuesto 148: éster de metilo del ácido 8-Bromo-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



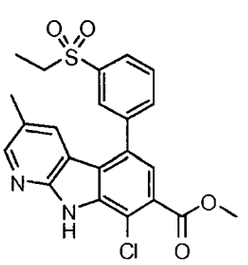
El compuesto del título se aisló en 8% de rendimiento durante la preparación del Compuesto 147. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.32 (br s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.10-8.20 (m, 3 H), 7.94 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.79-7.88 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.22 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.49 (s, 3 H), 1.35 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{19}BrN_2O_4S$, 487, 489; encontrado 487, 489.

Compuesto 149: éster de metilo del ácido 6-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



La N-clorosuccinimida (79 mg, 0.59 mmol) se agregó a una solución del compuesto 133 (220 mg, 0.54 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) y HOAc (1 mL) a t.a. La reacción se agitó durante 18 h a 32°C y luego se concentró in vacuo. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (88 mg, 37%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.20 (br s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.11-8.19 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.87 (t, 1 H, J=7.6 Hz), 7.74 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.28 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.23 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.37 (s, 3 H), 1.34 (t, 3 H, J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{19}ClN_2O_4S$, 443, 445; encontrado 443, 445.

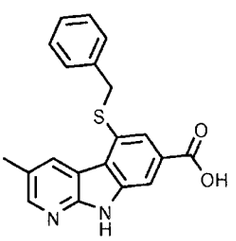
Compuesto 150: éster de metilo del ácido 8-Cloro-5-(3-etansulfonil-fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



El compuesto del título se aisló en 5% de rendimiento durante la preparación del Compuesto 149. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.70 (br s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.11-8.26 (m, 3 H), 7.94 (d, 1 H, J=7.6 Hz), 7.80-7.88 (m, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.23 (q, 2 H, J=7.2 Hz), 2.50 (s, 3 H), 1.36 (t, 3 H,

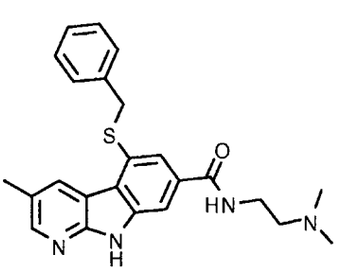
J=7.2 Hz). EM (ES) [m+H] calculado para $C_{22}H_{19}ClN_2O_4S$, 443, 445; encontrado 443, 445.

Compuesto 151: ácido 5-(benciltio)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico



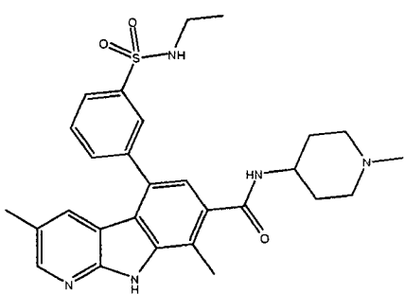
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 21. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD δ ppm 2.52 (s, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 7.15-7.29 (m, 3 H) 7.34 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.87 (s, 2 H) 7.92 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.75 (br. s., 1 H) [M+H] calculado para $C_{20}H_{16}N_2O_2S$, 349; encontrado, 349.

Compuesto 152: 5-(benciltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 151 usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 141. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.53 (s, 3 H) 3.02 (s, 6 H) 3.43 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.82 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 7.16-7.26 (m, 3 H) 7.31 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H) [M+H] calculado para $C_{24}H_{26}N_4OS$, 419; encontrado, 419.

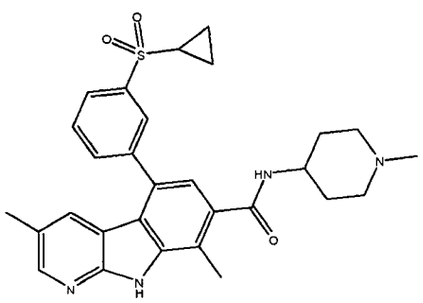
Compuesto 153: 5-(3-(N-etilsulfamoil)fenil)-8-metoxi-3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó del compuesto 119 y ácido 3-(N-etilsulfamoil)fenilborónico usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 84. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.28 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 7.75 (m, 1 H) 7.81 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 4.22 (m, 1 H) 3.62 (m, br, 2 H) 3.22 (m, 2 H) 3.01 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 2.92

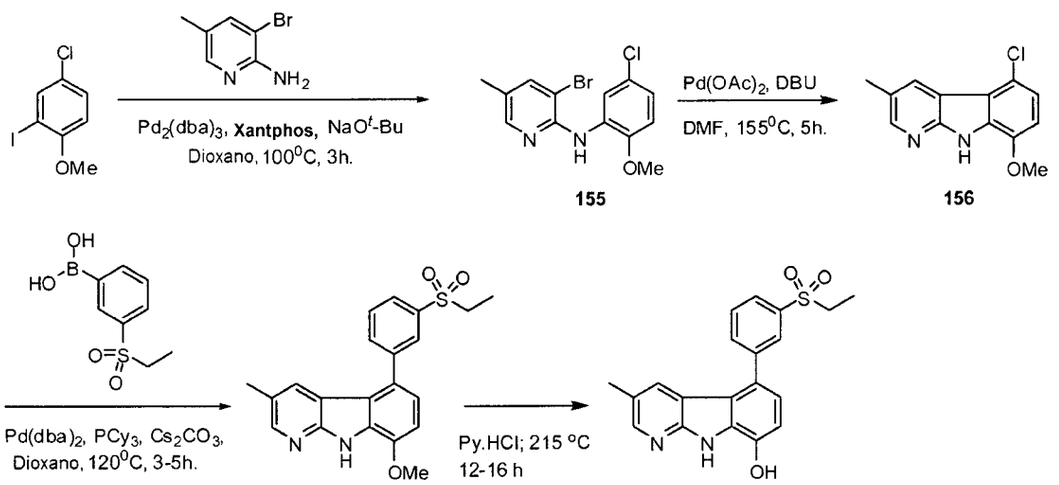
(s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 2.36 (m, 5 H) 1.93 (m, 2 H) 1.11 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{34}N_5O_3S$, 520; encontrado, 520.

Compuesto 154: 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó del compuesto 119 y ácido 3-(ciclopropilsulfonil)fenilborónico usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 84. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.32 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.11 (m, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 7.89 (m, 2 H) 7.3 (s, 1 H) 4.22 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.65 (m, 2 H) 3.22 (m, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 2.36 (m, 5 H) 1.93 (m, 2 H) 1.28 (m, 2 H) 1.14 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{33}N_4O_3S$, 517; encontrado, 517.

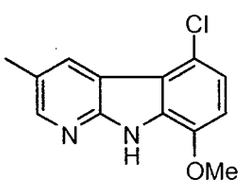
Compuesto 155: 3-bromo-N-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-metilpiridin-amina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml secado al horno se agregaron 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), xantphos (146 mg, 0.25 mmol) y Na^tBuO (605 mg, 6.3 mmol) a temperatura ambiente. Los materiales sólidos se mantuvieron bajo vacío durante 5 min. y luego llenaron 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 minuros y luego a 100°C durante 1h. Finalmente una vez terminada la reacción, se diluyó con éter y filtró a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice con diversos lavados. Todos los lavados y el filtrado se concentraron al vacío y el residuo crudo se purificó

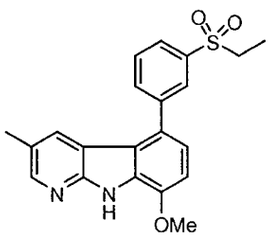
además por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (1.16 g, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-J) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 6.81 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.77 (br. s, 1 H) 8.07 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=2.27 Hz, 1 H). [M + H] calculado para $C_{13}H_{13}ClN_2O$, 326.98; encontrado 327.2.

Compuesto 156: 5-cloro-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol



A una solución agitada del compuesto 155 (1.0 g, 3.05 mmol) en DMF anhidro y desgasificado (10 mL), se agregaron $Pd(OAc)_2$ (69 mg, 0.31 mmol) y DBU (1.37 mL, 9.15 mmol), bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 6 h. a 155°C la reacción se apagó por la adición de agua (20 mL). Los precipitados sólidos se filtraron y lavaron completamente con agua. El residuo se secó bajo vacío y purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (488 mg, 65%).

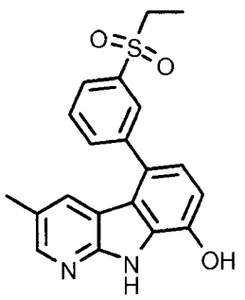
Compuesto 157: 5-(3-(etilsulfonil)fenil-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



A una solución agitada del compuesto 156 (400 mg, 1.62 mmol) y ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (694 mg, 3.24 mmol) en dioxano anhidro y desgasificado (8 mL), se agregaron $Pd(dba)_2$ (140 mg, 0.24 mmol), PCy_3 (0.68 mL, 20 % en peso de una solución en tolueno, 0.49 mmol) y Cs_2CO_3 (1.32 g, 4.05 mmol), bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 6 h. bajo reflujo (temperatura del baño de aceite 125°C) la reacción se diluyó con EtOAc y filtró a través de una almohadilla pequeña de celite. El residuo se lavó completamente con EtOAc y 10% de MeOH en CH_2Cl_2. Todos los lavados y el filtrado se concentraron in vacuo y el residuo crudo se trituró con éter y luego con MeOH. La masa cruda se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (493 mg, 80%) el cual se usó directamente por la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 7.06-7.18 (m, 2 H) 7.53 (br. s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98 (t, J=6.95 Hz, 1 H) 8.05-8.10

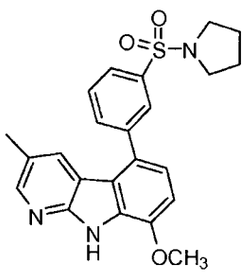
(m, 1 H) 8.26 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 12.03 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{21}H_{21}N_2O_3S$, 381.12; encontrado 381.3.

Compuesto 158: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-piridо[2,3-b]indol-8-ol



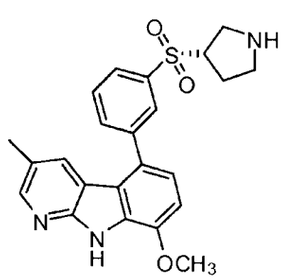
El Compuesto 157 (450 mg, 1.18 mmol) y clorohidrato de piridina (2.73 g, 23.6 mmol) se tomaron en un tubo sellado y calentaron a 215°C durante 12 h. La masa negra se disolvió en agua y extrajo dos veces con 5% de EtOH en CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y la masa residual se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (259 mg, 60%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.40 (q, J=7.49 Hz, 2 H) 6.97 (s, 2 H) 7.54 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.83 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.94-7.98 (m, 2 H) 8.06 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 10.08 (s, 1 H) 11.73 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{18}N_2O_3S$ 367; encontrado, 367.1.

Compuesto 159: 8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72-1.68 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 3.23-3.19 (m, 4 H) 4.02 (s, 3 H) 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.90-7.94 (m, 3 H) 8.26 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.03 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{24}N_3O_3S$, 422.2; encontrado, 422.3.

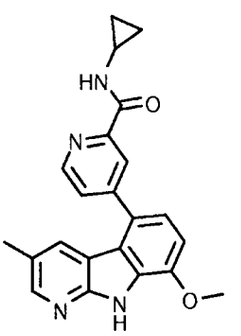
Compuesto 160: (R)-8-metoxi-3-metil-5-(3-(pirrolidin-3-ilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la

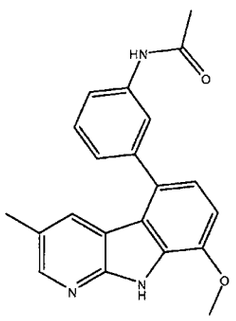
preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92-2.02 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.74-2.87 (m, 2 H) 3.03 (dd, J=8.0, 8.1, Hz, 1 H) 3.11 (dd, J=5.31, 8.0 Hz, 1 H) 3.17 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 7.09 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=7.96 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 12.04 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{23}N_3O_3S$, 422.2; encontrado, 422.3.

Compuesto 161: N-ciclopropil-4-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)picolinamida



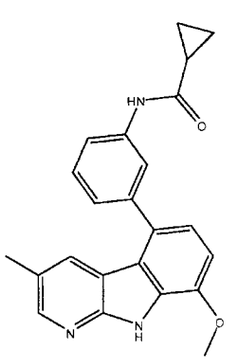
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.74 (br. s., 2 H) 0.88 (d, J=9.35 Hz, 2 H) 2.37 (s, 3 H) 4.11 (s, 3 H) 7.22 (s, 2 H) 7.82 (br. s., 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H) 8.36 (br. s., 1 H) 8.76 (br. s., 1 H) [M+H] calculado para $C_{22}H_{20}N_4O_2$, 373; encontrado, 373.

Compuesto 162: N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)acetamida



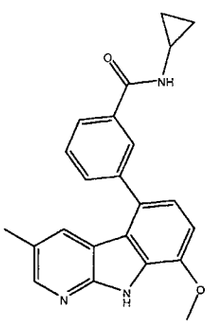
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.24 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.52 (t, J=7.56 Hz, 1 H) 7.34 (m, 1 H) 7.22 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{20}N_3O_2$, 346; encontrado, 346.

Compuesto 163: N-(3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida



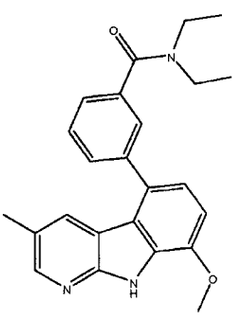
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.44 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.27 (m, 3 H) 4.11 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 1.80 (m, 1 H) 0.95 (m, 2 H) 0.88 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{22}N_3O_2$, 372; encontrado, 372.

Compuesto 164: N-ciclopropil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



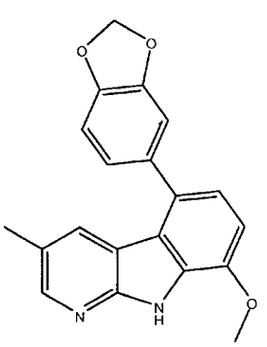
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.26 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.91 (m, 2 H) 7.77 (m, 1 H) 7.66 (t, J=7.56 Hz, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 4.12 (s, 3 H) 2.80 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 0.82 (m, 2 H) 0.66 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{22}N_3O_2$, 372; encontrado, 372.

Compuesto 165: N,N-dietil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.26 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.91 (m, 2 H) 7.77 (m, 1 H) 7.66 (t, J= 7.56 Hz, 1 H) 7.24 (m, 2 H) 4.12 (s, 3 H) 3.99 (q, J= 7.52 Hz, 4 H) 2.38 (s, 3 H) 1.35 (t, J= 7.52 Hz, 6 H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{25}N_3O_2$, 387; encontrado, 387.2.

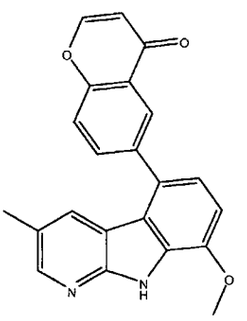
Compuesto 166: 5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4)

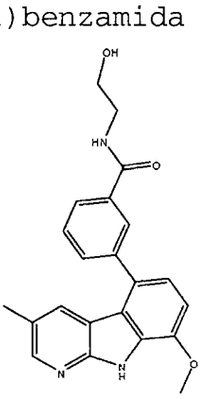
δ 8.14 (s, 1 H) 7.20 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.04 (m, 4 H) 6.10 (s, 2 H) 4.11 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{17}N_2O_3$, 333; encontrado, 333.

Compuesto 167: 6-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-4H-cromo-4-ona



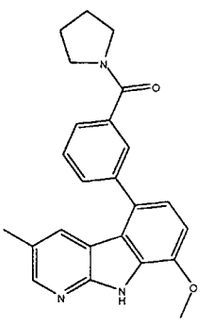
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.37 (s, 1 H) 8.29 (m, 2 H) 8.07 (m, 2 H) 7.84 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 6.48 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 4.15 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{17}N_2O_3$, 357; encontrado, 357.

Compuesto 168: N-(2-hidroxietil)-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



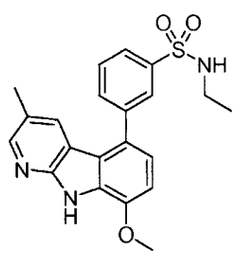
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.30 (s, 1 H) 8.12 (m, 2 H) 8.00 (m, 1 H) 7.72 (m, 1 H) 7.70 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 4.14 (s, 3 H) 3.75 (t, J=5.8 Hz, 2 H) 3.56 (t, J=5.8 Hz, 2 H) 2.43 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{22}N_3O_3$, 376; encontrado, 376.

Compuesto 169: (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(pirrolidin-1-il)mentanona



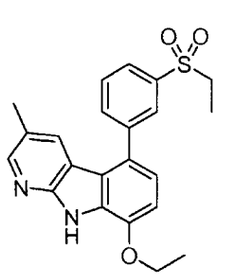
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.27 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.70 (m, 4 H) 7.26 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 4.12 (s, 3 H) 3.64 (t, J=6.84 Hz, 2 H) 3.58 (t, J=6.84 Hz, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 1.95 (m, 4 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{22}N_3O_3$, 376; encontrado, 376.

Compuesto 170: N-etil-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.86 (dd, J=7.33, 5.81 Hz, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 7.07 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.12-7.18 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.69 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.06 (s, 1 H); ESI-EM: m/z calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ 395.13; encontrado 396.3 $(M+H)^+$.

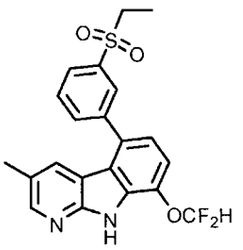
Compuesto 171: 8-etoxi-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la

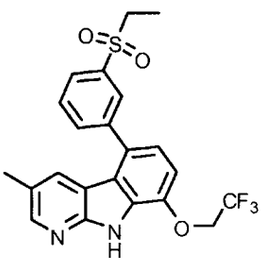
preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.48 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.49 Hz, 2 H) 4.31 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 7.07-7.11 (m, 1 H) 7.09 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 7.12-7.17 (m, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.97 (dd, J=3.41, 1.64 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.28 (br. s., 1 H) 12.03 (br. s., 1 H); ESI-EM: m/z calculado para $C_{22}H_{22}N_2O_3S$ 394.14; encontrado 395.3 $(M+H)^1$.

Compuesto 172: 8-(difluorometoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



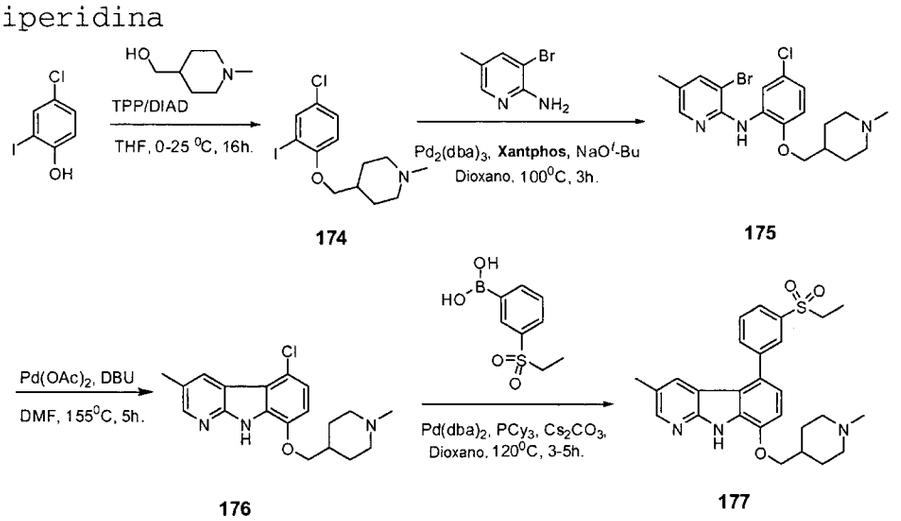
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.40 (t, J=7.36 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.89 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.0-8.1 (m, 2 H) 8.11 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.33 (br. s., 1 H) 12.36 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{18}F_2N_2O_3S$ 417; encontrado, 417.3.

Compuesto 173: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



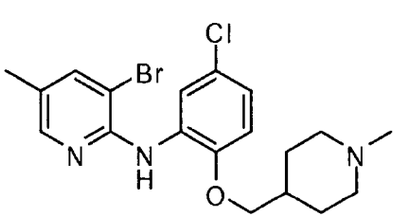
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 5.03 (q, J=9.01 Hz, 2 H) 7.13 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.00 (td, J=8.72, 1.26 Hz, 2 H) 8.09 (t, J=I.64 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.23 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{19}F_3N_2O_3S$ 449; encontrado, 449.3.

Compuesto 174: 4-((4-cloro-2-yodofenoxi)metil)-1-metilpiperidina



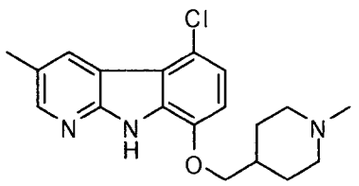
A una solución agitada de 4-cloro-2-yodofenol (1.72 g, 6.75 mmol) en THF anhidro (10.0 mL) se agregaron secuencialmente (1-metilpiperidin-4-il)metanol (1.31 g, 10.14 mmol) y trifenilfosfina (2.66 g, 10.14 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y a esto diisopropil-azodicarboxilato (1.96 mL, 10.14 mmol) se agregó en una manera de gota a gota. Después de la adición se continuó agitando durante otra 0.5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el Compuesto 172 (1.85 g, 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.60-1.63 (m, 2 H) 1.63 (br. s., 1 H) 1.93-2.00 (m, 3 H) 2.19 (t, J=11.24 Hz, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 3.07 (br. d, J=11.62 Hz, 2 H) 3.84 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 6.69 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.0, 3.6 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=2.53 Hz, 1 H). [M + H] calculado para $C_{13}H_{18}ClINO$, 366.0; encontrado 366.2.

Compuesto 175: 3-bromo-N-(5-cloro-2-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina



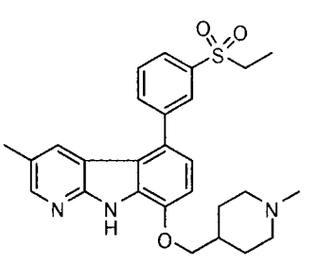
En un matraz de fondo redondo de 50 ml secado al horno se agregaron secuencialmente el Compuesto 174 (620 mg, 1.69 mmol), 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (381 mg, 2.03 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (77 mg, 0.08 mmol), xantphos (59 mg, 0.10 mmol) y Na^tBuO (244 mg, 2.53 mmol) a temperatura ambiente. Los materiales sólidos se mantuvieron bajo vacío durante 5 min., y luego se volvieron a llenar con nitrógeno. Este proceso se repitió tres veces antes de agregar dioxano desgasificado seco (8 mL). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. y luego a 100°C durante 2h. Finalmente una vez terminada la reacción, se diluyó con EtOAc y filtró a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice con diversos lavados. Todos los lavados y el filtraron se concentraron al vacío y el residuo crudo se purificó además por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto puro 175 (574 mg, 80%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53 (br. m, 2 H) 2.06 (br. m, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.77 (s, 3 H) 3.00 (br. m, 2 H) 3.48 (br. d, J=12.8 Hz, 2 H) 4.03 (br. s., 2 H) 6.94-7.01 (m, 1 H) 7.08 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.93 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.61 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.07 (br. s., 1 H). [M + H] calculado para $C_{19}H_{24}BrClN_3O$, 424.07; encontrado 424.2.

Compuesto 176: 5-cloro-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



A una solución agitada del compuesto 175 (450 mg, 1.06 mmol) en DMF anhidro y desgasificado (3 mL), se agregaron $Pd(OAc)_2$ (59 mg, 0.26 mmol) y DBU (0.48 mL, 3.18 mmol), bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 6 h. a 155°C la reacción se apagó por la adición de agua (5 mL). Los precipitados sólidos se filtraron y lavaron completamente con agua. El residuo se secó bajo vacío y purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el Compuesto 176 (237 mg, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (br. m., 2 H) 1.85-1.98 (m, 5 H) 2.33 (br. d, J=2.02 Hz, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 4.02 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 7.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{19}H_{23}ClN_3O$, 344.15; encontrado 344.2.

Compuesto 177: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

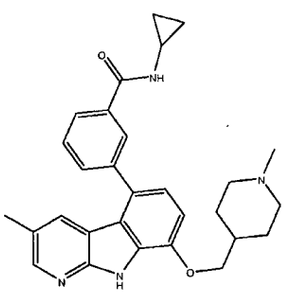


A una solución agitada del compuesto 176 (170 mg, 0.49 mmol) y ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (265 mg, 1.24 mmol) en dioxano anhidro y desgasificado (5 mL), se agregaron $Pd(dba)_2$ (70 mg, 0.12 mmol), PCy_3 (0.34 mL, 20 % en peso de una solución en tolueno, 0.24 mmol) y Cs_2CO_3 (479 mg, 1.47 mmol), bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 6 h. bajo reflujo (temperatura del baño de aceite 125°C) la reacción se diluyó con EtOAc y filtró a través de una almohadilla pequeña de celite. El residuo se lavó completamente con EtOAc y 10% de MeOH en CH_2Cl_2. Todos los lavados y el filtrado se concentraron in vacuo y el residuo crudo se trituró con éter y luego con MeOH y luego se purificó a través de HPLC preparativa para dar el compuesto 177 como un sólido amarillo (176 mg, 75%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 1.50-1.61 (m, 2 H) 2.13-2.20 (m, 1 H) 2.23-2.31 (m, 5 H) 2.82 (s, 3 H) 2.98-3.09 (m, 2 H) 3.39 (q, J=7.34 Hz, 2 H) 3.54 (d, J=10.60 Hz, 2 H) 4.12 (d, J=6.52 Hz, 2 H) 7.06-7.17 (m, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.74 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=7.66 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=7.66 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.28 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 11.83 (br. s., 1 H), [M+H] calculado para $C_{27}H_{32}N_3O_3S$, 478.2; encontrado, 478.4; [M+H+TFA] calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_5F_3S$, 592.2; encontrado, 592.4.

La sal de cloruro de hidrógeno del compuesto 177 se preparó por usar un procedimiento análogo resumido en la preparación de la sal HCl del compuesto 88.

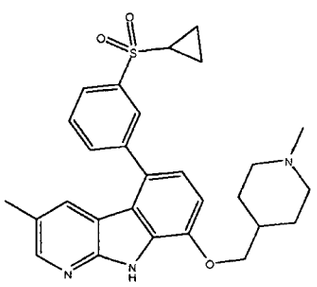
La sal del ácidos bis-trifluoroacético del compuesto 177 se preparó por usar un procedimiento análogo resumido en la preparación de la sal TFA del compuesto 88.

Compuesto 178: N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



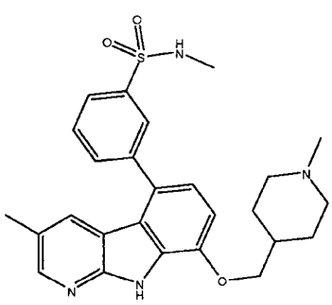
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.28 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.92 (m, 3 H) 7.79 (m, 1 H) 7.67 (t, J= 7.56 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 4.24 (d, J= 6.08 Hz, 2 H) 3.65 (br, m, 2 H) 3.14 (m, 2 H) 2.94(m, 4 H) 2.38 (m, 6 H) 1.75 (m, 2 H) 0.83 (m, 2 H) 0.66 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{33}N_4O_2$, 469; encontrado, 469.

Compuesto 179: 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.28 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.05 (m, 2 H) 7.93 (m, 1 H) 7.85 (t, J=7.56 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 4.21 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 3.65 (br, m, 2 H) 3.14 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.85 (m, 1 H) 2.40 (m, 6 H) 1.75 (m, 2 H) 1.29 (m, 2 H) 1.14 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{32}N_3O_3S$, 490; encontrado, 490.

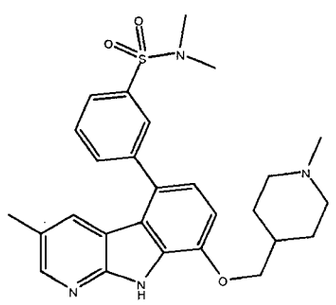
Compuesto 180: N-metil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación

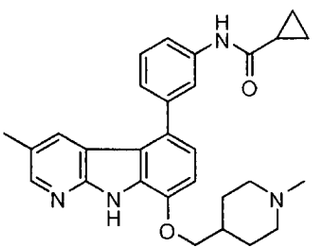
del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.28 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.05 (m, 2 H) 7.93 (m, 1 H) 7.85 (t, J=7.56 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 4.21 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 3.65 (br, m, 2 H) 3.14 (m, 2 H) 2.94(s, 3 H) 2.85 (m, 1 H) 2.47 (d, J= 6.2 Hz, 3 H) 1.75 (m, 2 H) 1.29 (m, 2 H) 1.14 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_3S$, 479; encontrado, 479.2.

Compuesto 181: N,N-dimetil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)bencensulfonamida



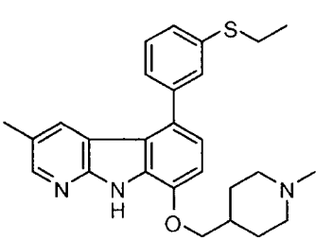
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.28 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.05 (m, 2 H) 7.93 (m, 1 H) 7.85 (t, J=7.56 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 4.21 (d, J=5.8 Hz, 2 H) 3.65 (br m, 2 H) 3.14 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.85 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 1.75 (m, 2 H) 1.29 (m, 2 H) 1.14 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_3S$, 493; encontrado, 493.2.

Compuesto 182: N-(3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida



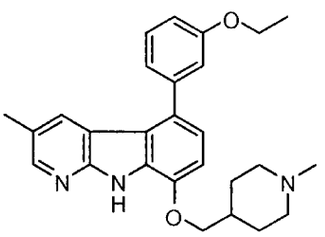
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.78-0.80 (m, 4 H) 1.45-1.55 (m, 2 H) 1.75-1.84 (m, 1 H) 2.09-2.18 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.80 (d, J=4.80 Hz, 2 H) 2.96-3.08 (m, 2 H) 3.53 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 4.08 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 6.98 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.25 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 9.23 (br. s., 1 H) 10.33 (s, 1 H) 11.89 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{29}H_{33}N_4O_2$, 469.3; encontrado, 469.5; [M+H+TFA] calculado para $C_{31}H_{34}N_4O_4F_3$, 583.3; encontrado, 583.5.

Compuesto 183: 5-(3-(etiltio)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.48-1.56 (m, 2 H) 2.09-2.20 (m, 1 H) 2.25 (br. s., 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.80 (d, J=4.55 Hz, 3 H) 3.03 (q, J=7.16 Hz, 4 H) 3.53 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 4.08 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 7.00 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.36-7.52 (m, 4 H) 7.59 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 9.41 (br. s., 1 H) 11.95 (s, 1 H); [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, 560.4.

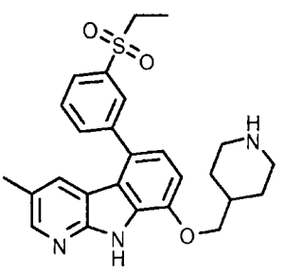
Compuesto 184: 5-(3-etoxifenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 1.44-1.56 (m, 2 H) 2.10-2.18 (m, 1 H) 2.25 (br. s., 5 H) 2.80 (d, J=4.80 Hz, 3 H) 2.97-3.07 (m, 2 H) 3.52 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 4.06-4.09 (m, 4 H) 6.98-7.14 (m, 5 H) 7.44 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 9.28 (br. s., 1 H) 11.87 (s, 1 H); [M+H] calculado para

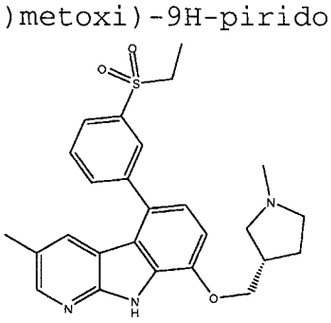
$C_{27}H_{32}N_3O_2$, 430.2; encontrado, 430.5; [M+H+TFA] calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_4F_3$, 544.2; encontrado, 544.4.

Compuesto 185: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



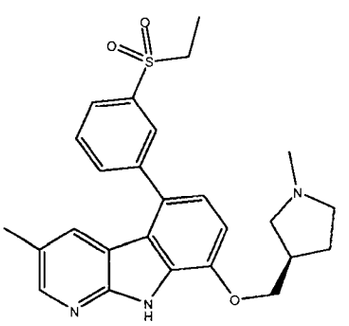
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.29 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.71 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 2.27-2.40 (m, 6 H) 3.11 (t, J=12.25 Hz, 2 H) 3.51 (d, J=12.88 Hz, 2 H) 4.20 (br. s., 2 H) 7.28 (br. s., 2 H) 7.86 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.92-8.00 (m, 1 H) 8.00-8.08 (m, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.29 (br. s., 1 H) [M+H] calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_3S$, 464; encontrado, 464.

Compuesto 186: (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



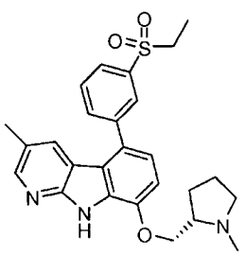
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.31 (s, br, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 7.89 (m, 2 H) 7.27 (m, 2 H) 4.38 (m, 2 H) 3.91 (m, 2 H) 3.50 (m, 1 H) 3.35 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 3.19 (m, 1 H) 3.07 (s, 3H) 2.6-2.25 (m, 6 H) 1.31 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_3O_3S$, 464; encontrado, 464.

Compuesto 187: (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



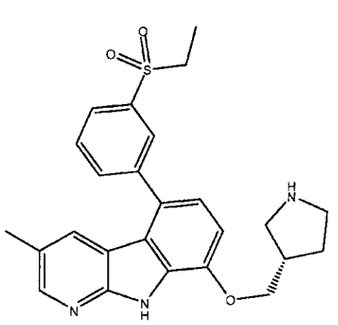
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.31 (s, br, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 7.89 (m, 2 H) 7.27 (m, 2 H) 4.38 (m, 2 H) 3.91 (m, 2 H) 3.50 (m, 1 H) 3.35 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 3.19 (m, 1 H) 3.07 (s, 3H) 2.6-2.25 (m, 6 H) 1.31 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_3O_3S$, 464; encontrado, 464.

Compuesto 188: (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



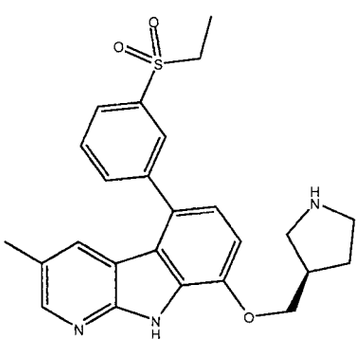
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.71-1.77 (m, 4 H) 2.12 (m, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.78 (br. s., 1 H) 3.03 (m, 1 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 4.07 (dd, J=9.60, 6.32 Hz, 1 H) 4.28 (dd, J=9.85, 5.05 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=8.01 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.84 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 12.06 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_3O_3S$, 464.2.; encontrado, 464.4.

Compuesto 189: (S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b] indol



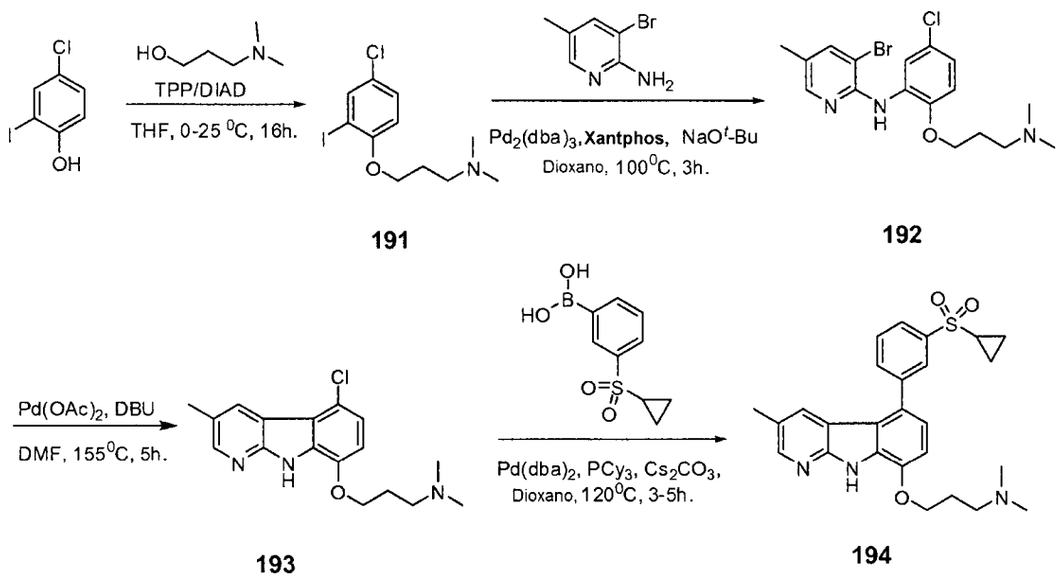
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.29-8.21 (m, 2 H) 8.07 (m, 1 H) 8.00-7.92 (m, 2 H) 7.86 (m, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 4.50-4.12 (m, 4 H) 3.70-3.48 (m, 1 H) 3.35 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 3.19 (m, 1 H) 2.58 (m, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 1.31 (t, J= 7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{28}N_3O_3S$, 450; encontrado, 450.

Compuesto 190: (R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



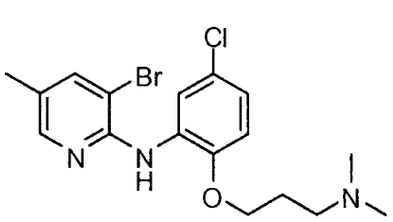
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.29-8.21 (m, 2 H) 8.07 (m, 1 H) 8.00-7.92 (m, 2 H) 7.86 (m, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 4.50-4.12 (m, 4 H) 3.70-3.48 (m, 1 H) 3.35 (t, J=7.32 Hz, 2 H) 3.19 (m, 1 H) 2.58 (m, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 1.31 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{28}N_3O_3S$, 450; encontrado, 450.

Compuesto 191: 3-(4-cloro-2-yodofenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



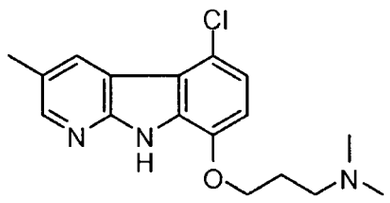
El compuesto del título se sintetizó usando 4-cloro-2-yodofenol y 3-(dimetilamino)propan-1-ol, en un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 174. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.99-2.15 (m, 2 H) 2.38 (s, 6 H) 2.67 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 4.07 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 6.73 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=2.53 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{11}H_{16}ClINO$, 339.99; encontrado, 340.2.

Compuesto 192: 3-bromo-N-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina



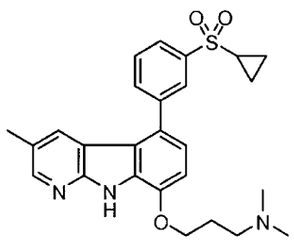
El compuesto del título se sintetizó por usarun método sintético análogo como se resume en la preparación del Compuesto 175. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (m, 2H) 2.23 (s, 3 H) 2.80 (s, 6 H) 3.19-3.28 (m, 2 H) 4.18 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 6.96-7.02 (m, 1 H) 7.04-7.09 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.93 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.56 (d, J=2.78 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{22}BrClN_3O$, 398.06; encontrado, 398.2.

Compuesto 193: 3-(5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



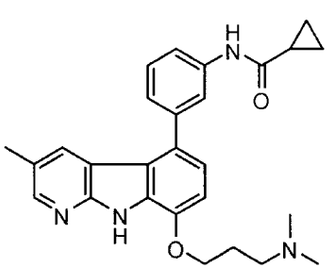
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 176. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.91-1.99 (m, 2 H), 2.21 (s, 6H), 2.47 (S, 3 H), 2.52-2.56 (m, 2 H), 4.19 (t, J=3.6 Hz, 2 H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=7.84 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.49 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 12.25 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{17}H_{21}ClN_3O$, 318.13; encontrado, 318.2.

Compuesto 194: 3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



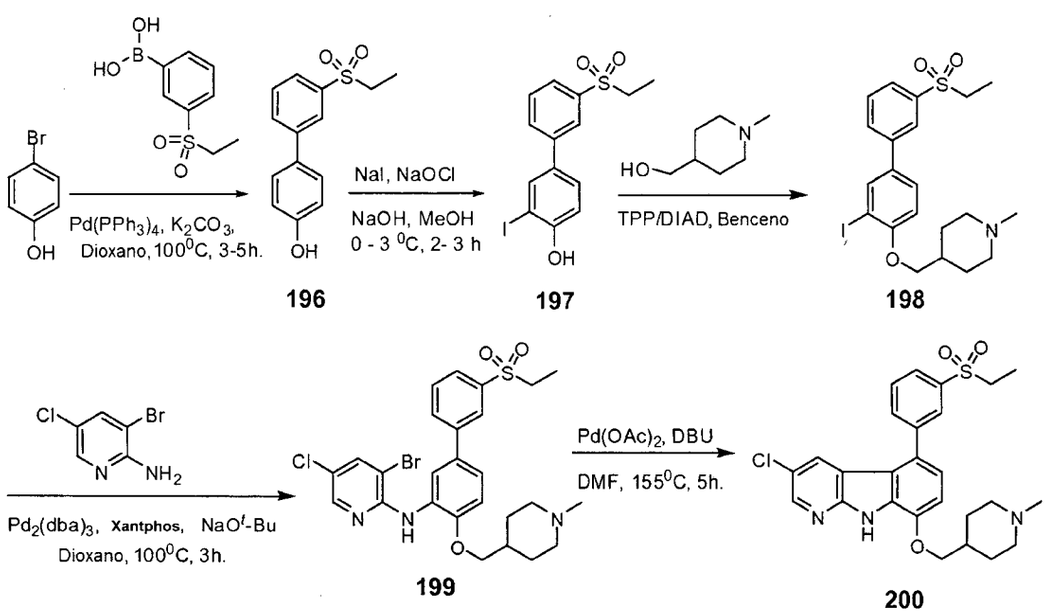
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 191 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (m, 4H) 2.21-2.24 (m, 2 H) 2.26 (m, 5 H) 2.47 (s, 3 H) 3.32 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 3.47-3.52 (m, 2 H) 4.29 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.62 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.55 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 9.60 (br. s., 1 H) 11.93 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_3S$, 464.6; encontrado, 464.6.

Compuesto 195: N-(3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)ciclopropancarboxamida



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 193 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.75-0.81 (m, 4 H) 1.80 (m, 1 H) 2.22 (dd, J=9.98, 5.43 Hz, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.46-3.51 (m, 2 H) 4.28 (t, J=5.56 Hz, 2 H) 6.99 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.27 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 9.63 (br. s., 1 H) 10.34 (s, 1 H) 11.90 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{27}H_{31}N_4O_2$, 443.2; encontrado, 443.3.

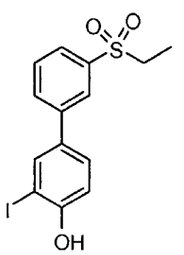
Compuesto 196: 3'-(etilsulfonil)bifenil-4-ol



El 4-Bromofenol (10.0 g, 57.8 mmol), ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (13.6 g, 63.6 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3.3 g, 0.05 mmol) se tomaron en una mezcla de dioxano y

solución de carbonato de potasio acuoso saturado (3:1, 280 mL) y calentaron a 100°C durante 5 h. Después de dispersarse el material de partida (como se vigiló por CCD), dioxano se removió al vacío y la materia orgánica se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera y secó sobre Na_2SO_4, concentró y purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto 196 (12.8 g, 85%).

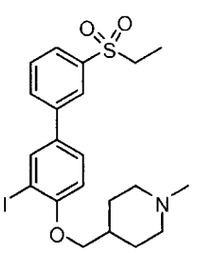
Compuesto 197: 3'-(etilsulfonil)-3-yodobifenil-4-ol



El Compuesto 196 (11.1 g, 42.3 mmol) se disolvió en MeOH (150 mL) y a esto se agregaron secuencialmente NaI (6.98 g, 46.5 mmol) y NaOH (1.95 g, 48.6 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y NaOCl acuoso (23.2 mL, 13% de una solución en agua; 23.2 mL se diluyó a 100 mL antes de la adición) se agregó gota a gota durante un periodo de 2.5 h. a 0°C hasta 5°C. La mezcla espesa resultante se agitó además durante 1 h. y finalmente se apagó con 10% de una solución de Na_2SO_3 acuoso con 5% de HCl acuoso hasta que el pH de la solución se ajustó hasta 7. El MeOH se removió parcialmente al vacío, y la capa acuosa restantes se

extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, secó (Na_2SO_4), concentró y el sólido se trituró con éter. El residuo blanco se secó para proporcionar el compuesto 197 (11.4 g, 70%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 6.99 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 7.69 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.80 (br. d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.01-8.03 (m, 1 H) 8.07 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 10.65 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{14}H_{15}IO_3S$, 388.96; encontrado, 389.0.

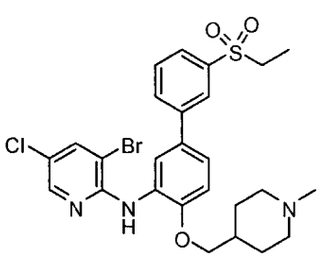
Compuesto 198: 4-((3'-(etilsulfonil)-3-yodobifenil-4-iloxi)metil)-1-metilpiperidina



A una solución agitada del compuesto 197 (1.06 g, 2.73 mmol) en benceno anhidro (8.0 mL) se agregaron secuencialmente (1-metilpiperidin-4-il)metanol (529 mg, 4.09 mmol) y trifenilfosfina (1.07 g, 4.09 mmoL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y a esto diisopropil-azodicarboxilato (0.79 mL, 4.09 mmol) se agregó en una manera de gota a gota. Después de que la adición se continuó agitando durante otra 0.5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al

vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto 198 (982 mg, 72%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.42 (qd, J=11.87, 3.54 Hz, 1 H) 1.77-1.90 (m, 4 H) 2.17 (s, 2 H) 2.81 (d, J=11.12 Hz, 2 H) 3.40 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.96 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.71 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.05 (br. m, 1 H) 8.16 (d, J=3.9 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{27}INO_3S$, 500.07; encontrado, 500.2.

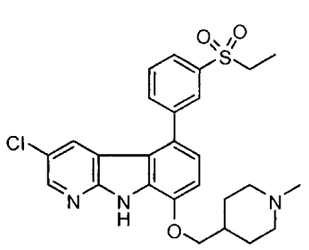
Compuesto 199: 3-bromo-5-cloro-N-(3'-(etilsulfonil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)bifenil-3-il)piridin-2-amina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml secado al horno se agregaron secuencialmente el compuesto 198 (1.18 g, 2.36 mmol), compuesto de 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (589 mg, 2.83 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (108 mg, 0.12 mmol), xantphos (208 mg, 0.36 mmol) y Na^tBuO (340 mg, 3.51 mmol) a temperatura ambiente. Los materiales sólidos se mantuvieron bajo vacío durante 5 min. 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 min. y luego a 100°C durante 2h. Finalmente una vez terminada la reacción, se diluyó con EtOAc y filtró a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice con diversos lavados. Todos los lavados y el filtrado se concentraron al vacío y el residuo crudo se purificó además por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto puro 199 (956 mg, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.42-1.57 (m, 2 H) 1.92 (d, J=13.89 Hz, 2 H) 1.98 (br. m, 3H) 2.60 (s., 3 H) 2.67 (br.m, 2 H) 3.38 (q, J=7.58 Hz, 2H) 4.06 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 7.22 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 7.74 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.04 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.63 (d, J=2.53 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}BrClN_3O_3S$, 578.08; encontrado, 578.2.

Compuesto 200: 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol

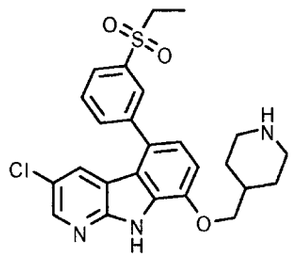


A una solución agitada del compuesto 199 (1.13 g, 1.95 mmol) en DMF anhidro y desgasificado (8 mL), se agregaron $Pd(OAc)_2$ (44 mg, 0.19 mmol) y DBU (0.88 mL, 5.86 mmol), bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 6 h. a 155°C la reacción se apagó por la adición de agua (10 mL). Los precipitados sólidos se filtraron y lavaron completamente con agua. El residuo se secó bajo vacío y purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 200 (388 mg, 40%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.41 (qd, J=11.62, 3.03 Hz, 2 H) 1.86-1.96 (m, 5 H) 2.19 (s, 3 H) 2.84 (br. d, J=10.86 Hz, 2 H) 3.41 (q, J=7.49 Hz, 2 H) 4.09 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 7.11-7.21 (m, 2 H) 7.62 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.00 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 8.45 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 12.45 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{26}H_{29}ClN_3O_3S$, 498.2; encontrado, 498.2; [M+H+TFA] calculado para $C_{28}H_{30}ClN_3O_5F_3S$, 612.2; encontrado, 612.1.

La sal de cloruro de hidrógeno del compuesto 200 se preparó por usar un procedimiento análogo resumido en la preparación de la sal HCl del compuesto 88.

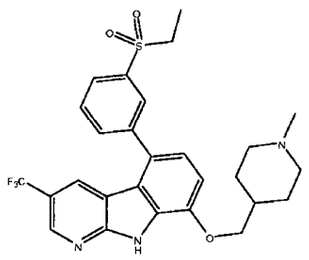
La sal del ácido bis-trifluoroacético del compuesto 200 se preparó por usar un procedimiento análogo resumido en la preparación de la sal TFA del compuesto 88.

Compuesto 201: 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



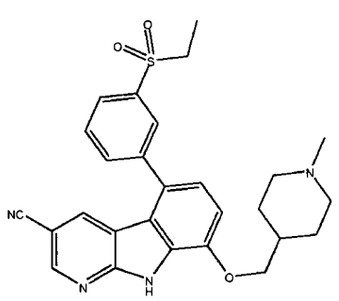
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 200. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.32 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.60-1.72 (m, 5 H) 2.31 (d, J=13.89 Hz, 2 H) 3.11 (td, J=12.82, 2.40 Hz, 2 H) 3.51 (d, J=12.63 Hz, 2 H) 4.19 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 7.11-7.15 (m, 1 H) 7.16-7.20 (m, 1 H) 7.64 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.95 (ddd, J=7.71, 1.39, 1.26 Hz, 1 H) 8.05 (ddd, J=8.08, 1.52, 1.26 Hz, 1 H) 8.13 (t, J=1.52 Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H).

Compuesto 202: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 200. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.72 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.10 (m, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.88 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.24 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 3.65 (br, m, 2 H) 3.43 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 3.14 (br, m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.38 (br, m, 3 H) 1.68 (m, br, 2 H) 1.31 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{29}F_3N_3O_3S$, 532; encontrado, 532.

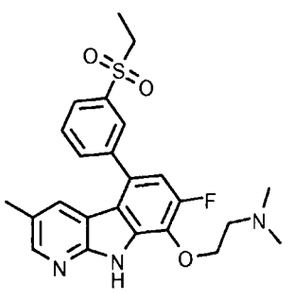
Compuesto 203: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbonitrilo



El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 200. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.63 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.09 (m, 1 H) 7.98 (m, 1 H) 7.94 (m, 2 H) 7.89 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.24 (d, J=6.28 Hz, 2 H) 3.65

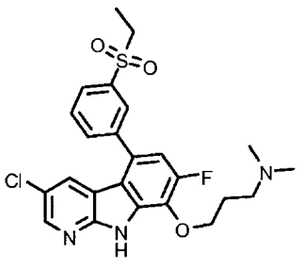
(m, br, 2 H) 3.38 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 3.15(br, m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.42 (br, m, 3 H) 1.72 (br, m, 2 H) 1.31 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{29}N_4O_3S$, 489; encontrado, 489.

Compuesto 204: 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina



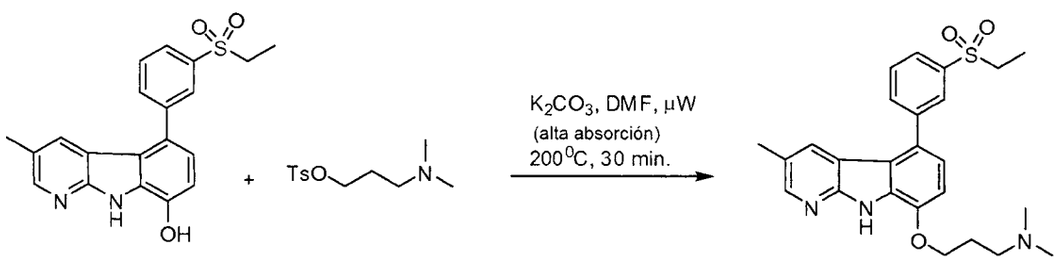
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 200. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.29 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 3.13 (s, 6 H) 3.74 (t, J=4.8 Hz, 2H) 4.64 (t, J=4.80 Hz, 2 H) 7.11 (d, J=12.63 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.88 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98 (dd, J=6.82, 2.02 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J=7.45, 1.64 Hz, 1 H) 8.16 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) [M+H] calculado para $C_{24}H_{26}FN_3O_3S$, 456; encontrado, 456.

Compuesto 205: 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-7-fluoro-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 200. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.31 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 2.34 (br. s., 2 H) 3.00 (s, 6 H) 3.54 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 4.46 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=12.63 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.09-8.14 (m, 2 H) 8.35 (s, 1 H) [M+H] calculado para $C_{24}H_{25}ClFN_3O_3S$, 490; encontrado, 490.

Compuesto 206: 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



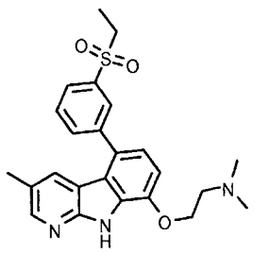
158 **206**

Un vial de microondas de 5 ml se cargó con el compuesto 158 (290 mg, 0.79 mmol), 3-(dimetilamino)propil-4-metilbencensulfonato (224 mg, 0.87 mmol), carbonato de potasio (218 mg, 1.58 mmol) y 2 mL de DMF anhidro, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 200°C durante 30 minutos en el microondas con alta absorción. La reacción se apagó con la adición de agua, y el sólido precipitado se colectó por filtración y purificó a través de HPLc preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo ligero (143 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=1.33 Hz, 3 H) 1.99 (qd, J=6.61, 6.44 Hz, 2 H) 2.20 (s, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 2.53-2.56 (m, 2 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 4.25 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 7.05-7.09 (m, 1 H) 7.11-7.14 (m, 1 H) 7.54 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.98 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 8.06-8.08 (m, 1 H) 8.27 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.13 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{25}H_{30}N_3O_3S$, 452.2; encontrado, 452.4.

La sal de cloruro de hidrógeno del compuesto 206 se preparó por usar un procedimiento análogo resumido en la preparación de la sal HCl del compuesto 88.

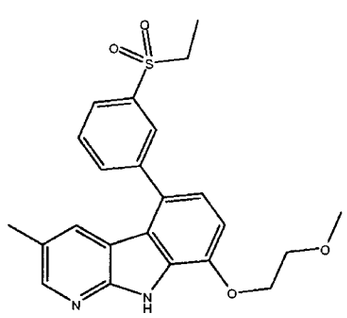
La sal del ácido bis-trifluoroacético del compuesto 206 se preparó por usar un procedimiento análogo resumido en la preparación de la sal TFA del compuesto 88.

Compuesto 207: 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina



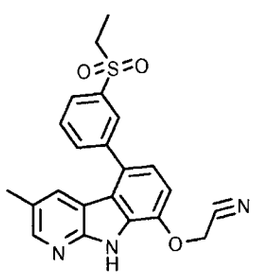
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206 usando 2-bromo-N,N-dimetiletanamina. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.29 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.91 (t, J=5.31 Hz, 2 H) 4.34 (t, J=5.43 Hz, 2H) 7.07-7.14 (m, 2 H) 7.65 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.82 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.94-7.98 (m, 1 H) 8.02 (dd, J=7.33, 1.52 Hz, 1 H) 8.15 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=2.02 Hz, 1 H) [M+H] calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_3S$, 438; encontrado, 438.

Compuesto 208: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-metoxietoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206 usando 2-bromoetilmetiléter. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.14 (m, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H) 7.28 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 4.44 (m, 2 H) 3.95 (m, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 3.23 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 1.37 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_4S$, 425; encontrado, 425.

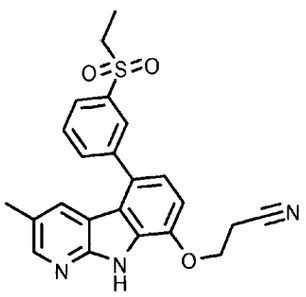
Compuesto 209: 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)acetonitrilo



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 y 2-bromoacetonitrilo usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-J) δ ppm 1.36 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 3.22 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 7.31-7.37 (m, 2 H) 7.82 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.11-8.15 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H)

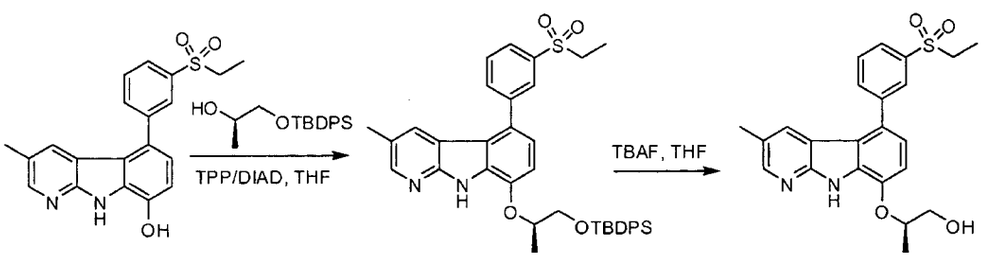
14.04 (br. s., 1 H) [M+H] calculado para $C_{22}H_{19}N_3O_3S$, 406; encontrado, 406.

Compuesto 210: 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanonitrilo



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 y 3-bromopropionitrilo usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.28 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 3.10 (t, J=6.69 Hz, 2 H) 5.12 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 7.00-7.05 (m, 2 H) 7.53 (dd, J=2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.81 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.92 (ddd, J=7.89, 1.45, 1.26 Hz, 1 H) 8.02 (dt, J=7.83, 1.52 Hz, 1 H) 8.10 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=2.02 Hz, 1 H) [M+H] calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_3S$, 421; encontrado, 421.

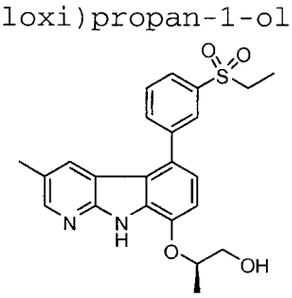
Compuesto 211: (R)-8-(1-tert-butildifenilsililoxi)propan-2-iloxi)-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



158 211 212

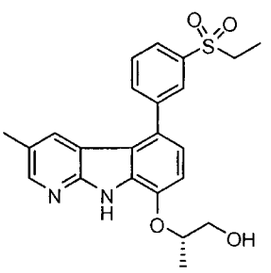
A una solución agitada del compuesto 158 (75 mg, 0.204 mmol) en THF anhidro (3.0 mL) se agregaron secuencialmente (R)-(tert-butildifenilsililoxi)propan-2-ol (77 mg, 0.245 mmol) y trifenilfosfina (81 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y a esto diisopropil-azodicarboxilato (60 µL, 0.31 mmol) se agregó en una manera de gota a gota. Después de la adición se continuó agitando durante otra 0.5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (108 mg, 80%).

Compuesto 212: (R)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



El Compuesto 211 (100 mg, 0.15 mmol) se tomó en un THF (3 mL) y agitó durante 12 h a temperatura ambiente con TBAF (0.19 mL, 0.19 mmol, solución 1M en THF). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y lavó con NH4Cl acuoso y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, concentró y purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 1.36 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.40 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 3.63-3.72 (m, 2 H) 4.63 (m, 1 H) 4.90 (t, J=6.19 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.15-7.19 (m, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.97-7.99 (m, 2 H) 8.07-8.10 (m, 1 H) 8.27 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 11.82 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_4S$, 425.2.; encontrado, 425.3.

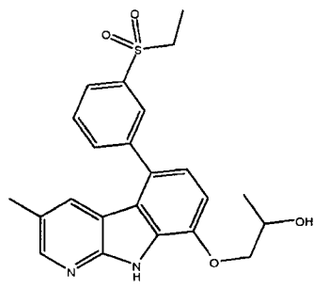
Compuesto 213: (S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 212. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 1.36 (d,

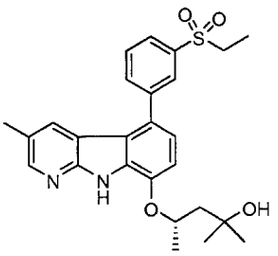
J=6.06 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.40 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 3.63-3.72 (m, 2 H) 4.63 (m, 1 H) 4.90 (t, J=6.19 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.15-7.19 (m, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.97-7.99 (m, 2 H) 8.07-8.10 (m, 1 H) 8.27 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 11.82 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_4S$, 425.2.; encontrado, 425.3.

Compuesto 214: 1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol



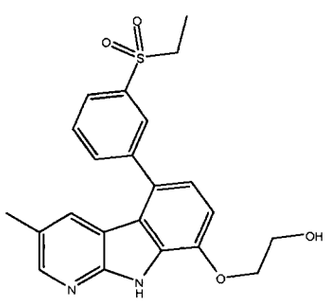
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 212. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.28 (s, 1 H) 8.19 (m, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.87 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 4.31 (m, 2 H) 4.10 (m, 1 H) 3.30 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 2.40 (s, 3 H) 1.40 (d, J=8 Hz, 3 H) 1.31 (t, J=7.5 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_4S$, 425; encontrado, 425.

Compuesto 215: (S)-4-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-2-metilpentan-2-ol



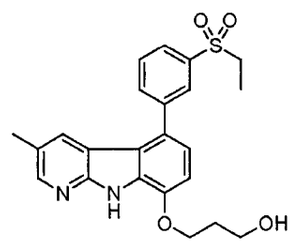
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 212. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (t, J=1.33 Hz, 3 H) 1.17 (d, J=6.2 Hz, 3 H) 1.43 (s, 3 H) 1.46 (s, 3H) 1.93 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 3.41 (q, J=6.33 Hz, 2 H) 4.05 (m, 1 H) 7.07 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.86 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=7.71, 1.64 Hz, 2 H) 8.09-8.11 (m, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 11.95 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{26}H_{31}N_2O_4S$, 467.2; encontrado, 467.3.

Compuesto 216: 2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 y 2-bromoetanol usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.30 (s, 1 H) 8.19 (m, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.00 (m, 2 H) 7.87 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.26 (m, 2 H) 4.38 (t, J=4 Hz, 2 H) 4.08 (t, J=4 Hz, 2 H) 3.30 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 1.31 (t, J=7.5 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{23}N_2O_4S$, 411; encontrado, 411.

Compuesto 217: 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



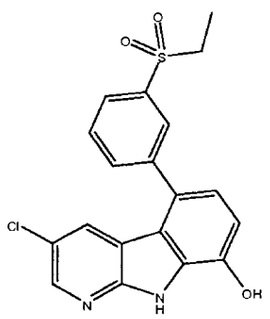
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 y 3-bromopropanol usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.01 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.72 (q, J=5.98 Hz, 2 H) 4.30 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 4.57 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.06-7.17 (m, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 7.98 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 11.99 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_4S$ 425.15; encontrado 425.3.

Compuesto 218: 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol



El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 200. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 7.15-7.19 (m, 1 H) 7.21-7.25 (m, 1 H) 7.62 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.88 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98-8.03 (m, 2 H) 8.06 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 12.47 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{18}ClN_2O_3S$ 401; encontrado, 401.2.

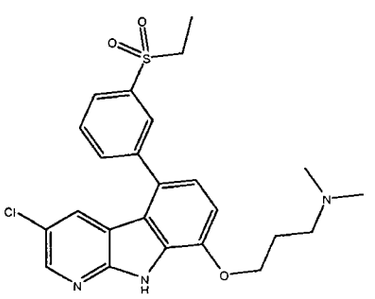
Compuesto 219: (3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol



El compuesto del título se preparó del compuesto 218 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 158. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.35 (s, 1 H)

8.15 (m, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 7.88 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 4.44 (t, J= 5.8 Hz, 2 H) 3.72 (t, J=8.0 Hz, 2 H) 3.43 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 3.03 (s, 6 H) 2.41 (m, 2 H) 1.34 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{27}ClN_3O_3S$, 472; encontrado, 472.

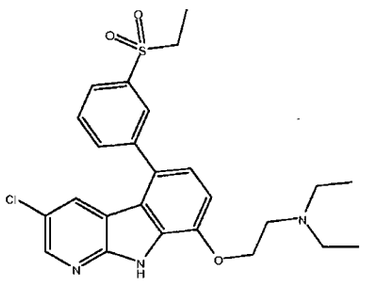
Compuesto 220: 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



El compuesto del título se preparó del compuesto 219 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. El compuesto 220 se aisló como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.35 (s, 1 H) 8.15 (m, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 7.88 (t, J= 8.0 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 4.44 (t, J=5.8 Hz, 2 H) 3.72 (t, J=8.0 Hz, 2 H) 3.43 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 3.03 (s, 6 H) 2.41 (m, 2 H) 1.34 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{27}ClN_3O_3S$, 472; encontrado, 472.

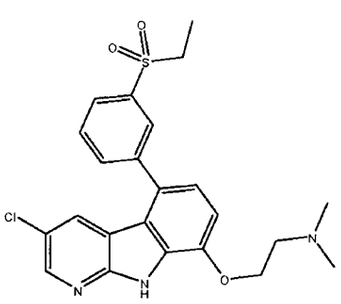
La sal del ácido trifluoroacético del compuesto 220 se preparó por usar un procedimiento análogo resumido en la preparación de la sal TFA del compuesto 88.

Compuesto 221: 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dietiletanamina



El compuesto del título se preparó del compuesto 219 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.37 (s, 1 H) 8.15 (m, 1 H) 8.07 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 7.88 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.67 (t, J= 4.0 Hz, 2 H) 3.80 (t, J=4.0 Hz, 2 H) 3.51 (m, 4 H) 3.41 (q, J=8.0 Hz, 2 H) 1.45 (t, J=7.36 Hz, 6 H) 1.33 (t, J=8.0 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{29}ClN_3O_3S$, 486; encontrado, 486.

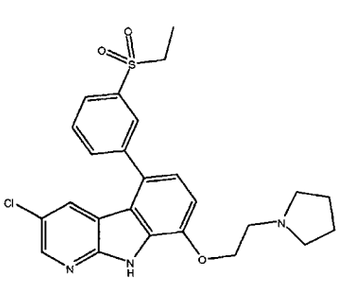
Compuesto 222: 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetiletanamina



El compuesto del título se preparó del compuesto 219 y 2-bromo-N,N'-dimetiletanamina usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. El Compuesto 222 se aisló como un sólido amarillo ligero. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.40 (s, 1 H) 8.14 (m, 1 H) 8.10 (m, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 7.89 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.68 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.80 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.43 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 3.13 (s, 6 H) 1.33 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}ClN_3O_3S$, 458; encontrado, 458.

La sal del ácido trifluoroacético del compuesto 222 se preparó por usar un procedimiento análogo resumido en la preparación de la sal TFA del compuesto 88.

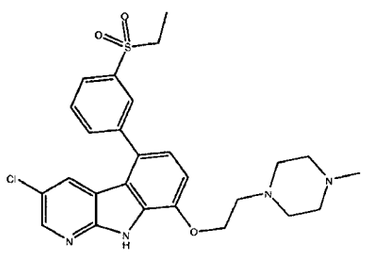
Compuesto 223: 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se preparó del compuesto 219 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz,

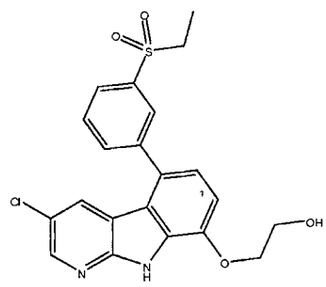
Metanol-d_4) δ 8.40 (s, 1 H) 8.13 (m, 1 H) 8.10 (m, 1 H) 7.98 (m, 1 H) 7.90 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 4.65 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.87 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.40 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 3.25 (br, 4 H) 2.25 (br, 4H) 1.33 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{27}ClN_3O_3S$, 484; encontrado, 484.

Compuesto 224: 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



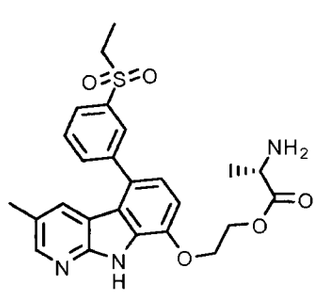
El compuesto del título se preparó del compuesto 219 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1 H) 7.90 (m, 3 H) 7.88 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.46 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.75-3.0 (m, br, 10 H) 2.80 (s, 3 H) 1.18 (t, J=7.6 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}ClN_4O_3S$, 513; encontrado, 513.

Compuesto 225: 2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etanol



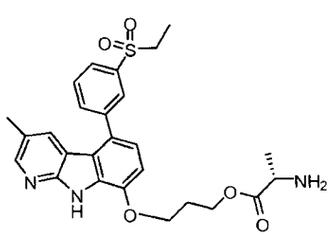
El compuesto del título se preparó del compuesto 219 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 216. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.39 (s, 1 H) 8.14 (m, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 7.87 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=4.0 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 4.36 (t, J=4 Hz, 2 H) 4.07 (t, J=4 Hz, 2 H) 3.30 (q, J=7.5 Hz, 2 H) 1.31 (t, J=7.5 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{20}ClN_2O_4S$, 431; encontrado, 431.

Compuesto 226: 2-aminopropanoato de (S)-2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil



El compuesto del título se preparó del compuesto 216 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 65. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.40 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 4.20 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 4.53 (t, J=4.42 Hz, 2 H) 4.58-4.69 (m, 2 H) 7.12 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.87 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=12.63, 7.58 Hz, 2 H) 8.08 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.33 (br. s., 2 H) 11.95 (s, 1 H) [M+H] calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_5S$, 482; encontrado, 482.

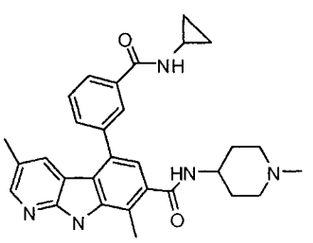
Compuesto 227: 2-aminopropanoato de (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo



El compuesto del título se preparó del compuesto 217 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 65. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.39 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 2.20-2.24 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 4.14 (m, 1 H) 4.32 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 4.54-4.58 (m., 2 H) 7.08-7.11 (m, 1 H) 7.12-7.16 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.98 (dd,

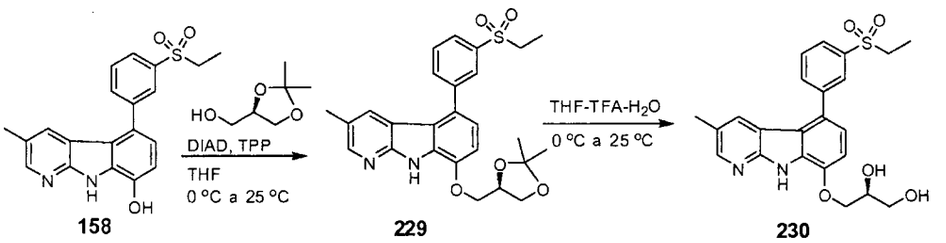
J=10.23, 8.46 Hz, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 8.28 (br. s., 3 H) 12.07 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_3O_5S$, 496.2.; encontrado, 496.4.

Compuesto 228: 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



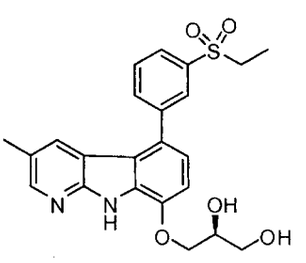
El compuesto del título se sintetizó del 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida y ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.82 (m, 4 H) 1.53 (qd, J=11.66, 3.41 Hz, 2 H) 1.79-1.82 (m, 3 H) 1.95 (t, J=10.86 Hz, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 2.74 (d, J=11.12 Hz, 2 H) 3.75 (m, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.27 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=2.02 Hz, 2 H) 7.91 (s, 1 H) 8.25-8.30 (m, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 11.92 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{30}H_{33}N_5O_2$, 496.3; encontrado, 496.4.

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



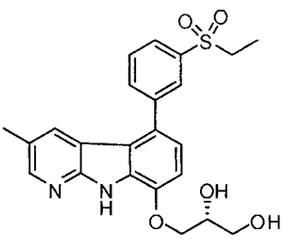
A una solución agitada del compuesto 158 (160 mg, 0.44 mmol) en THF anhidro (2.5 mL) se agregaron secuencialmente (R)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (82 µL, 0.66 mmol) y trifenilfosfina (173 mg, 0.66 mmoL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y a esto diisopropil-azodicarboxilato (128 µL, 0.66 mmol) se agregó en una manera de gota a gota. Después de la adición se continuó agitando durante otra 0.5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (148 mg, 70%). [M+H] calculado para $C_{26}H_{28}N_2O_5S$, 481.1; encontrado, 481.3.

Compuesto 230: (S)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propano-1,2-diol



El Compuesto 229 (120 mg, 0.25 mmol) se tomó en una mezcla de THF-TFA-H_2O (3:1:1, 5 mL) y agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, concentró y purificó para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 3.60 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.96 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=9.60, 6.06 Hz, 1 H) 4.27 (dd, J=9.60, 4.29 Hz, 1 H) 4.73 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 7.07-7.15 (m, 2 H) 7.57 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.97 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 8.09 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 11.93 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_5S$, 441.1; encontrado, 441.3.

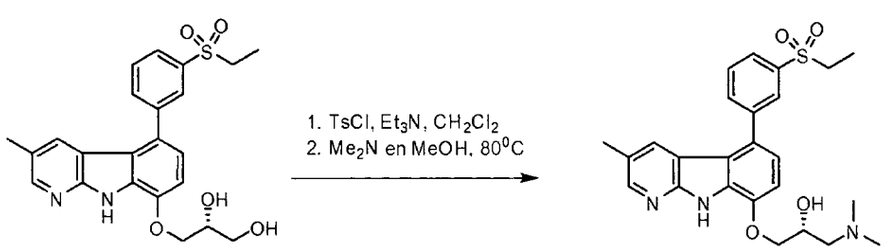
Compuesto 231: (R)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propano-1,2-diol



El compuesto del título se preparó del compuesto 158 usando un procedimiento análogo al procedimiento descrito por la preparación del Compuesto 230. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=1.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 3.41 (q,

J=7.41 Hz, 2 H) 3.60 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.96 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=9.60, 6.06 Hz, 1 H) 4.27 (dd, J=9.60, 4.29 Hz, 1 H) 4.73 (t, J=5.68 Hz, 1 H) 4.99 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 7.07-7.15 (m, 2 H) 7.57 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.97 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 8.09 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 11.93 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_{-5}S$, 441.1; encontrado, 441.4.

Compuesto 232: (R)-1-(dimetilamino)-3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol



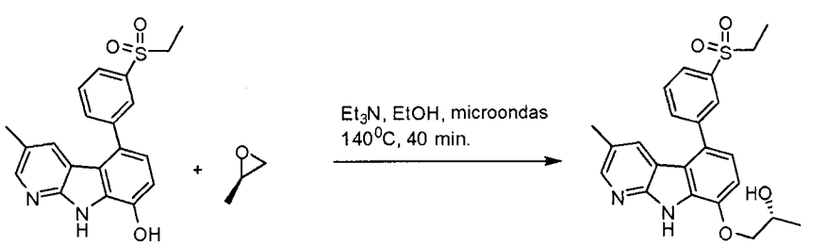
231 232

A una solución del compuesto 231 (75 mg, 0.17 mmol) en una mezcla de DMF y CH_2Cl_2 (5 mL, 2:3) se agregaron secuencialmente trietil amina (5 µL, 0.34 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (50 mg, 0.26 mmol) a 0°C. Lentamente la temperatura de la reacción se elevó a temperatura ambiente y agitó durante 12 h. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se lavó sucesivamente con NH_4Cl y solución de salmuera. Los solventes se secaron sobre Na_2SO_4

y removieron bajo vacío. La masa residual se usó directamente para la siguiente etapa.

La masa cruda se tomó en 1 mL de MeOH y trató con 0.5 mL de dimetil amina en un tubo sellado, a 80°C durante 6 h. Los solventes se removieron y sometieron directamente a purificación HPLC preparativa para dar el compuesto del título (22 mg, 27% durante dos etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.32 (s, 6 H) 2.66-2.73 (m, 2 H) 4.05-4.16 (m, 2 H) 4.25 (dd, J=9.09, 3.28 Hz, 1 H) 7.07-7.16 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98 (dt, J=7.77, 1.80 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.29 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.02 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{25}H_{30}N_3O_4S$, 468.2; encontrado, 468.3.

Compuesto 233: (R)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol

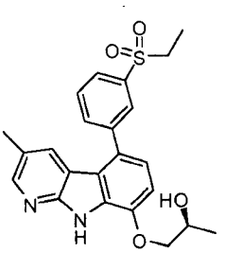


158 233

Un vial de microondas de 5 ml se cargó con el Compuesto 158 (200 mg, 0.545 mmol), (R)-2-metiloxirano (191 µL, 2.72 mmol), trietil amina (8 µL, 0.054 mmol) y 2 mL de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 40

minutos en el microondas. Los solventes se removieron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.25 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.94 (m, 1 H) 4.09-4.16 (m, 2 H) 4.97 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.96-8.00 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.28 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 11.94 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_4S$, 425.2.; encontrado, 425.3.

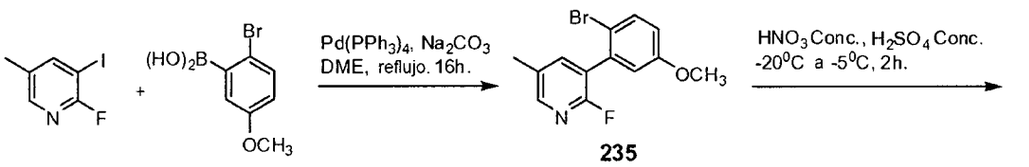
Compuesto 234: (S)-1-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-2-ol



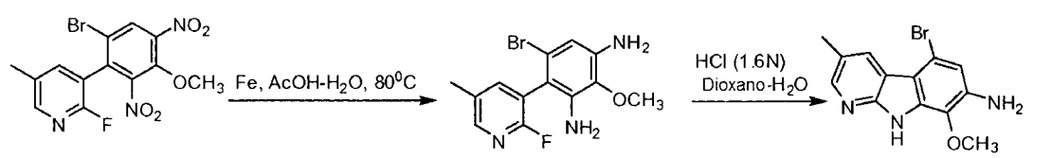
El compuesto del título se preparó del compuesto 158 usando un procedimiento análogo como se describe para la preparación del Compuesto 233. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.25 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.94 (m, 1 H) 4.09-4.16 (m, 2 H) 4.97 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.07-7.14 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.96-8.00 (m, 2 H) 8.09

(s, 1 H) 8.28 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 11.94 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_4S$, 425.2.; encontrado, 425.3.

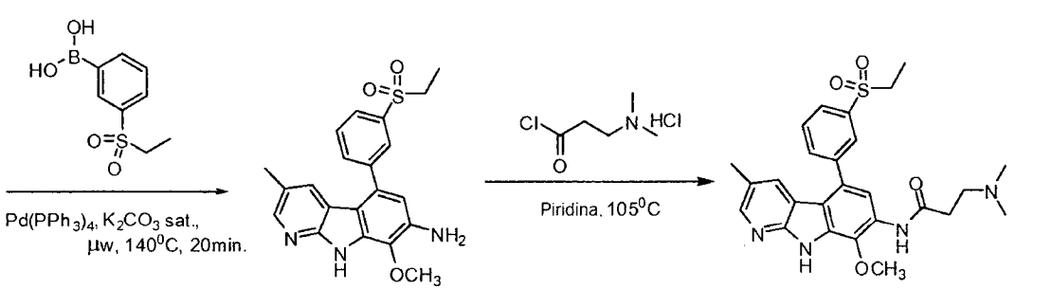
Compuesto 235: 3-2(-bromo-5-metoxifenil)-2-fluoro-5-metil-piridina



235



236 237 238

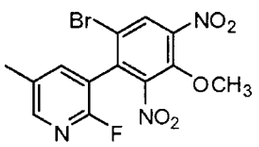


239 240

A una mezcla de 2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina (4.65 g, 19.6 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (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 de arriba se agregó una solución acuosa de Na_2CO_3 (3 M, 39.2 mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 h. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite, concentró y la capa acuosa restante se extrajo con

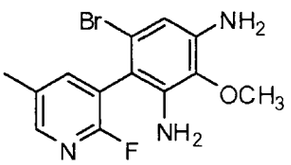
éter, lavó sucesivamente con agua, 5% de NaOH acuoso, 10% de HCl acuoso, $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró y purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (5.3 g, 91%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 6.99 (dd, J=8.72, 3.16 Hz, 1 H) 7.02-7.04 (m, 1 H) 7.64 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=9.47, 1.89 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{13}H_{12}BrFNO$, 296.0; encontrado 296.2.

Compuesto 236: 3-(6-bromo-3-metoxi-2,4-dinitrofenil)-2-fluoro-5-metilpiridina



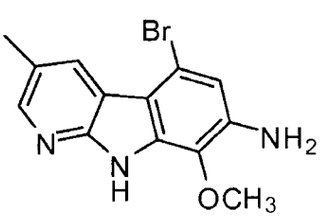
El Compuesto 235 (2.0 g, 6.75 mmol) se agregó a una mezcla de HNO_3 concentrado (90%) y H_2SO_4 concentrado (95-98%) (20 mL, 2:3) a -20°C. Lentamente la reacción se calentó a -5°C y agitó durante otra 1.5 h. La mezcla cruda se vació en agua con hielo, el sólido se precipita y colecta por filtración, lavó completamente con agua y secó bajo vacio para proporcionar el compuesto del título (2.08 g, 80%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 7.87 (dd, J=9.22, 2.15 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.78 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{13}H_{10}BrFN_3O_5$, 385.97; encontrado 386.2.

Compuesto 237: 5-4-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-metoxibenceno-1,3-diamina



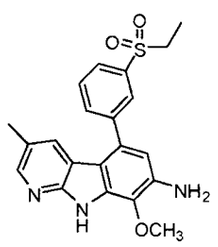
Al Compuesto 236 (1.02 g, 2.65 mmol) en AcOH-H_2O (8 mL, 3:1) a 80°C se agregó polvo de hierro (1.48 g, 26.5 mmol) y agitó durante 2.0 h. Los solventes se removieron bajo vacio y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2, y lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y concentraron y purificaron por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (830 mg, 96%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.30 (s, 2 H) 3.59 (s, 2 H) 4.46 (s, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 7.56 (dd, J=4.0, 12.0 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{13}H_{14}BrFN_3O$, 326.02; encontrado 326.2.

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 tomó en una mezcla de dioxano-H_2O (100 mL, 1:4) y a esto 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 lavó con $NaHCO_3$ acuoso y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y concentraron y purificaron por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (4.2 g, 89%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.41 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 5.36 (s, 2 H) 6.81 (s, 1 H) 8.12 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 11.65 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{13}H_{13}BrN_3O$, 306.02; encontrado, 306.2.

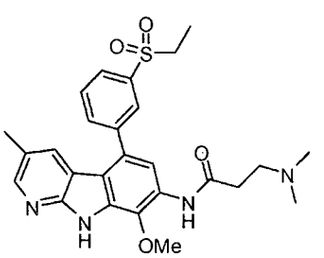
Compuesto 239: (5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina



Un vial de microondas de 15 ml se cargó con el Compuesto 238 (500 mg, 1.63 mmol), ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (419 mg, 1.96 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (188 mg, 0.16 mmol). A la mezcla se agregó dioxano (5 mL) y una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (2.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 20 minutos en

microondas. La reacción se diluyó con EtOAc y lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y concentraron y purificaron por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (528 mg, 82%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 5.29 (s, 2 H) 6.57 (s, 1 H) 7.27 (d, J=2.24 Hz, 1 H) 7.83 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.02-8.05 (m, 2 H) 11.59 (s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_4S$, 396.2; encontrado, 396.3.

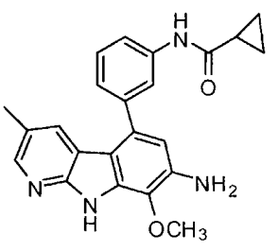
Compuesto 240: 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)propanamida



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 apagó con una solución de NH_4Cl acuoso. La materia orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 (con 10% de EtOH) y lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y concentraron y purificaron

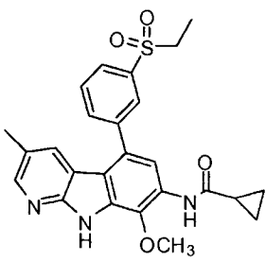
por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (103 mg, 55%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.33 (s, 6 H) 2.56 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 2.62 (t, J=5.31 Hz, 2 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 7.41 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.93-7.97 (m, 1 H) 8.03 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.06 (s, 2 H) 8.22 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 10.99 (br. s., 1 H) 12.07 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{26}H_{31}N_4O_4S$, 495.2.; encontrado, 495.4.

Compuesto 241: N-(3-(7-amino-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)-ciclopropancarboxamida



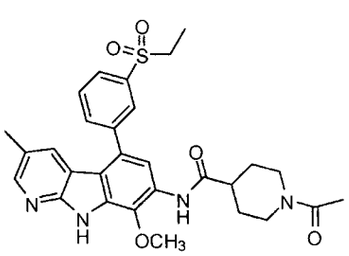
El compuesto del título se preparó del compuesto 238 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 239. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.81 (m, 4 H) 1.79 (p, J=6.06 Hz, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 7.18 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.45-7.41 (m, 2 H) 7.63 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 11.47 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{22}N_4O_2$, 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



El compuesto del título se preparó del compuesto 239 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 240. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82 (br. s., 4 H) 1.16 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.17 (m., 1 H) 2.25 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 7.44 (br. s., 1 H) 7.78 (br. s., 1 H) 7.87 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.07 (br. s., 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) 9.88 (br. s., 1 H) 12.07 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{25}H_{26}N_3O_4S$, 464.2; encontrado, 464.3.

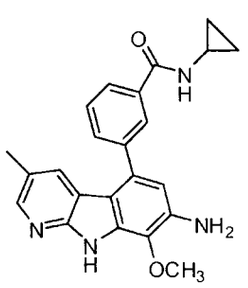
Compuesto 243: 1-Acetil-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)piperidin-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó del compuesto 239 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 240. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

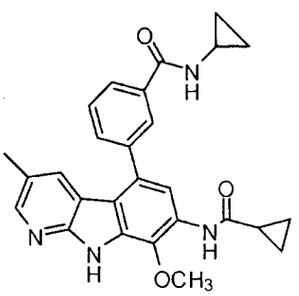
ppm 1.16 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.45 (qd, J=12.25, 3.92 Hz, 1 H) 1.60 (qd, J=12.08, 3.92 Hz, 1 H) 1.86 (t, J=12.13 Hz, 1 H) 1.85 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 2.01 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.57-2.65 (m, 1 H) 2.87 (m, 1 H) 3.08 (t, J=13.89 Hz, 1 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.88 (d, J=13.89 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 4.42 (d, J=13.39 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=I.26 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 9.62 (s, 1 H) 12.09 (s, 1 H); [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



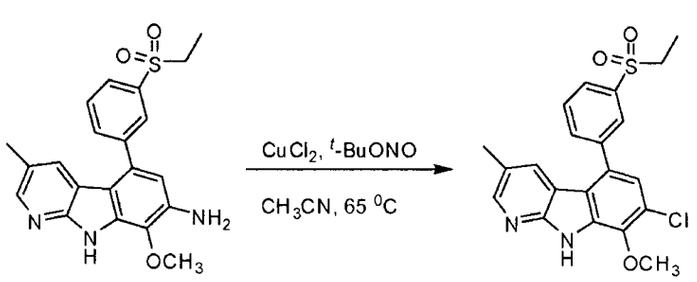
El compuesto del título se preparó del compuesto 238 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 239. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.77-0.80 (m, 4 H) 1.79 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 7.18 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.41-7.45 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.83 (br. s, 1 H) 8.00 (br. s, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 11.47 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{22}N_4O_2$, 387.2; encontrado, 387.4.

Compuesto 245: 3-(7-(ciclopropancarboxamido)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida



El compuesto del título se preparó del compuesto 244 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 240. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.53-0.57 (m, 2 H) 0.68-0.71 (m, 2 H) 0.81 (br. m, 4 H) 2.17 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.87 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.63 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.72-7.71 (m, 2H) 7.94 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.21 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 9.84 (s, 1 H) 12.00 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{27}H_{27}N_4O_3$, 455.2; encontrado, 455.4.

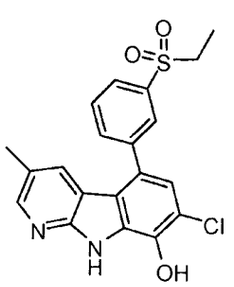
Compuesto 246: 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



239 **246**

A una suspensión del compuesto 239 (19.0 mg, 0.05 mmol) en CH_3CN (1 mL) se tomó $CuCl_2$ (9.7 mg, 0.072 mmol) y ^{t}-BuONO (12.6 mL, 0.096 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 30 min. y apagó con una solución de NH_4Cl acuoso. La materia orgánica se extrajo con EtOAc y lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y concentraron y purificaron por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (4.2 mg, 21%). ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona) δ ppm 1.16 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 7.24 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.88 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.01 (dt, J=1.26, 8.02 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 12.38 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{21}H_{20}ClN_2O_3$, 415.1; encontrado, 415.3.

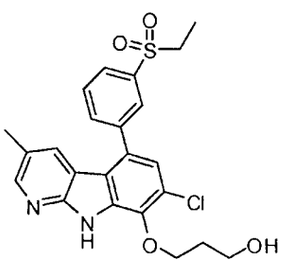
Compuesto 247: 7-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-ol



El compuesto del título se preparó del compuesto 246 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 158. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (t, J=1.33 Hz, 3 H) 2.25 (s, 3 H)

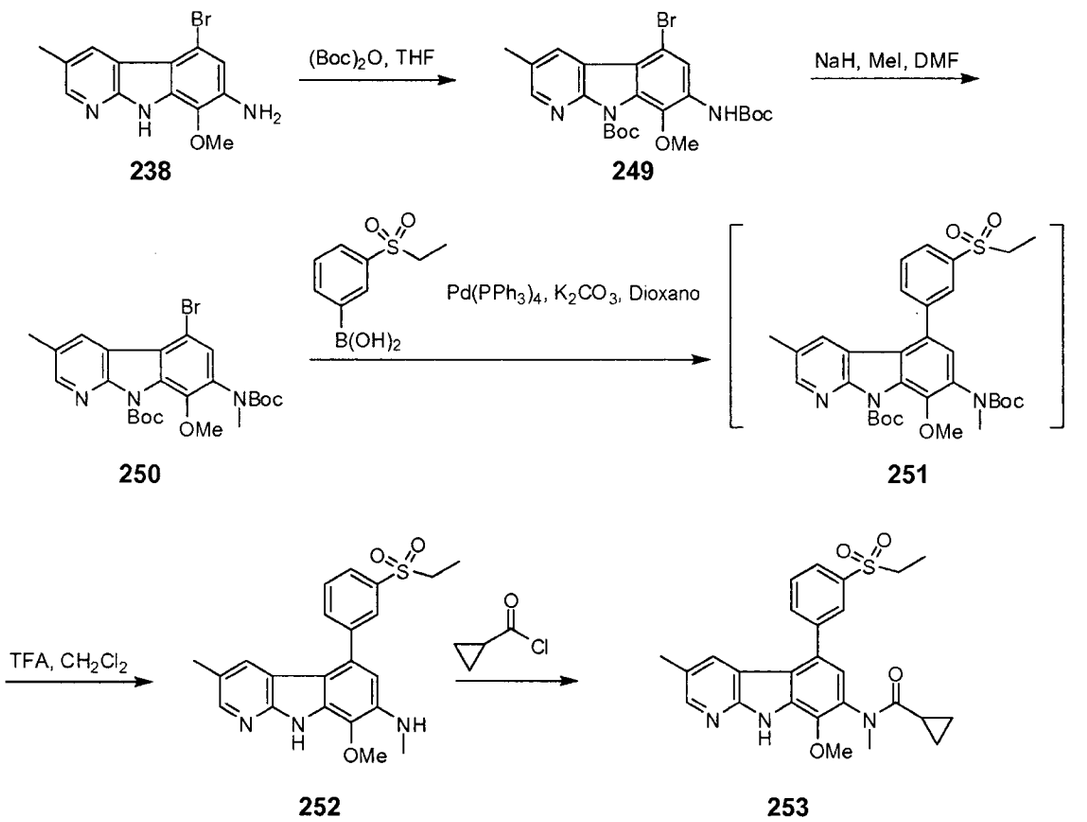
3.41 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.87 (t, J=1.11 Hz, 1 H) 8.03 (t, J=7.20 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 12.27 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{20}H_{17}ClN_2O_3S$, 401.1; encontrado, 401.3.

Compuesto 248: 3-(7-cloro-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 247 y 3-bromopropan-1-ol usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.99-2.06 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 3.71 (br. s., 2 H) 4.26 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 4.81 (br. s., 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.03 (t, J=7.20 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 12.27 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{23}H_{24}ClN_2O_4S$, 459.1; encontrado, 459.3.

Compuesto 249: 5-bromo-7-(tert-butoxicarbonilamino)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-9-carboxilato de tert-butilo

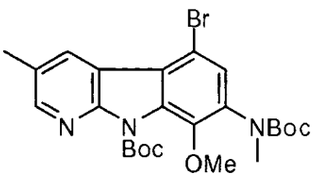


238 **249** **250** **251** **252** **253**

A una solución del compuesto 238 (660 mg, 2.15 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2-THF (4 mL, 1:1) se agregó $(Boc)_2O$ (1.24 mL, 5.38 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo sellado durante 24 h a una temperatura de 50°C. Los solventes se removieron bajo vacio y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el Compuesto 249 (762 mg, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 1.62 (s, 9 H) 2.48 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 7.91 (s, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 8.38 ((dd, J=1.5, 4.0 Hz, 1 H),

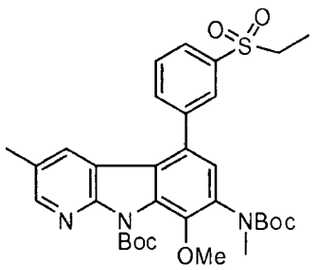
8.62 ((dd, J=1.5, 4.0 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{23}H_{29}BrN_3O_5$, 506.12; encontrado 506.3.

Compuesto 250: 5-bromo-7-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-9-carboxilato de tert-butilo



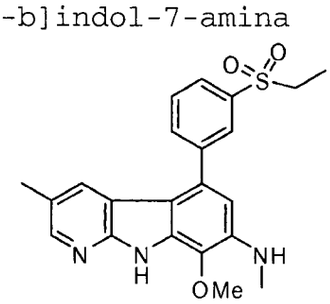
A una solución del compuesto 249 (610 mg, 1.2 mmol) en DMF seco (3 mL) se agregó NaH (60 mg, 1.51 mmol) a 0C y la mezcla se agitó durante 20 min. A esta mezcla de reacción enfriada en hielo se agregó MeI (0.72 mL, 1.44 mmol, solución 2M) y agitó durante otros 30 min. a 0°C. Lentamente la temperatura se elevó a temperatura ambiente y agitó durante una hora adicional. La reacción se apagó con agua y extrajo con éter, lavó con salmuera, secó sobre Na_2SO_4 y finalmente purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el Compuesto 250 (468 mg, 75%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 1.63 (s, 9 H) 3.20 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 7.52 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{24}H_{31}BrN_3O_5$, 520.14; encontrado 520.3.

Compuesto 251: 7-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-9-carboxilato de tert-butilo



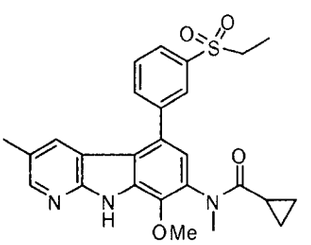
Un vial de microondas de 5 ml se cargó con el Compuesto 250 (520 mg, 1.0 mmol), ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico (321 mg, 1.5 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (116 mg, 0.10 mmol). A la mezcla se agregó dioxano (2 mL) y una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 20 minutos en microondas. La reacción se diluyó con EtOAc y lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y concentrarno y el compuesto crudo 251 se tomó para la desprotección Boc.

Compuesto 252: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-N,3-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-amina



El residuo crudo de la etapa previa (Compuesto 251) se disolvió en 3 mL de CH_2Cl_2 y a esto se agregaron 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 al vacío y el residuo se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, secó sobre Na_2SO_4 y finalmente purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el Compuesto 252 (287 mg, 70%, durante 2 etapas).

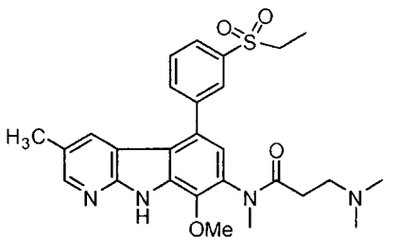
Compuesto 253: N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilciclopropancarboxamida



A una solución del compuesto 252 (150 mg, 0.37 mmol) en THF seco (3 mL) se agregó cloruro de ciclopropilcarbonilo (34 µL, 0.37 mmol) a 0°C. Lentamente la temperatura se elevó a temperatura ambiente y agitó durante una hora adicional. La reacción se apagó con una solución de $NaHCO_3$ acuoso y extrajo con EtOAc, lavó con salmuera, secó sobre Na2SO4 y finalmente purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Compuesto 253 (132 mg,

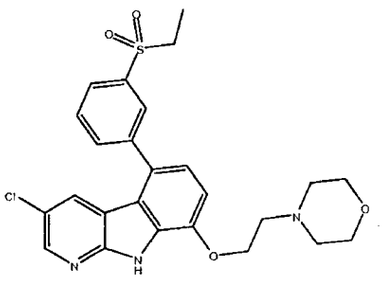
75%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.63 (br. d, J=8.1 Hz, 2 H) 0.80 (br. s., 2 H) 1.18 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 1.48 (td, J=8.02, 3.92 Hz, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.45 Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.88 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 8.14 (s, 1 H) 8.31 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 12.31 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{26}H_{28}N_3O_4S$, 478.2; encontrado, 478.3.

Compuesto 254: 3-(dimetilamino)-N-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)-N-metilpropanamida



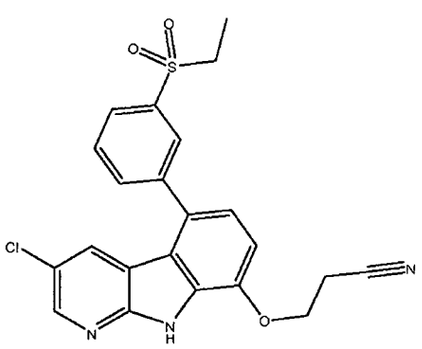
El compuesto del título se preparó del compuesto 252 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 240. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.02 (br. s., 6 H) 2.19-2.33 (m, 7 H) 3.26 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 7.14 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.88 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.32 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 12.31 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{27}H_{33}N_4O_4S$, 509.2; encontrado, 509.3.

Compuesto 255: 4-(2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)morfolina



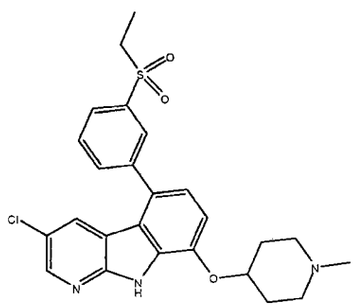
El compuesto del título se preparó del compuesto 219 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.12 (s, 1 H) 8.00(m, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 7.74 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.02 (m, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 4.40 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 4.11 (br. m, 4 H) 3.80 (br. m, 4 H) 3.55 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.30 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 1.27 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{27}ClN_3O_4S$, 500; encontrado, 500.

Compuesto 256: 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propanonitrilo



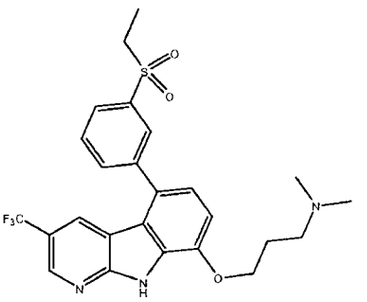
El compuesto del título se preparó del compuesto 219 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.39 (d, J=2.24 Hz, 1 H) 8.08(m, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 7.92 (m, 1 H) 7.84 (t, J=7.56 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=2.24 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 5.13 (t, J=6.84 Hz, 2 H) 3.30 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 3.13 (t, J=6.84 Hz, 2 H) 1.27 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{19}ClN_3O_3S$, 440; encontrado, 440.

Compuesto 257: 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



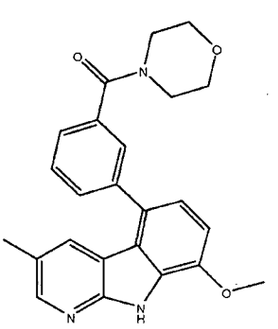
El compuesto del título se preparó del compuesto 219 por usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.44 (br, 2 H) 8.15 (s, 1 H) 8.05 (m, 2 H) 7.90 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 4.76 (br, 1 H) 3.56 (m, br, 2 H) 3.33 (m, 4 H) 3.12 (s, 3 H) 2.80 (m, 2 H) 1.30 (m, 5 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{27}ClN_3O_3S$, 484; encontrado, 484.

Compuesto 258: 3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-(trifluorometil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina



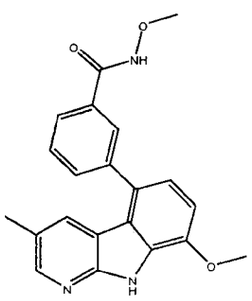
El compuesto del título se sintetizó al usar una secuencia sintética análoga a aquella resumida en la preparación del Compuesto 200. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.72 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.10 (m, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.88 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.44 (t, J=5.8 Hz, 2 H) 3.72 (t, J=8.0 Hz, 2 H) 3.43 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 3.03 (s, 6 H) 2.41 (m, 2 H) 1.34 (t, J=7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{27}F_3N_3O_3S$, 506; encontrado, 506.

Compuesto 259: (3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)fenil)(morfolino)mentanona



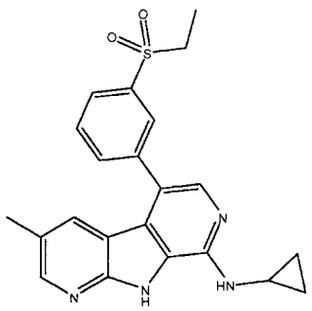
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.30 (s, 1 H) 8.15(s, 1 H) 7.73 (m, 2 H) 7.69 (m, 2 H) 7.34 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 4.14 (s, 3 H) 3.63-3.85 (m, 8 H) 2.44 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{24}H_{24}N_3O_3$, 402; encontrado, 402.

Compuesto 260: N-metoxi-3-(8-metoxi-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



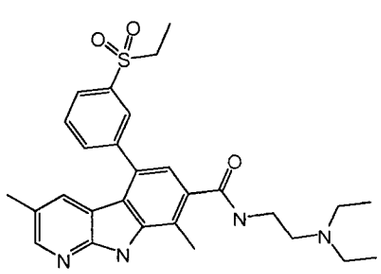
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 156 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 157. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.24 (s, 1 H) 8.08(m, 1 H) 8.03 (m, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 7.84 (m, 1 H) 7.68 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H). [M+H] calculado para $C_{21}H_{20}N_3O_3$, 362; encontrado, 362.

Compuesto 261: 5-(3-Etansulfonil-fenil)-8-(ciclopropilmetoxi)-3-metil-9H-dipirido[2,3-b;4',3'-d]pirrol



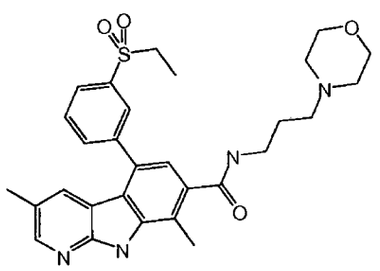
El compuesto del título se preparó usando ciclopropanamina en el procedimiento resumido para la preparación del Compuesto 52. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.35 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.02 (m, 2 H) 7.83 (m, 3 H) 3.43 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 3.0 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 1.31 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 0.93 (m, 2 H) 0.67 (m, 2 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{23}N_4O_2S$, 407; encontrado, 407.

Compuesto 262: N-(2-(dietilamino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



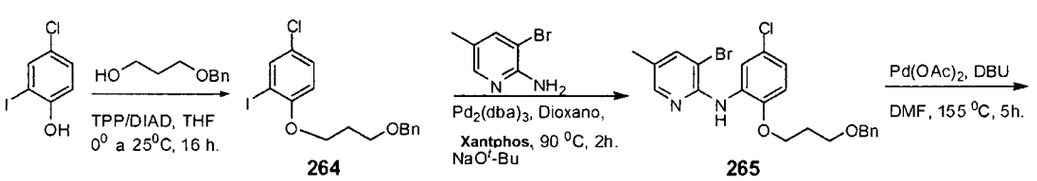
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ESI-EM: m/z calculado para $C_{28}H_{34}N_4O_3S$ 506.2; encontrado 507.4 $[M+H]^+$.

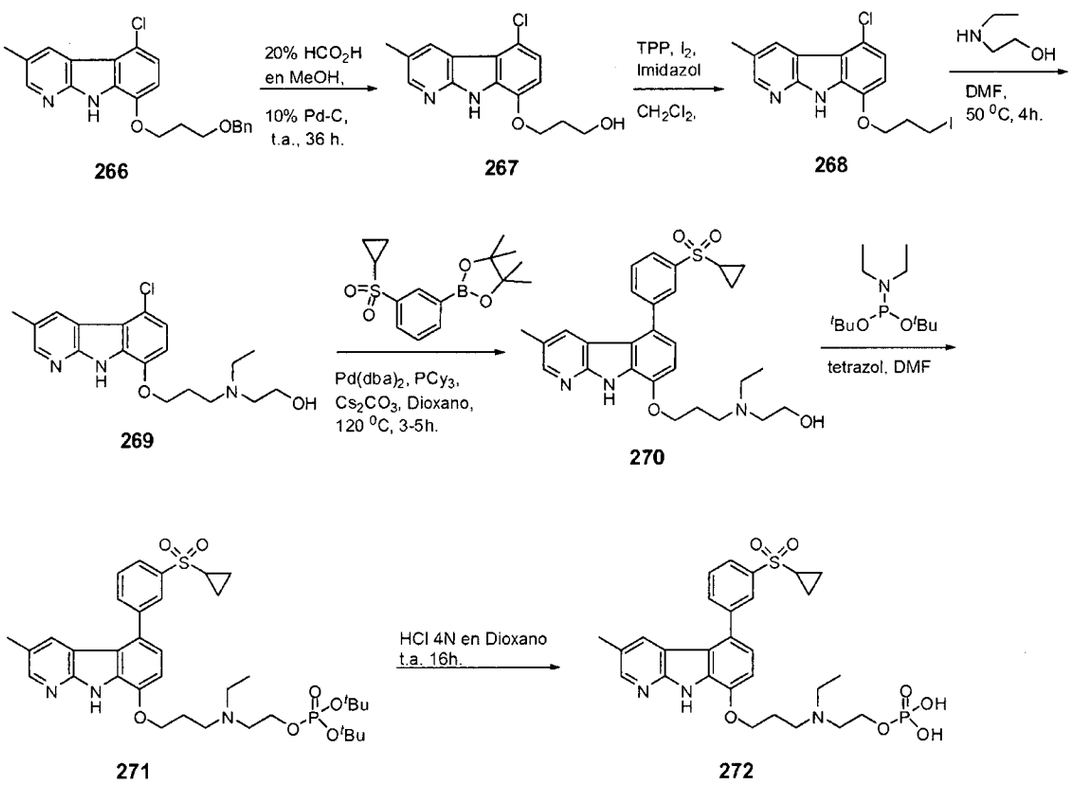
Compuesto 263: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(3-morfolinopropil)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ESI-EM: m/z calculado para $C_{29}H_{34}N_4O_4S$ 534.6; encontrado 535.7 [M+H]0

Compuesto 264: 1-(3-(benciloxi)propoxi)-4-cloro-2-yodobenceno



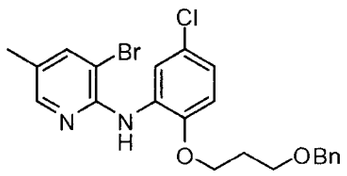


266 267 268 269 270 271 272

A una solución agitada de 4-cloro-2-yodofenol (20.0 g, 78.6 mmol) en THF anhidro (300.0 mL) se agregaron secuencialmente 3-(benciloxi)propan-1-ol (18.75 mL, 117.9 mmol) y trifenilfosfina (30.92 g, 117.9 mmoL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y a esto diisopropilazodicarboxilato (22.8 mL, 117.9 mmol) se agregó en una manera de gota a gota. Después de la adición se continuó agitando durante otra 0.5 h a 0°C y luego durante 12 h a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título 264 (28.5 g, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.08 (p, J=5.2 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 4.06 (t, J=6.06

Hz, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 6.68 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.19-7.30 (m, 6 H) 7.69 (d, J=2.53 Hz, 1 H).

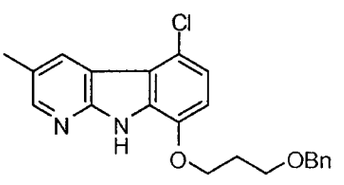
Compuesto 265: N-(2-(3-(benciloxi)propoxi)-5-clorofenil)-3-bromo-5-metilpiridin-2-amina



En un matraz de fondo redondo de 1.0 L secado al horno se agregaron secuencialmente el compuesto 264 (31.0 g, 76.9 mmol), 3-bromo-5-metilpiridin-2-amina (15.84 g, 84.69 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3.52 g, 3.84 mmol), xantfos (6.67 g, 11.53 mmol) y Na^tBuO (11.09g, 115.3 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 (300 mL). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. y luego a 90°C durante 2h. Finalmente una vez terminada la reacción, se diluyó con éter y filtró a través de un tapón pequeño de gel de sílice con diversos lavados. Todos los lavados y el filtrado se combinaron y concentraron al vacío y el residuo crudo se purificó además por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título 265 (26.6, 75%). ^1H RMN

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.07 (p, J=6.13Hz, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 3.66 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.18 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 4.48 (s, 2 H) 6.95 (dd, J=2.4, 8.59, Hz, 1 H) 7.06 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.18-7.29 (m, 5 H) 7.82 (s, 1 H) 7.89 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.60 (d, J=2.53 Hz, 1 H); [M+H] calculado para $C_{22}H_{23}BrClN_2O_2$, 461.1; encontrado, 461.2.

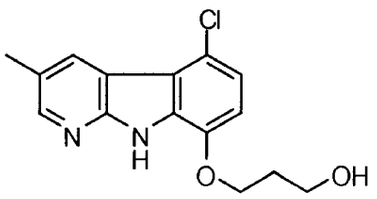
Compuesto 266: 8-(3-(benciloxi)propoxi)-5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



A una solución agitada del compuesto 265 (25.7 g, 55.65 mmol) en DMF anhidro y desgasificado (200 mL), se agregaron $Pd(OAc)_2$ (1.25 g, 5.56 mmol) y DBU (24.9 mL, 166.9 mmol), bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 6 h. a 155°C la reacción se enfrió a temperatura ambiente y apagó por la adición de agua (250 mL). El sólido se precipita, filtra y lava completamente con agua. El residuo se trituró con éter y filtró, secó bajo vacio para obtener el compuesto del título 266 (12.72 g, 60%) y usado directamente para la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.06 (p, J=6.25 Hz, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 3.75 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.25 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 7.03

(d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.21-7.33 (m, 5 H) 8.36 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 12.09 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{22}H_{22}ClN_2O_2$, 381.1; encontrado, 381.3.

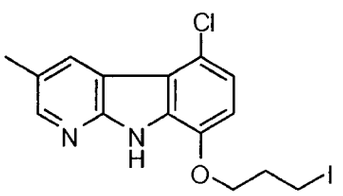
Compuesto 267: 3-(5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol



El Compuesto 266 (6.5 g, 17.06 mmol) se tomó en una solución de 25% de ácido fórmico en MeOH (400 mL) y trató con 10% de Pd-C (1.5 g) bajo una atmósfera de N_2. Después de agitarse durante 24 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón pequeño de celite. La torta filtro se lavó varias veces con THF. El filtrado combinado y los lavados se concentraron y disolvieron en un volumen mínimo de DMF caliente y la solución se hizo básica con 30% de NH_3 acuoso. El sólido se precipita y colecta por filtración. El residuo sólido se lava completamente con agua, seca bajo vacio para proporcionar el compuesto del título 267 (3.47 g, 70%) el cual se usó por la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96 (p,

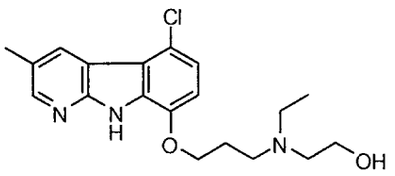
J=6.13 Hz, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 3.69 (q, J=5.81 Hz, 2 H) 4.23 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 4.55 (t, J=5.18 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 12.09 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{15}H_{16}ClN_2O_2$, 290.1; encontrado, 291.3.

Compuesto 268: 5-cloro-8-(3-yodopropoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



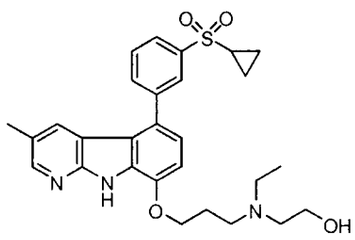
A una suspensión del compuesto 267 (4.7 g, 16.16 mmol) en CH_2Cl_2 (150 mL) se agregaron secuencialmente trifenilfosfina (6.36 g, 24.2 mmol), imidazol (1.54 g, 22.62 mmol) e yodo (4.93 g, 19.39 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de agitarse durante 16 h, la mezcla de reacción se filtró directamente y el sólido obtenido se lavó dos veces con éter para proporcionar el compuesto del título 268 como un sólido amarillo, el cual se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 269: 2-((3-(5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-(etil)amino)etanol



El producto crudo 268 (5.4 g, 16.72 mmol) obtenido en la etapa previa se tomó en DMF anhidro (50 mL) y trató con 2-(etilamino)etanol (4.89 mL, 50.16 mmol) bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h., enfrió a temperatura ambiente y agua (100 mL) se agregó. El sólido se precipita, filtra y lava con agua (3 X 50 mL). El residuo se secó bajo vacío y luego se sometió a purificación de columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título 269 (2.81 g, 48% después de 2 etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.90 (p, J=6.51Hz, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.48-2.53 (m, 4 H) 2.68 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 3.44 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 4.19 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 4.32 (br. s., 1 H) 7.01 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 12.14 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{19}H_{25}ClN_3O_2$, 362.2; encontrado, 362.2.

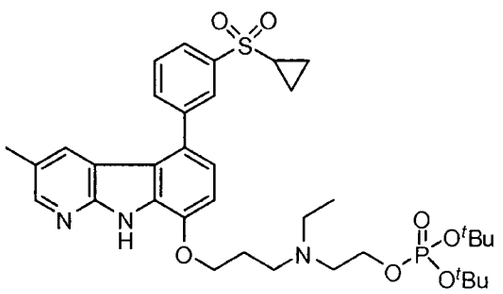
Compuesto 270: 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etanol



A una solución agitada del compuesto 269 (1.2 g, 3.32 mmol) y 2-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.55 g, 8.29 mmol) en dioxano anhidro y desgasificado (50 mL), se agregaron $Pd(dba)_2$ (286 mg, 0.5 mmol), PCy_3 (1.4 mL, 20 % en peso de una solución en tolueno, 0.99 mmol) y Cs_2CO_3 (3.24 g, 9.96 mmol), bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 6 h. bajo reflujo (temperatura del baño de aceite 120°C) la reacción se diluyó con EtOAc y filtró a través de una almohadilla pequeña de celite. El residuo se lavó completamente con EtOAc y 10% de MeOH en CH_2Cl_2. Todos los lavados y el filtrado se concentraron in vacuo y el residuo crudo se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título 270 (1.31 g, 78%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (td, J=6.69, 3.28 Hz, 2 H) 1.15 (dd, J=4.80, 2.02 Hz, 2 H) 1.29 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.24-2.28 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.98-3.05 (m, 1 H) 3.23-3.32 (m, 4 H) 3.54-3.51 ((br. m, 2 H) 3.80 (t, J=5.18 Hz, 2

H) 4.33 (t, J=5.56 Hz, 2 H) 7.10 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.09 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 9.28 (br. s., 1 H) 12.03 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{28}H_{34}N_3O_4S$, 508.2; encontrado, 508.2.

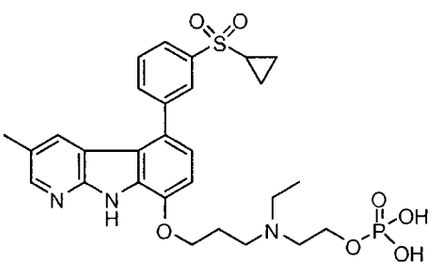
Compuesto 271: fosfato de di-tert-butil-2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo



A una solución del compuesto 270 (1.53 g, 3.02 mmol) en DMF seco (15 mL) se agregaron secuencialmente tetrazol (26.8 mL, 12.08 mmol, solución 0.4 M en CH_3CN) y di-tert-butil-dietilfosforamidito (1.81 mL, 6.05 mmol) a temperatura ambiente y agitaron durante 3 h. bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción luego se enfrió a -60°C y una solución de sal de magnesio del ácido monoperoxiftálico (896 mg, 1.81 mmol) en DMF (10 mL) se agregó lentamente. La mezcla resultante se agitó durante 1.5 h a -60°C, después de lo cual una solución de metabisulfito de sodio (5.74 g, 30.2 mmol) en agua (20 mL)

se agregó. La mezcla luego se permitió calentar lentamente a temperatura ambiente. Los solventes se removieron bajo vacio y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice seguida por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título 271 (1.1 g, 52%).

Compuesto 272: fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo



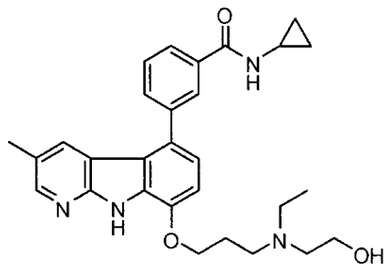
El Compuesto 271 (462 mg, 0.66 mmol) se tomó en HCl 4N en dioxano (10 mL) y agitó durante 16 h. a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al vacío, y el compuesto del título 272 se obtuvo como la la sal de diclorohidrato amarilla (427 mg, 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06-1.11 (m, 2 H) 1.13-1.16 (m, 2 H) 1.32 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.34-2.31 (m, 2 H), 2.98-3.05 (m, 1 H) 3.29 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.47 (t, J=4.67 Hz, 2 H) 3.54 (br.t, J=7.2 Hz, 2 H) 4.28-4.35 (m, 4H) 7.11-7.14 (m, 1 H) 7.16-7.20 (m, 1 H) 7.65 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.96

(dt, J=7.77, 1.29 Hz, 1 H) 8.01 (dt, J=7.83, 1.39 Hz, 1 H) 8.09 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.35 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{28}H_{35}N_3O_7PS$, 588.2; encontrado, 588.1.

La base libre del compuesto 272 se preparó como sigue. A una solución del compuesto 272 (730 mg, 1.105 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó óxido de ciclohexeno (2.23 mL, 22.1 mmol, 20 eq) y agitó durante 48 h. El sólido blanco se separa. La mezcla de reacción se diluyó con dietiléter y filtró. El residuo se lavó completamente con dietiléter y secó en alto vacío durante 24 h para proporcionar la base libre (630 mg, 97%) como sólido blanco.

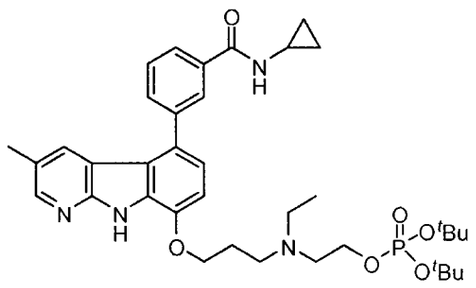
La sal de disodio del compuesto 272 se preparó como sigue. A una suspensión agitada de la forma de base libre del compuesto 272 (116 mg, 0.197 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó una solución de NaOMe (0.87 mL, 0.434 mmol, solución 0.5 M en MeOH) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h 0°C y 1 h a temperatura ambiente, durante este tiempo la mezcla de reacción se volvió homogénea y amarilla ligera en color. Los solventes se removieron y los residuos se secaron en alto vacío durante 24 h para proporcionar la sal de bis sodio del 272 (122 mg, 98%) como un sólido amarillo ligero.

Compuesto 273: N-ciclopropil-3-(8-(3-(etil(2-hidroxietil)amino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



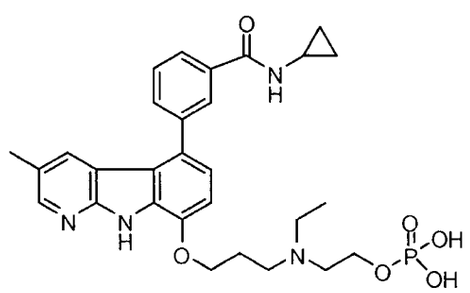
El compuesto del título 273 (188 mg, 72%) se sintetizó del compuesto 269 (195 mg, 0.54 mmol) y ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico usando un procedimiento análogo como se resume en la preparación del Compuesto 270. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.53-0.59 (m, 2 H) 0.68-0.71 (m, 2 H) 1.29 (td, J=7.14, 2.91 Hz, 3 H) 2.22-2.26 (m, 2H) 2.25 (s, 3 H) 2.87 (dd, J=1.45, 3.66 Hz, 1 H) 3.27 (br.d, J=2.78 Hz, 4 H) 3.48-3.67 (br.m, 4H) 4.31 (br. s., 2 H) 7.05 (dd, J=7.96, 3.41 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=3.28, 8.4 Hz, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.62 (td, J=7.71, 3.28 Hz, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 7.92 (br.d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.03 (br. s., 1 H) 8.27 (br. s., 1 H) 8.55 (br. s., 1 H) 9.21 (br. s., 1 H) 11.96 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{29}H_{35}N_4O_3$, 487.3; encontrado, 487.2.

Compuesto 274: fosfato de di-tert-butil-2-((3-(5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo



El compuesto del título se preparó del compuesto 273 usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 271.

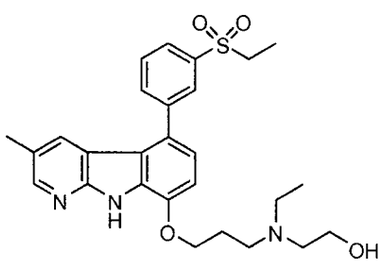
Compuesto 275: fosfato de diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo



El compuesto del título se preparó del compuesto 274 usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 272. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.54-0.59 (m, 2 H) 0.67-0.72 (m, 2 H) 1.32 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.34 2.29 (m,

2H) 2.87 (td, J=7.33, 4.04 Hz, 1 H) 3.29 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 3.48 (t, J=4.67 Hz, 2 H) 3.57 (br. t., J=7.62 Hz, 2 H) 4.25-4.34 (m, 4 H) 7.07 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.62 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.93 (dd, J=7.58, 1.26 Hz, 1 H) 8.04 (t, J=1.52 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 12.22 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{29}H_{36}N_4O_6P$, 567.2; encontrado, 567.1.

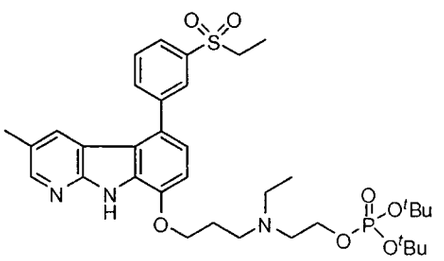
Compuesto 276: 2-((3-(4-cloro-6-metil-9H-carbazol-1-iloxi)propil)(etil)amino)-etanol



El compuesto del título (1.15 g, 55%) se sintetizó del compuesto 269 (1.53 g, 4.24 mmol) y ácido 3-(etilsulfonil)fenilborónico usando un procedimiento análogo como se resume en la preparación del Compuesto 270. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.29 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.2-2.27 (m, 2H) 2.27 (s, 3 H) 3.24-3.32 (m, 4 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.48-3.55 (m, 2 H) 3.80 (t, J=5.05 Hz, 2 H) 4.32 (t, J=5.68

Hz, 2 H) 7.10 (d, J=8.4, Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.4, Hz, 1 H) 7.56 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.86 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.96-8.02 (m, 2 H) 8.07 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 9.25 (br. s., 1 H) 12.03 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_4S$, 496.2; encontrado, 496.4.

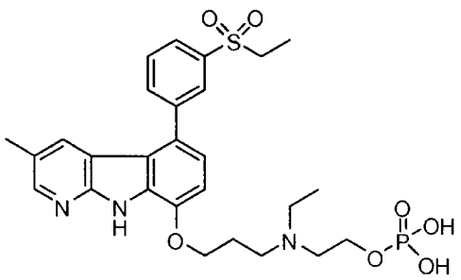
Compuesto 277: fosfato de di-tert-butil 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)etilo



El compuesto del título 277 se sintetizó del compuesto 276 (124 mg, 0.25 mmol) usando un procedimiento análogo como se resume por la preparación del Compuesto 272. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.36 (s, 18 H) 1.95 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.57 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 2.70 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 2.76 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 3.40 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.89 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 4.26 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98

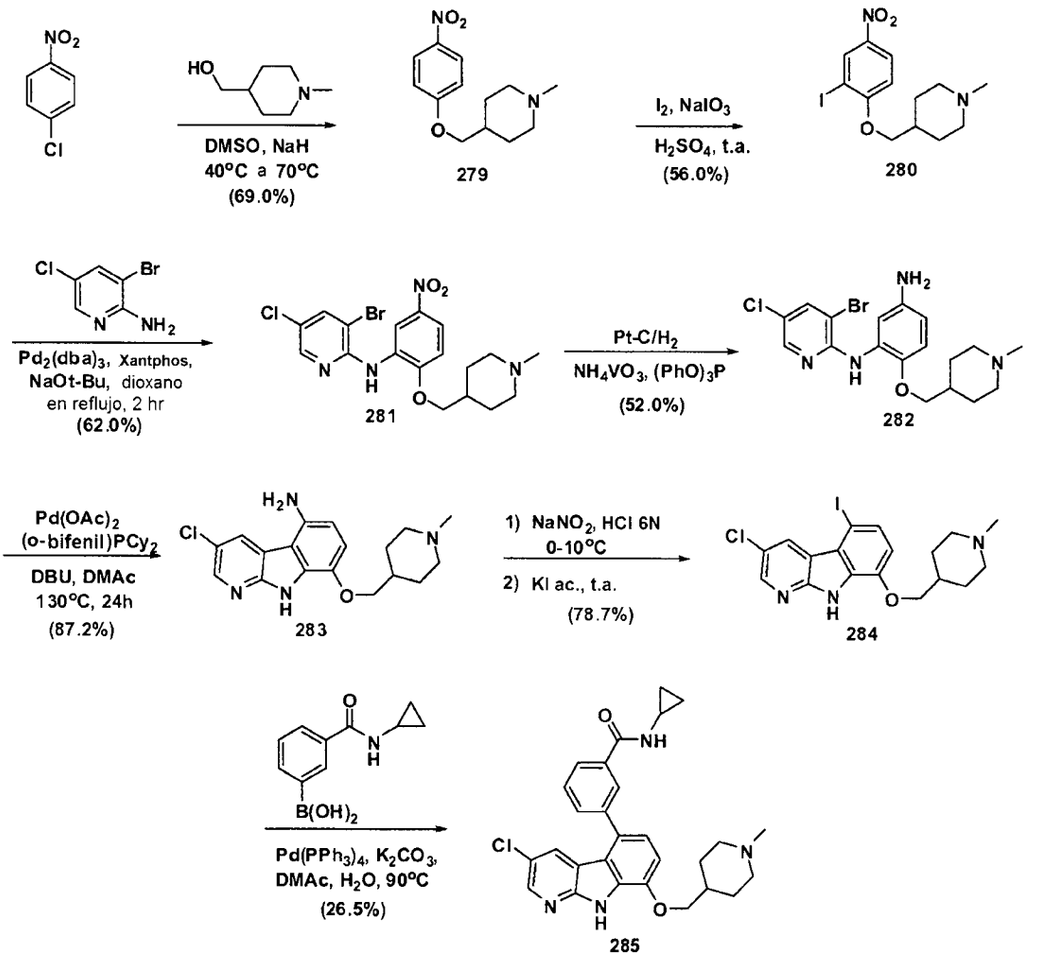
(dt, J=1.2, 7.6 Hz, 2 H) 8.07 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 12.02 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{35}H_{51}N_3O_7PS$, 688.3; encontrado, 688.6.

Compuesto 278: fosfato de diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)etilo



La sal de diclorohidrato del compuesto del título 278 se sintetizó del compuesto 277 usando un procedimiento análogo como se resume por la preparación del Compuesto 272. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.28-2.36 (m, 2 H) 3.29 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.48 (br. m, 2 H) 3.57 (br. T, J=7.6 Hz, 2 H) 4.29-4.36 (m, 4 H) 7.14-7.23 (m, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.86 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.99 (t, J=8.34 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 10.86 (br. s., 1 H) 12.59 (br. s., 1 H); [M+H] calculado para $C_{27}H_{35}N_3O_7PS$, 576.2; encontrado, 576.1.

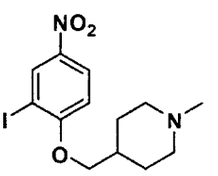
Compuesto 279: 1-metil-4-((4-nitrofenoxi)metil)piperidina



A una mezcla de p-cloro nitrobenceno (6.0 g, 38 mmol) y 1-metil-4-piperidinametanol (4.91 g, 38 mmol) en DMSO anhidro (60 mL) se agregó NaH (1.82 g, 45.6 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. Después de que la adición se completó la mezcla de reacción se calentó a 40°C y agitó durante otras 2h. La reacción se apagó con agua, y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y secó sobre Na_2SO_4. El producto crudo se recristalizó del éter para proporcionar 6.6 g (69%) del compuesto del título como un sólido anaranjado. ^1H RMN

(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.59-1.72 (m, 2 H) 1.92 (d, J=11.37 Hz, 3 H) 2.19 (t, J=11.49 Hz, 2 H) 2.44 (s, 3 H) 3.09 (d, J=11.12 Hz, 2 H) 3.93 (d, J=5.31 Hz, 2 H) 6.93 (d, J=9.2 Hz, 2 H) 8.20 (d, J=9.6 Hz, 2 H); [M+H] calculado para $C_{13}H_{19}N_2O_3$, 251.2; encontrado, 251.4.

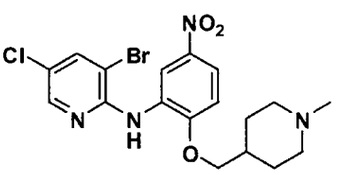
Compuesto 280: 4-((2-yodo-4-nitrofenoxi)metil)-1-metilpiperidina



Un matraz de fondo redondo de 200 ml secado al horno se cargó con el compuesto 279 (6.0 g, 23.9 mmol) y yodo sólido (3.03 g, 11.9 mmol). A esto se agregó lentamente H_2SO_4 concentrado (40 mL) seguido por la adición en porciones de $NaIO_3$ (2.36 g, 11.9 mmol), manteniendo la temperatura de reacción de bajo de 30°C. Después de 4 h la mezcla de reacción se vació en agua fría (160 mL). 10% de Na_2SO_3 acuoso (160 mL) se agregó y agitó la mezcla durante 1 h. El sólido se separó y se colectó por filtración. El filtrado se hizo básico usando 50% de una solución de NaOH acuoso, y extrajo con éter. La capa de éter se lavó con salmuera, secó sobre Na_2SO_4. El solvente se removió bajo presión reducida para obtener la segunda cosecha del producto yodado. El sólido combinado se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para

obtener 5.0 g (56%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.24 (br. m., 5 H) 2.78-2.88 (m, 2H) 2.89 (d, J=4.80 Hz, 3 H) 3.70 (d, J=11.87 Hz, 2 H) 4.07 (d, J=3.54 Hz, 2 H) 6.84 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.26 (dd, J=2.8, 8.8 Hz, 1 H) 8.68 (d, J=2.78 Hz, 1 H); [M+H] calculado para $C_{13}H_{18}IN_2O_3$, 377.0; encontrado, 377.2.

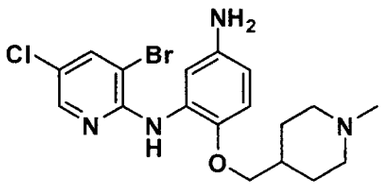
Compuesto 281: 3-bromo-5-cloro-N-(2-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-5-nitrofenil)piridin-2-amina



En un matraz de fondo redondo de 200 ml secado al horno se agregaron secuencialmente el compuesto 280 (5.0 g, 13.3 mmol), 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (2.76 g, 13.3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (610 mg, 0.66 mmol), xantfos (1.15 g, 1.99 mmol) y Na^tBuO (1.92 g, 19.93 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 (60 mL). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. y luego a 100°C durante 1h. Después de completarse, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y filtró a través de un tapón pequeño de gel de sílice. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo crudo se purificó

por cromatografía instantánea para proporcionar 3.76g (62%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (dq, J=3.6, 12.0 Hz, 2 H) 1.71-1.78 (m, 3 H) 1.92 (t, J=11.37 Hz, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.81 (br.d, J=10.86 Hz, 2 H) 4.11 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J=8.97, 2.91 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=2.0Hz, 1 H) 8.37 (d, J=2.0Hz, 1 H) 9.23 (d, J=3.03 Hz, 1 H); [M+H] calculado para $C_{18}H_{21}BrClN_4O_3$, 455.0; encontrado, 455.2.

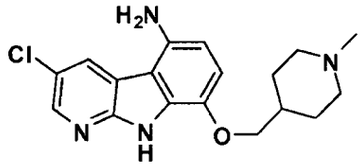
Compuesto 282: N1-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-6-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)benceno-1,3-diamina



Una mezcla del compuesto 281, metavanadato de amonio (0.053g, 0.45 mmol), ácido fosfórico, éster de trifenilo (0.1 mL, 0.4 mmol), y 5% de Pt/C (0.35g) se agitó durante la noche bajo hidrógeno. Después de completarse la reacción se filtró a través de celite y concentró in vacuo. El residuo se reconstituyó en diclorometano (5 mL), pasando a través de un tapón pequeño de gel de sílice y las fracciones apropiadas se secaron in vacuo. El producto crudo se recristalizó del acetonitrilo para proporcionar 1.75g (52.0%) del compuesto del título como un sólido color canela. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25-1.44 (m, 2 H) 1.66-1.83 (m, 3 H) 1.93-

2.12 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.87 (d, J=11.12 Hz, 2 H) 3.80 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 4.70 (br. s., 2 H) 6.20 (dd, J=8.59, 2.78 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.18-8.20 (m, 1 H) 8.20-8.21 (m, 1 H). [M+H] calculado para $C_{18}H_{22}BrClN_4O$, 427; encontrado 427.2.

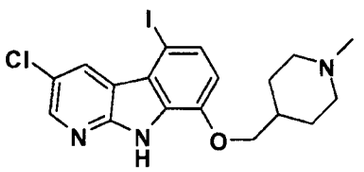
Compuesto 283: 3-cloro-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-amina



Una mezcla de $Pd(OAc)_2$ (6.3mg, 5 mol%), 2-(Diciclohexilfosfino)bifenilo (9.9mg, 5 mol%), DBU (0.17ml, 1.12 mmol), y DMAc desgasificado (1 ml) se agitó durante 30 minutos a 80°C. Posteriormente, el compuesto 282 (0.24 g, 0.56 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante la noche a 130°C. Después de completarse, H_2O se agregó a la mezcla proporcionando una suspensión. Los sólidos resultantes se filtraron, enjuagaron con H_2O, y secaron in vacuo para proporcionar 0.17g (87.2%) del compuesto del título como un sólido café oscuro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18-1.39 (m, 2 H) 1.67-1.90 (m, 5H) 2.16 (s, 3 H) 2.80 (d, J=10.36 Hz, 2 H) 3.87 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.37 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.31 (d,

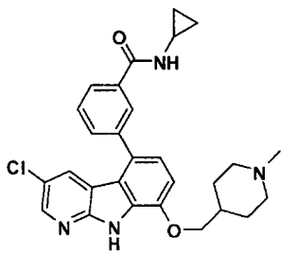
J=2.53 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.84 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{18}H_{21}ClN_4O$, 345; encontrado 345.3.

Compuesto 284: 3-cloro-5-yodo-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



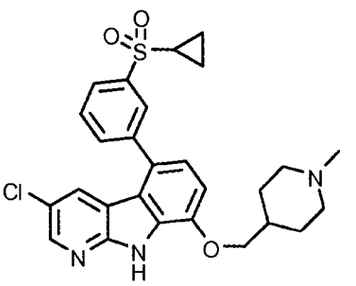
A una mezcla del compuesto 283 (0.16 g, 0.47 mmol) y HCl 6N (3.3ml) a 0°C se agregó nitrito de sodio (0.035g, 0.5 mmol) como una solución en H_2O (3ml) durante 5 minutos. La mezcla se permitió calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, yoduro de potasio (0.24g, 1.44 mmol) se agregó como una solución en H_2O durante 5 minutos. Después de completarse, la reacción se diluyó con metanol (1.0ml) y 10% de sulfito de sodio (6.6ml) seguido por NaOH 5N (3.3ml) proporcionando una suspensión. Los sólidos resultantes se filtraron, enjuagaron con H_2O, y secaron in vacuo para proporcionar 0.17g (78.7%) del compuesto del título como un sólido café oscuro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29-1.44 (m, 2H) 1.60-2.20 (m, 5 H) 2.29 (br. s., 3 H) 2.94 (m, 2 H) 4.02 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 6.94 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.56 (br. s., 1 H) 9.00 (br. s., 1 H) 12.49 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{18}H_{19}ClIN_3O$, 456; encontrado 456.2.

Compuesto 285: 3-(3-cloro-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-ciclopropilbenzamida



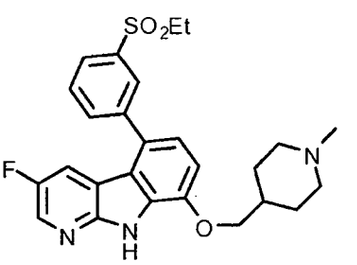
Una mezcla del compuesto 284 (0.17g, 0.37 mmol), ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico (152 mg, 0.74 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (21.5mg, 5 mol%), carbonato de potasio (0.1g, 0.74 mmol), DMAc desgasificado (4 ml) y H_2O (1.5 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se calentó a 90°C durante 1 hora. Después de completarse, la reacción se filtró, enjuagó con metanol, y concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 0.048g (26.5%) del compuesto del título como un sólido blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.57 (dd, J=3.79, 2.27 Hz, 2 H) 0.69 (dd, J=6.95, 2.40 Hz, 2 H) 1.34-1.48 (m, 2 H) 1.82-1.97 (m, 5 H) 2.19 (s, 3 H) 2.85 (m, 3 H) 4.08 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.64 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.74 (ddd, J=7.71, 1.39, 1.26 Hz, 1 H) 7.94 (dt, J=7.83, 1.39 Hz, 1 H) 8.03 (t, J=1.52 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 12.38 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{28}H_{29}CI_1N_4O_2$ 489; encontrado, 489.4.

Compuesto 286: 3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 285. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 - 1.21 (m, 4 H) 1.45 - 1.58 (m, 2 H) 1.90-2.35 (m, 4 H) 2.81 (d, J=4.80 Hz, 3 H) 2.97 - 3.10 (m, 3 H) 3.55 (m, 1 H) 4.12 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.65 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.97 (ddd, J=7.71, 1.39, 1.26 Hz, 1 H) 8.02 - 8.07 (m, 2 H) 8.47 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 12.43 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{27}H_{28}ClN_3O_3S$ 510; encontrado, 510.2.

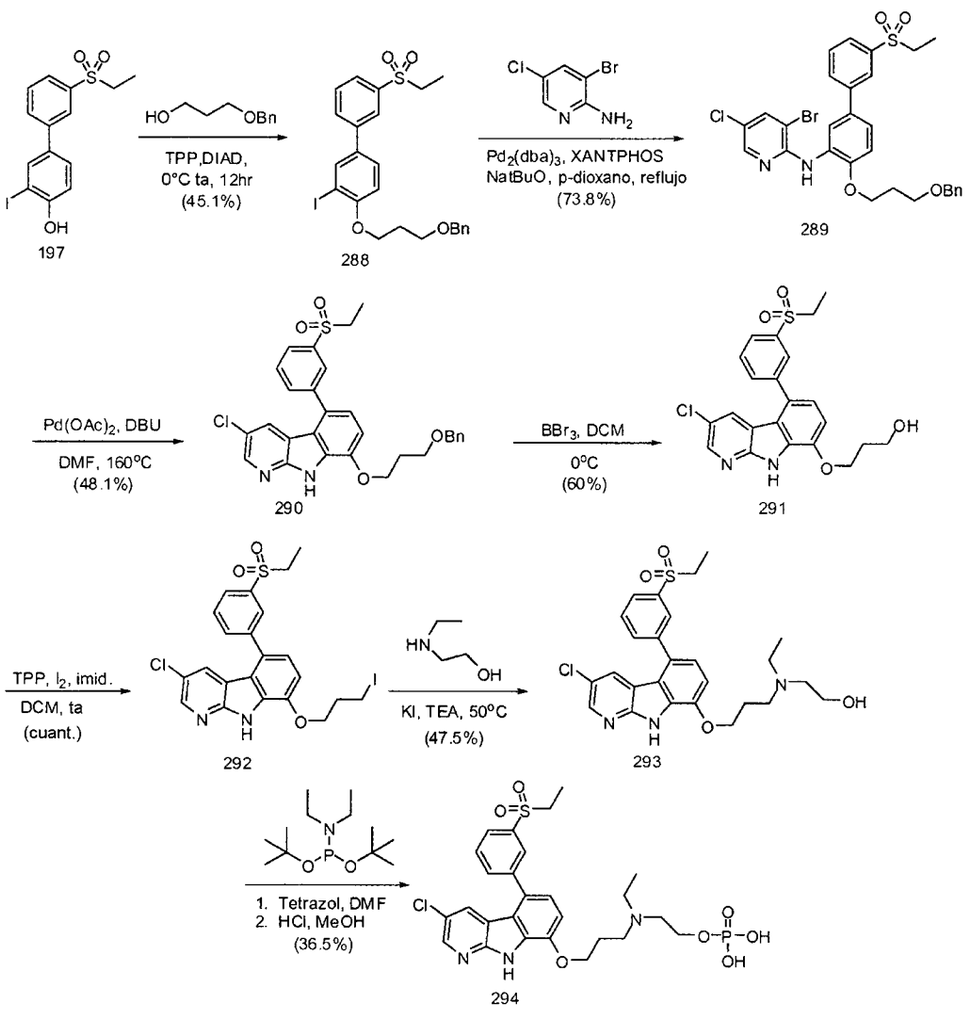
Compuesto 287: 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-fluoro-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 285. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (t,

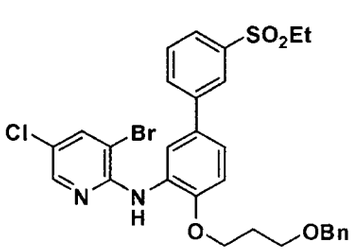
J=7.33 Hz, 3 H) 1.42 - 1.61 (m, 2H) 1.80-2.35 (m, 5 H) 2.81 (d, J=4.55 Hz, 3 H) 2.94 - 3.10 (m, 2 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.54 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 4.12 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.43 (dd, J=9.60, 2.78 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.95 - 8.06 (m, 4 H) 8.47 (dd, J=2.78, 1.52 Hz, 1 H) 12.30 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{28}FN_3O_3S$ 482; encontrado, 482.4.

Compuesto 288: 4-(3-(benciloxi)propoxi)-3'-(etilsulfonil)-3-yodobifenilo



A una solución agitada del compuesto 197 (9.79 g, 25.2 mmol), 3-benciloxi-1-propanol (5.03 g, 30.3 mmol) y trifenilfosfina (8.6 g, 33 mmol) en benceno (100 mL) se agregó DIAD (6.35 mL, 33 mmol) a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante un periodo de 1 h y además se agitó durante otras 12 h. Después de completarse, la mezcla se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se purificó en gel de sílice para proporcionar 6.1 g (45.1%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.01 - 2.09 (m, 2 H) 3.39 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.19 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 4.51 (s, 2 H) 7.17 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 5 H) 7.69 - 7.85 (m, 2 H) 8.07 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.01 (dt, J=7.83, 1.39 Hz, 1 H). [M+Na] calculado para $C_{24}H_{25}IO_4SNa$, 559; encontrado 559.2.

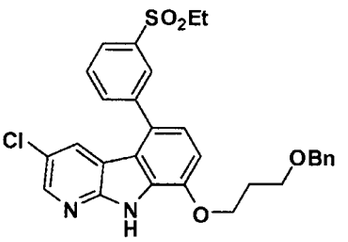
Compuesto 289: N-(4-(3-(benciloxi)propoxi)-3'-(etilsulfonil)bifenil-3-il)-3-bromo-5-cloropiridin-2-amina



Una mezcla de $Pd(OAc)_2$ (0.124 g, 5 mol%), xantphos (0.318 g, 5 mol%), y tolueno desgasificado (30 mL) se

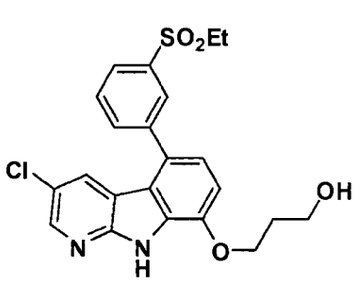
agitó a 80°C durante 30 minutos. Esta mezcla se agregó a un matraz de reacción cargado con 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina (2.51 g, 12.1 mmol), compuesto 288 (5.90 g, 11 mmol), Cs_2CO_3 (7.17 g, 22 mmol), y tolueno desgasificado (30 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de completarse, la mezcla se diluyó con EtOAc, lavó con H_2O (100 mL x 1) y salmuera (100 mL x 1). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), y se concentró in vacuo para proporcionar 5.0 g (73.8%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.01 - 2.10 (m, 2 H) 3.38 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 3.62 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.24 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 7.20 - 7.33 (m, 5 H) 7.42 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 7.75 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=1.26 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.97 - 8.02 (m, 2 H) 8.05 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=0.51 Hz, 1 H) 8.23 - 8.25 (m, 1 H) 8.62 (d, J=2.27 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{28}BrClN_2O_4S$, 617; encontrado 617.0.

Compuesto 290: 8-(3-(benciloxi)propoxi)-3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



Una mezcla del compuesto 289 (4.99 g, 8.1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.182 g, 10 mol%), DBU (3.63 mL, 24.3 mmol) y DMF (40 mL) se agitó durante la noche a 155°C. Después de completarse la mezcla se filtró a través de celite y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (7 mL) y se purificó en gel de sílice para proporcionar 2.1 g (48.1%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.11 - 2.19 (m, 2 H) 3.42 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 3.78 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.34 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 4.53 (s, 2 H) 7.12 - 7.17 (m, 1 H) 7.20 - 7.35 (m, 6 H) 7.63 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.97 - 8.04 (m, 2 H) 8.07 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 12.42 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{29}H_{27}ClN_2O_4S$, 535; encontrado 535.4.

Compuesto 291: 3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propan-1-ol

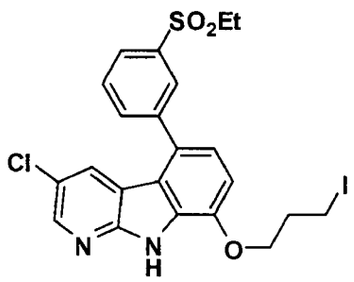


A una mezcla del compuesto 290 (1.862 g, 3.48 mmol) y CH_2Cl_2 (35 mL) se agregó BBr_3 como una solución 1M en CH_2Cl_2

(3.48 mL, 3.48 mmol) a 0°C. Después de completarse, la mezcla se apagó con $NaHCO_3$ saturado (125 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (25 mL x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron in vacuo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó en gel de sílice para proporcionar 0.925 g (60%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.98 - 2.05 (m, 2 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.72 (q, J=6.06 Hz, 2 H) 4.32 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.58 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 1 H) 7.63 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 8.00 (m, 2 H) 7.97 - 8.04 (m, 1 H) 8.06 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 12.42 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{21}ClN_2O_4S$, 445; encontrado 445.3.

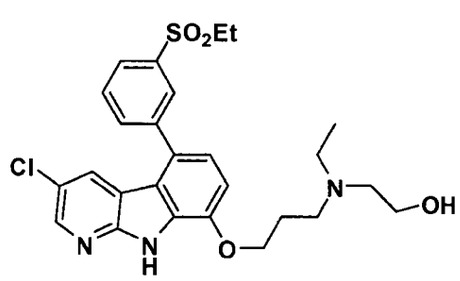
Además, el compuesto del título se preparó del compuesto 219 al usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 216. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.45 (s, 1 H) 8.06 (m, 1 H) 8.01 (m, 2 H) 7.87 (t, J= 8.0 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 4.34 (t, J= 6.32 Hz, 2 H) 3.72 (t, J= 6.32 Hz, 2 H) 3.43 (q, J=7.32 Hz, 2 H) 2.02 (m, 2 H) 1.18 (t, J= 7.32 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{22}ClN_2O_4S$, 445; encontrado, 445.

Compuesto 292: 3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-(3-yodopropoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 268. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.29 - 2.37 (m, 2 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.70 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 4.27 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 7.15 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.64 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.88 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98 - 8.03 (m, 2 H) 8.07 (t, J=1.52 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 12.47 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{22}H_{20}ClIN_2O_3S$, 555.0; encontrado 555.3.

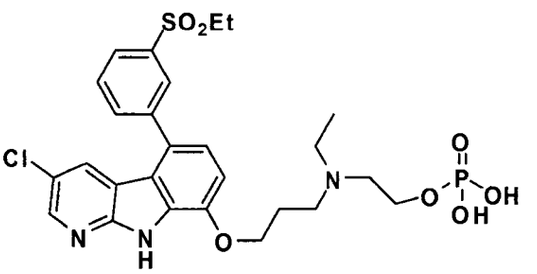
Compuesto 293: 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etanol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación

del Compuesto 269. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 - 1.08 (m, 2 H) 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.95-2.05 (m, 2 H) 2.55-2.68 (m, 3 H) 2.70- 2.88 (m, 2 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 3 H) 3.50 (m, 2 H) 4.29 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 7.13 - 7.17 (m, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.63 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98 - 8.03 (m, 2 H) 8.06 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 12.43 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}ClN_3O_4S$, 516.0; encontrado 516.3.

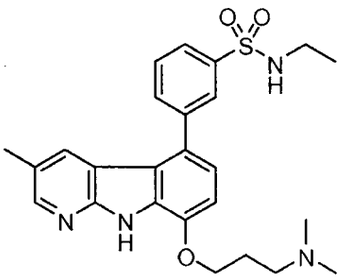
Compuesto 294: fosfato de diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 272. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 1.32 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 2.25-2.34 (m, 2 H) 3.30 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.42 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.46-3.50 (m, 2 H) 3.50-3.57 (m, 2 H) 4.25-4.30 (m, 2 H) 4.35 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 7.15 - 7.19 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.64 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.88 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.98 -

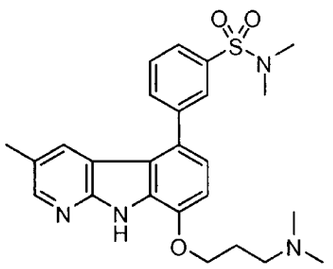
8.04 (m, 2 H) 8.06 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 12.50 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{31}ClN_3O_7PS$ 596; encontrado 596.3.

Compuesto 295: 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-etilbencensulfonamida



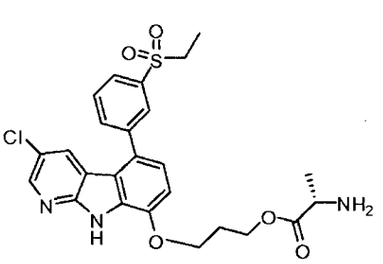
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 191 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (t J=7.2 Hz, 3H) 2.21 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 (m, 5 H) 2.47 (s, 3 H) 3.32 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 3.47 - 3.52 (m, 2 H) 4.29 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.62 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.55 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 9.60 (br. s., 1 H) 11.93 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_3S$, 467.2; encontrado, 467.2.

Compuesto 296: 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida



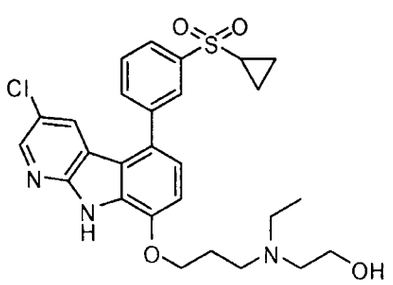
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 191 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.21 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.66 (s, 6 H) 2.88 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.47 - 3.52 (m, 2 H) 4.29 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.62 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.55 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 9.60 (br. s., 1 H) 11.93 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_3S$, 467.2; encontrado, 467.2.

Compuesto 297: 2-aminopropanoato de (S)-3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propilo



El compuesto del título se preparó del compuesto 291 al usar un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 65. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.36 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.08 (m, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 7.88 (t, J= 7.84 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.21 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.32 Hz, 1 H) 4.65 (m, 2 H) 4.42 (t, J= 6.08 Hz, 2 H) 4.14 (q, J=7.32 Hz, 1 H) 3.36 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.39 (m, 2 H) 1.55 (d, J=7.32 Hz, 3 H) 1.33 (t, J= 7.6 Hz, 3 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{27}ClN_3O_5S$, 516; encontrado, 516.

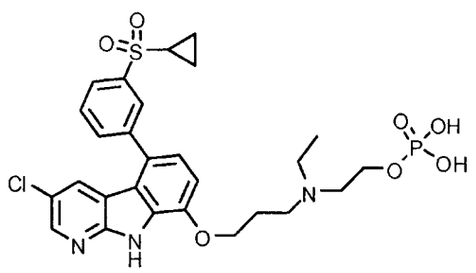
Compuesto 298: 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etanol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 269. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 (br. s., 2 H) 0.97 - 1.20 (m, 8 H) 1.23 (s, 1 H) 1.86 - 2.09 (m, 2 H) 2.94 - 3.08 (m, 1 H) 3.47 (br. s., 2 H) 4.30 (br. s., 2 H) 7.10 - 7.18 (m, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.64 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 1

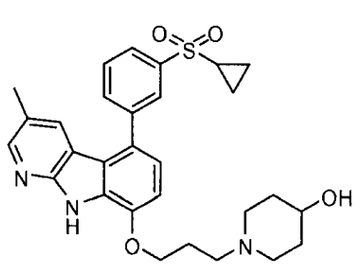
H) 8.06 (s, 1 H) 8.03 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.02 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 528.3 $(M + H)^+$.

Compuesto 299: fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)etilo



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 272. [M+H] calculado para $C_{27}H_{31}ClN_3O_7PS$ 608.5, encontrado 608.3.

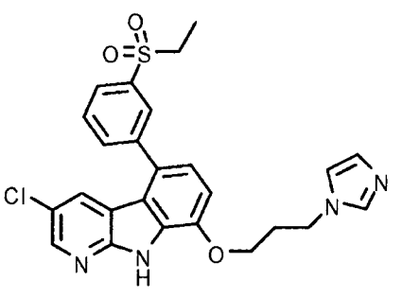
Compuesto 300: 1-(3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)piperidin-4-ol



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 270. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 (br. s.,

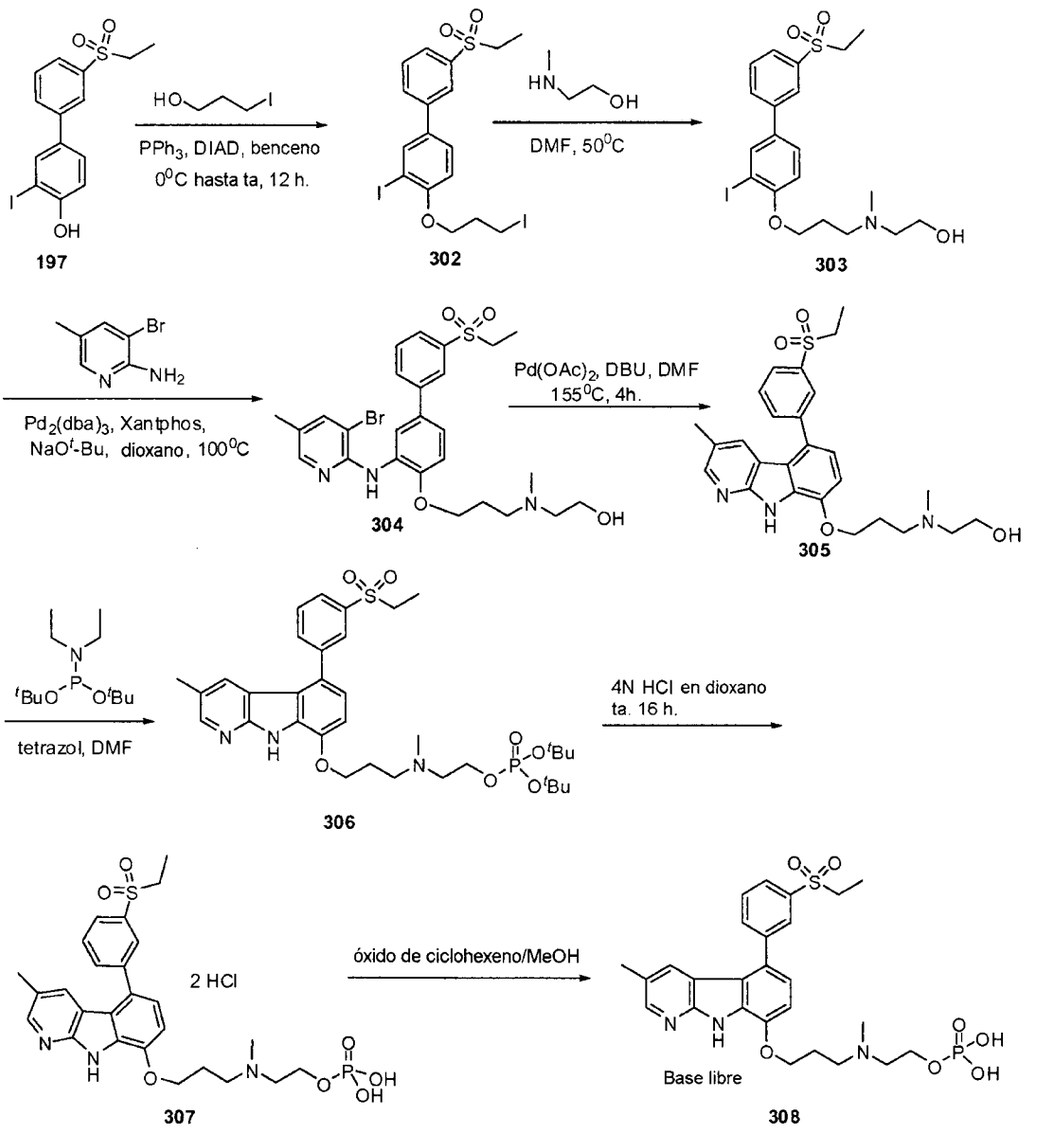
2 H) 0.97 - 1.20 (m, 8 H) 1.23 (s, 1 H) 1.86 - 2.09 (m, 2 H) 2.94 - 3.08 (m, 1 H) 3.47 (br. s., 2 H) 4.30 (br. s., 2 H) 7.10 - 7.18 (m, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.64 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.87 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.93 - 8.00 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.03 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.02 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 520.1 $(M + H)^-$.

Compuesto 301: 8-(3-(1H-imidazol-1-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se aisló como un subproducto en la preparación del Compuesto 293. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 2.28 - 2.37 (m, 2 H) 3.40 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 4.16 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 4.46 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 7.06 - 7.22 (m, 3 H) 7.40 (br. s., 1 H) 7.65 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.88 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98 - 8.09 (m, 4 H) 8.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 12.50 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{25}H_{23}ClN_4O_3S$, 495.0; encontrado 495.3.

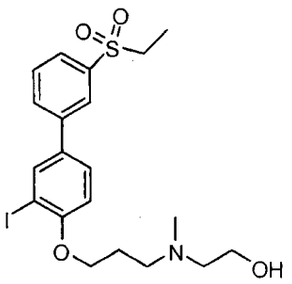
Compuesto 302: 3'-(etilsulfonil)-3-yodo-4-(3-yodopropoxi)bifenilo



El compuesto del título 302 se sintetizó por medio de reacción Mitsunobu usando 1-yodopropanol y 197, siguiendo el método como se describe previamente para el compuesto 198. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.32 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.35 (p, J=6.06 Hz, 2 H) 3.17 (q, J=7.49 Hz, 2 H) 3.51 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 4.16 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.56

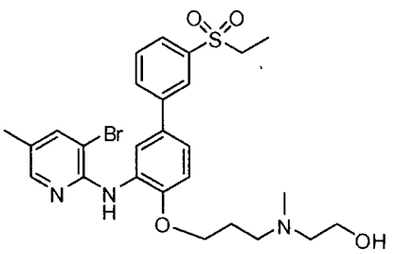
(dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H) 7.63 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.80 (br. d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.86 (br. d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.03 - 8.05 (m, 2H).

Compuesto 303: 2-((3-(3'-(etilsulfonil)-3-yodobifenil-4-iloxi)propil)(metil)amino)-etanol



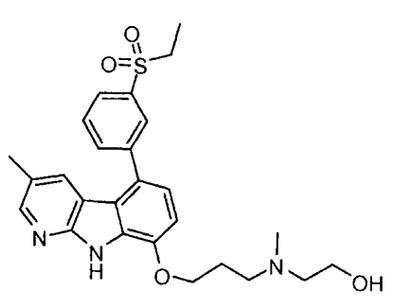
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 269. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.32 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 2.06 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.60 (t, J=5.2 Hz, 2 H) 2.73 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 3.17 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 3.62 (t, J=5.56 Hz, 2 H) 4.14 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 6.89 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 7.63 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.81 (ddd, J=7.83, 1.89, 1.14 Hz, 1 H) 7.85 (ddd, J=7.83, 1.77, 1.01 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.05 (t, J=1.64 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{20}H_{27}INO_4S$, 504.06; encontrado 504.1.

Compuesto 304: 2-((3-(3-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-3'-(etilsulfonil)bifenil-4-iloxi)propil)(metil)amino)etanol



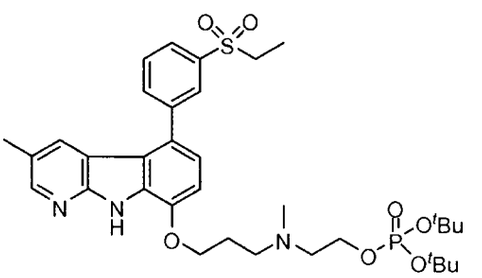
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 265. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (td, J=7.33, 1.52 Hz, 3 H) 1.95 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.42 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 2.57 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 3.38 (dd, J=7.45, 1.39 Hz, 2 H) 3.46 (q, J=6.6 Hz, 1 H) 4.20 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 4.36 (br. s., 1 H) 7.18 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.75 (t, J=7.07 Hz, 1 H) 7.84 (dd, J=7.6, 1.01 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 7.98 (dd, J=7.71, 1.14 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.04 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.86 (d, J=I.77 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{33}BrN_3O_4S$, 562.13; encontrado 562.2.

Compuesto 305: 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(metil)amino)etanol



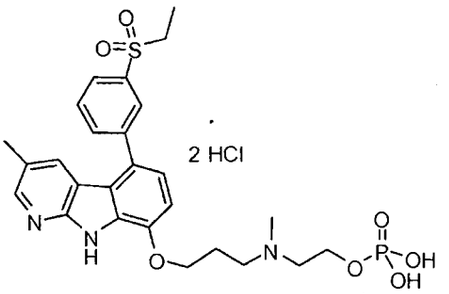
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 266. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.27 (m, 5 H) 2.89 (d, J=5.05 Hz, 3 H) 3.15 - 3.20 (m, 2H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.44 - 3.57 (m, 2H) 3.80 (t, J=5.31 Hz, 2 H) 4.31 (t, J=6.1 Hz, 2 H) 7.09 - 7.12 (m, 1 H) 7.14 - 7.17 (m, 1 H) 7.56 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.86 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=12.38, 7.83 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=9.47, 7.71 Hz, 1 H) 8.07 (t, J=I.77 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 9.35 (br. s., 1 H) 11.99 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{32}N_3O_4S$, 482.2; encontrado 482.2.

Compuesto 306: fosfato de 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(metil)amino)etilo de di-tert-butilo



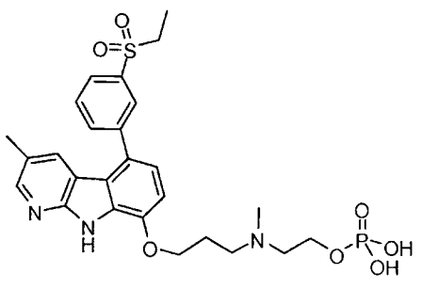
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 271.

Compuesto 307: fosfato diácido de 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(metil)amino)etilo, diclorohidrato



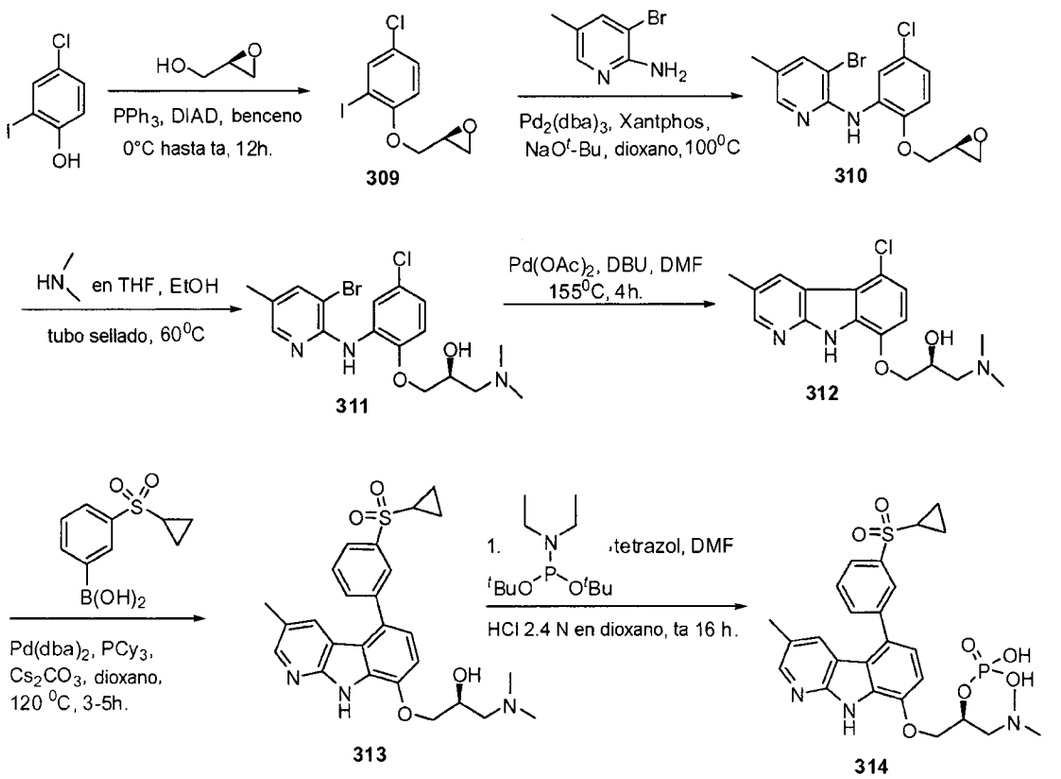
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 272. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.28 (m, 5 H) 2.91 (s, 3 H) 3.41 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 3.48 (br. m., 2 H) 3.56 (br. m., 2 H) 4.27 (ddd, J=7.20, 5.18, 5.05 Hz, 2 H) 4.32 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 7.10 - 7.13 (m, 1 H) 7.15 - 7.19 (m, 1 H) 7.59 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.86 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.01 (t, J=1.52 Hz, 1 H) 8.08 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 12.18 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_7PS$, 562.2; encontrado 562.2.

Compuesto 308: fosfato diácido de 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(metil)amino)etilo



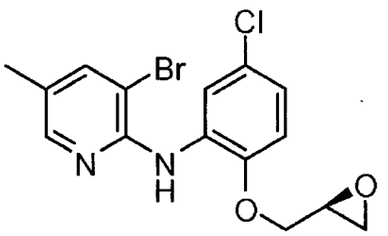
El compuesto 307 (181 mg, 0.285 mmol) se disolvió en MeOH (3.5 mL) y se trató con óxido de ciclohexeno (0.57 mL, 5.7 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. durante cuyo tiempo un sólido blanco se precipitó. La mezcla de reacción se diluyó con éter (5 mL) y el sólido se recubrió por filtración, se lavó con éter y se secó in vacuo para dar el compuesto del título como sólido blanco (150 mg, 94%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H) 2.20 - 2.29 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 3.25 (br. m., 2 H) 3.34 - 3.44 (m, 4 H) 4.03 (dd, J=13.26, 6.95 Hz, 2 H) 4.31 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 7.55 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.85 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98 (ddd, J=7.14, 5.62, 1.64 Hz, 2 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 8.28 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 12.35 (br. s., 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{33}N_3O_7PS$, 562.2; encontrado 562.2.

Compuesto 309: (S)-2-((4-cloro-2-yodofenoxi)metil)oxirano



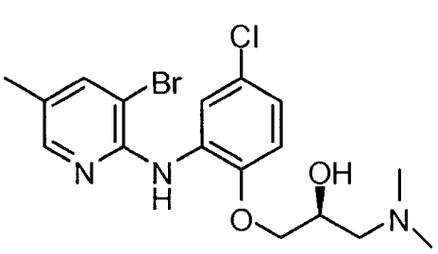
El compuesto del título 309 se sintetizó por medio de reacción Mitsunobu usando (R)-(+)-glicidol y 4-cloro-2-yodofenol, siguiendo el método como se describe previamente para el compuesto 198. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.88 (dd, J=2.8, 5.2 Hz, 1 H) 2.91 (dd, J=4.8, 5.2 Hz, 1 H) 3.38 - 3.41 (m, 1 H) 4.02 (dd, J=11.24, 5.18 Hz, 1 H) 4.30 (dd, J=11.12, 2.78 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=2.53 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_9H_9ClIO_2$, 310.9; encontrado 310.9.

Compuesto 310: (S)-3-bromo-N-(5-cloro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)fenil)-5-metilpiridin-2-amina



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 265. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 2.85 (dd, J=4.93, 2.65 Hz, 1 H) 2.95 (t, J=4.55 Hz, 1 H) 3.43 (ddd, J=3.85, 3.03, 2.72 Hz, 1 H) 4.06 (dd, J=10.86, 5.56 Hz, 1 H) 4.35 (dd, J=10.99, 2.91 Hz, 1 H) 6.79 - 6.83 (m, 1 H) 6.87 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.07 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.73 (d, J=2.53 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{15}H_{15}BrClN_2O_2$, 368.99; encontrado 369.2.

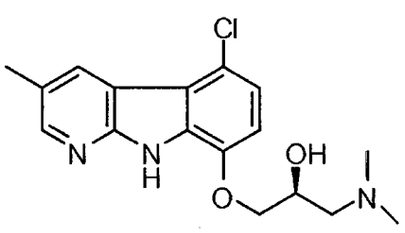
Compuesto 311: (S)-1-(2-(3-bromo-5-metilpiridin-2-ilamino)-4-clorofenoxi)-3-(dimetilamino)propan-2-ol



A una suspensión del compuesto 310 (708 mg, 1.92 mmol) en EtOH (8 mL) se agregó dimetil amina (2.87 mL,

5.75 mmol, solución 2 M en THF) y la mezcla resultante se calentó en un tubo sellado a 60°C durante 4 h. Después de completarse la reacción, los solventes se removieron in vacuo y la masa cruda se purificó por cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto 311 (583 mg, 91%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.18 (s, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 2.38 (dd, J=12.1, 6.57 Hz, 1 H) 2.47 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 3.94 - 4.03 (m, 2 H) 4.08 (dd, J=3.54, 9.6 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 6.95 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.13 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=2.78 Hz, 1 H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{22}BrClN_3O_2$, 414.1; encontrado 414.2.

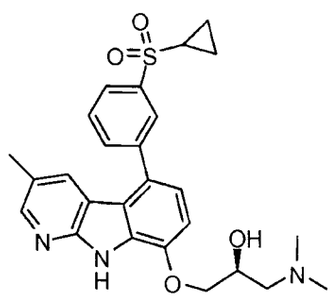
Compuesto 312: (S)-1-(5-cloro-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3-(dimetilamino)propan-2-ol



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 266. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.22 (s, 6 H) 2.39 (dd, J=12.25, 5.94 Hz, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.55 (dd, J=12.4, 6.4 Hz, 1 H) 3.96 - 4.08 (m, 2 H) 4.15 - 4.22 (m, 1

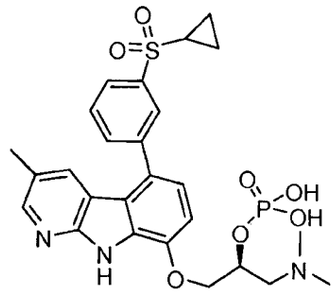
H) 4.88 (br. s., 1 H) 7.03 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 12.12 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{17}H_{21}ClN_3O_2$, 334.1; encontrado 334.4.

Compuesto 313: (S)-1-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3-(dimetilamino)propan-2-ol



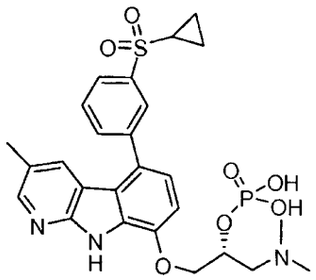
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 270. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.1 (m, 2 H) 1.13 - 1.18 (m, 2 H) 2.24 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.45 (m, 1 H) 2.56 (m, 1 H) 3.02 (dd, J=12.88, 3.03 Hz, 1 H) 4.02 - 4.12 (m, 2 H) 4.25 (br. d, J=6.06 Hz, 1 H) 4.93 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 7.06 - 7.10 (m, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.84 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 2 H) 8.09 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 12.02 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{30}N_3O_4S$, 480.2; encontrado 480.1.

Compuesto 314: fosfato diácido de (S)-1-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3-(dimetilamino)propan-2-ilo



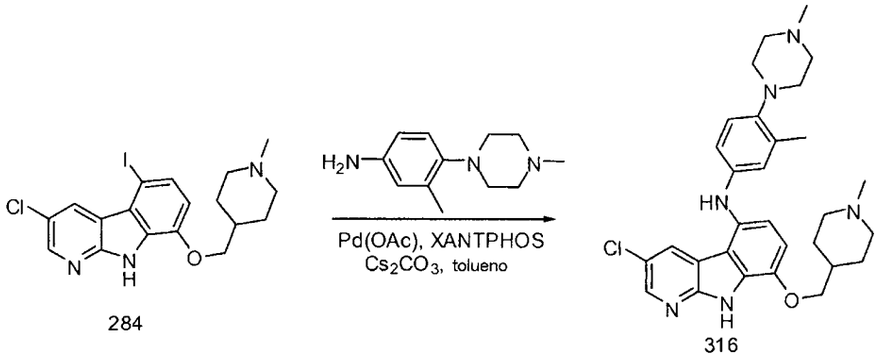
El compuesto del título se obtuvo como una sal de diclorohidrato siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 272. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm δ ppm 1.06 - 1.19 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H) 2.97 (s, 6 H) 3.00 (dd, J=8.84, 3.79 Hz, 1 H) 3.63 (d, J=13.64 Hz, 2 H) 3.97 (dd, J=13.64, 9.60 Hz, 1 H) 4.39 (dd, J=10.4, 3.2 Hz, 1 H) 4.53 (dd, J=10.4, 4.8 Hz, 1 H) 4.96 (br. m, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.31 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 12.01 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_7PS$, 560.2; encontrado 560.2.

Compuesto 315: fosfato diácido de (R)-1-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3-(dimetilamino)propan-2-ilo



El compuesto del título se obtuvo como una sal de diclorohidrato siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 272. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.19 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H) 2.97 (s, 6 H) 3.00 (dd, J=8.84, 3.79 Hz, 1 H) 3.63 (d, J=13.64 Hz, 2 H) 3.97 (dd, J=13.64, 9.60 Hz, 1 H) 4.39 (dd, J=10.4, 3.2 Hz, 1 H) 4.53 (dd, J=10.4, 4.8 Hz, 1 H) 4.96 (br. m, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.85 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.31 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 12.01 (s, 1 H). [M+H] calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_7PS$, 560.2; encontrado 560.2.

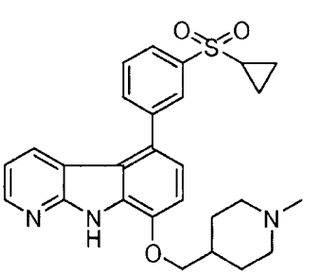
Compuesto 316: 3-cloro-N-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-amina



284 316

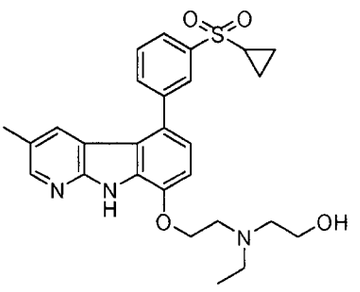
A un vial con tapa de rosca de 15 mL se agregó 3-cloro-5-yodo-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol (77 mg, 0.168 mmol), 33-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (42 mg, 0.203 mmol), ACETATO DE PALADIO (II) (2.0 mg, 0.008 mmol), XANTPHOS (5.0 mg, 0.008 mmol) y CARBONATO DE CESIO (110 mg, 0.338 mmol) en tolueno (2 mL). La reacción se agitó a 115°C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC-EM preparativa para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 (d, J=6.32 Hz, 1 H), 1.19 (d, J=6.06 Hz, 1 H), 1.50 (br. s., 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.23 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 2.72 - 2.92 (m, 6 H), 2.92 - 3.03 (m, 2 H), 3.03 - 3.12 (m, 2 H), 3.12 - 3.28 (m, 3 H), 3.41 - 3.60 (m, 4 H), 4.02 (d, 2 H), 6.60 - 6.75 (m, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 8.04 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 12.11 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 533.4 (M+H)+.

Compuesto 317: 5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se aisló como un subproducto en la preparación del Compuesto 286. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.19 (m, 4 H), 1.40 (dd, J=11.87, 3.03 Hz, 2 H), 1.86 - 1.99 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.83 (d, J=11.87 Hz, 2 H), 3.01 (dd, J=12.63, 2.78 Hz, 1 H), 4.08 (d, J=6.57 Hz, 2 H), 7.04 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 7.71 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 1 H), 7.84 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=13.26, 7.71 Hz, 2 H), 8.02 - 8.07 (m, 1 H), 8.42 (dd, J=4.67, 1.39 Hz, 1 H), 12.20 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 510.3 $(M+H)^+$.

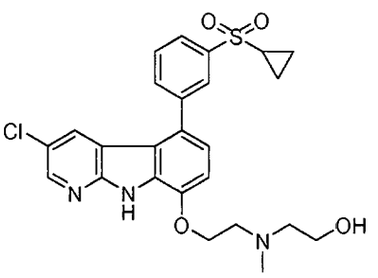
Compuesto 318: 2-((2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)(etil)amino)etanol



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 270. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 - 1.20 (m, 4 H), 1.29 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 3.31 - 3.50 (m, 4 H), 3.62 - 3.76 (m, 2 H), 3.80 (t, J=5.05 Hz, 2 H), 4.54 (d, J=4.04 Hz, 2 H), 7.08 - 7.17 (m, 1 H), 7.22 (t, J=4.04 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.82 - 8.05 (m, 2 H), 8.10 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=2.02 Hz, 1

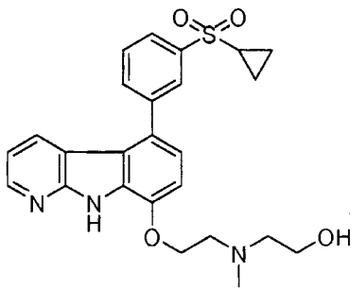
H), 8.39 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 9.15 (br. s., 1 H), 12.09 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 494.4 $(M+H)^+$.

Compuesto 319: 2-((2-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)(metil)amino)etanol



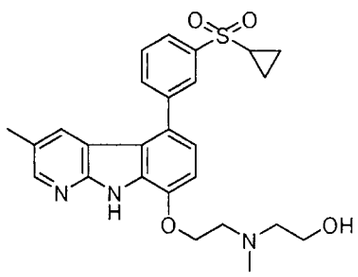
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 293. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 (m, 2 H), 1.17 (d, J=2.59 Hz, 2 H), 2.89 - 2.95 (m, 1 H), 2.99 - 3.05 (m, 4 H), 3.04 (s, 3 H), 3.74 - 3.80 (m, 2 H), 3.80 - 3.86 (m, 2 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.69 (d, J=0.19 Hz, 1 H), 7.82 - 7.92 (m, 1 H), 7.96 - 8.01 (m, 1 H), 8.04 (d, J=1.45 Hz, 1 H), 8.07 (dt, J=1.23, 0.58 Hz, 1 H), 8.50 (dd, J=2.40, 0.13 Hz, 1 H), 12.35 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 320: 2-((2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)(metil)amino)etanol



El compuesto del título se aisló como un subproducto en la preparación del Compuesto 319. ESI-EM: m/z 466.3 $(M+H)^+$.

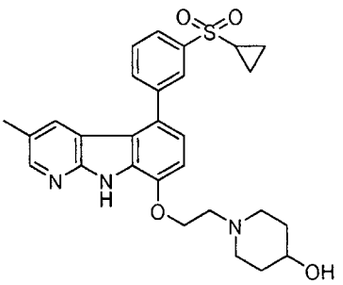
Compuesto 321: 2-((2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)(metil)amino)etanol



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 270. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 - 1.12 (m, 1 H), 1.12 - 1.19 (m, 1 H), 1.44 - 1.58 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.22 - 3.28 (m, 2 H), 3.29 - 3.37 (m, 2 H), 3.75 - 3.81 (m, 2 H), 3.80 - 3.86 (m, 2 H), 4.53 - 4.67 (m, 1 H), 7.14 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.76 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.86 (t,

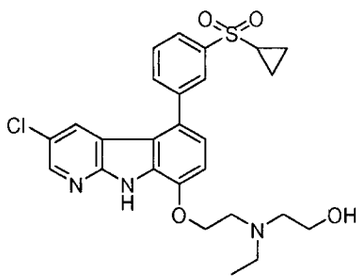
J=7.71 Hz, 1 H), 8.00 - 8.07 (m, 1 H), 8.08 (t, J=1.77 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 11.98 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 480.3 $(M+H)^+$.

Compuesto 322: 1-(2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-4-ol



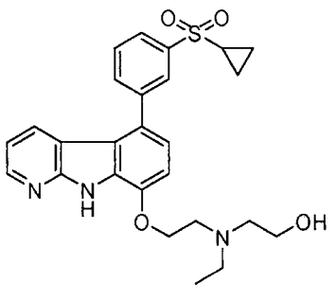
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 270. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (dd, J=7.83, 2.27 Hz, 2 H), 1.15 (ddd, J=4.99, 2.78, 2.59 Hz, 2 H), 1.57 - 1.72 (m, 1 H), 1.78 - 1.87 (m, 1 H), 1.99 - 2.09 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 3.02 (dd, J=12.63, 3.03 Hz, 1 H), 3.12 - 3.25 (m, 1 H), 3.38 (d, J=12.88 Hz, 1 H), 3.48 - 3.56 (m, 1 H), 3.69 (dd, J=14.65, 4.29 Hz, 3 H), 4.58 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.86 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.30 - 8.35 (m, 1 H), 11.99 (d, J=9.09 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 506.4 $(M+H)^+$.

Compuesto 323: 2-((2-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)(etil)amino)etanol



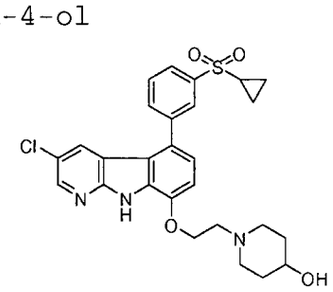
El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 293. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (ddd, J=15.92, 7.96, 2.15 Hz, 2 H), 1.17 (d, J=5.05 Hz, 2 H), 1.31 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 3.00 (ddd, J=12.69, 9.66, 4.93 Hz, 1 H), 3.31 (br. s., 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 1 H), 3.61 - 3.79 (m, 2 H), 3.82 (t, J=5.05 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=4.80 Hz, 2 H), 4.62 (d, J=4.29 Hz, 2 H), 6.99 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 1 H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.65 - 7.78 (m, 2 H), 7.68 - 7.70 (m, 1 H), 7.98 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 12.38 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 506.5 $(M+H)^+$.

Compuesto 324: 2-((2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)(etil)amino)etanol



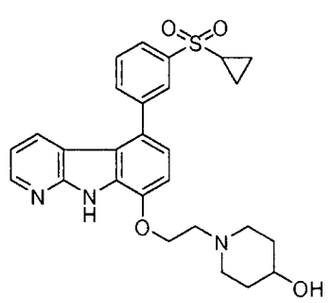
El compuesto del título se aisló como un subproducto en la preparación del Compuesto 323. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.13 (m, 1 H), 1.13 - 1.20 (m, 2 H), 1.33 (t, 3 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 1 H), 2.90 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 3.06 (m, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 1 H), 3.31 - 3.41 (m, 1 H), 3.42 - 3.59 (m, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 4.46 - 4.52 (m, 1 H), 4.56 - 4.67 (m, 2 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 7.18 (d, J= 0.13 Hz, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.87 (d, J=0.44 Hz, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 8.05 (dd, J=2.49, 0.35 Hz, 2 H), 8.43 - 8.49 (m, 1 H), 12.17 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 480.4 $(M+H)^+$.

Compuesto 325: 1-(2-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-4-ol



El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 293. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 - 1.22 (m, 4 H), 1.84 (m, 4 H), 2.93 - 3.09 (m, 1 H), 3.11 - 3.32 (m, 1 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.44 - 3.58 (m, 1 H), 3.58 - 3.76 (m, 2 H), 4.60 (d, J=4.55 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.63 - 7.76 (m, 2 H), 7.88 (t, J=7.96 Hz, 2 H), 7.97 (d, J=7.83 Hz, 2 H), 8.05 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.49 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 12.36 (d, J=10.86 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 526.4 $(M+H)^+$.

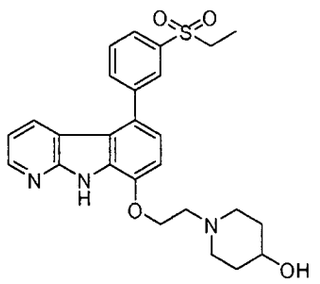
Compuesto 326: 1-(2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-4-ol



El compuesto del título se aisló como un subproducto en la preparación del Compuesto 325. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.20 (m, 4 H), 1.57 - 1.74 (m, 2 H), 1.79 - 2.01 (m, 2 H), 2.96 - 3.05 (m, 1 H), 3.25 (t, J=6.95 Hz, 1 H), 3.33 (t, J=6.69 Hz, 1 H), 3.55 (d, J=9.35 Hz, 1 H), 3.47 (t, J=5.68 Hz, 1 H), 3.72 (br. s., 2 H), 4.60 (d, J=3.79 Hz, 2 H), 7.03 - 7.19 (m, 2 H), 7.20 - 7.33 (m, 1

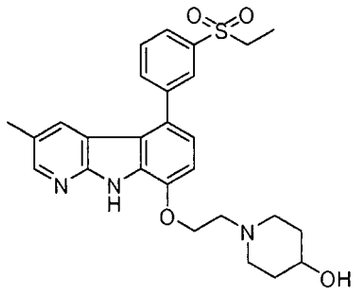
H), 7.75 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.86 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H), 8.46 (d, J=4.80 Hz, 1 H), 12.13 (d, J=9.35 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 494.4 $(M+H)^+$.

Compuesto 327: 1-(2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-4-ol



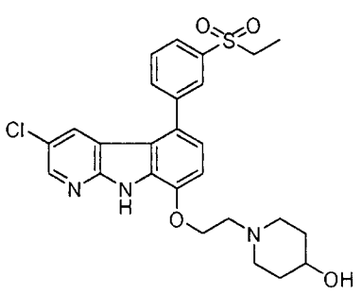
El compuesto del título se aisló como un subproducto en la preparación del Compuesto 329. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.58 - 1.73 (m, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 3.08 - 3.29 (m, 1 H), 3.41 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.46 - 3.61 (m, 1 H), 3.61 - 3.76 (m, 3 H), 4.59 (d, J=4.55 Hz, 2 H), 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=15.16, 7.83 Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 11.96 (d, J=8.34 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 494.4 $(M+H)^+$.

Compuesto 328: 1-(2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-4-ol



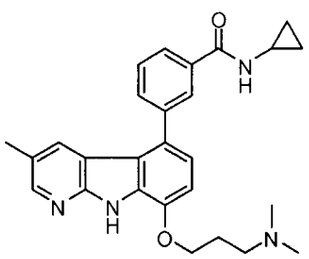
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 270. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.65 (t, J=9.73 Hz, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 2 H), 3.04 - 3.32 (m, 1 H), 3.33 - 3.40 (m, 2 H), 3.40 (q, J=7.83 Hz, 2 H), 3.46 - 3.56 (m, 1 H), 3.61 - 3.76 (m, 2 H), 4.37 - 4.45 (m, 1 H), 4.60 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 7.02 - 7.20 (m, 2 H), 7.66 - 7.79 (m, 2 H), 7.86 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.92 - 8.11 (m, 3 H), 8.45 (d, J=4.55 Hz, 1 H), 12.10 (d, J=9.09 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 480.4 $(M+H)^+$.

Compuesto 329: 1-(2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)etil)piperidin-4-ol



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento como se describe en la síntesis del compuesto 293. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (t, J=7.45 Hz, 3 H), 1.52 - 1.73 (m, 1 H), 1.88 - 2.01 (m, 1 H), 3.13 - 3.29 (m, 1 H), 3.31 - 3.45 (m, 3 H), 3.51 - 3.57 (m, 3 H), 3.60 - 3.78 (m, 2 H), 4.42 - 4.49 (m, 1 H), 4.61 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 7.12 - 7.34 (m, 2 H), 7.58 - 7.80 (m, 2 H), 7.80 - 7.93 (m, 2 H), 7.93 - 8.11 (m, 2 H), 8.48 (t, J=I.77 Hz, 1 H), 12.33 (d, J =10.61 Hz, 1 H). ESI-EM: m/z 514.3 $(M+H)^+$.

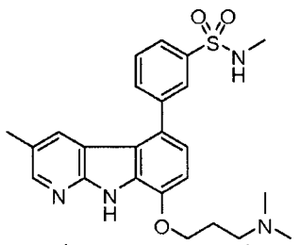
Compuesto 330: N-ciclopropil-3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 191 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.54 - 0.58 (m, 2 H) 0.66 - 0.73 (m, 2 H) 2.21 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.85 (m, 1 H) 2.88 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.47 - 3.52 (m, 2 H) 4.29 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.62 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.55 (d, J=4.04

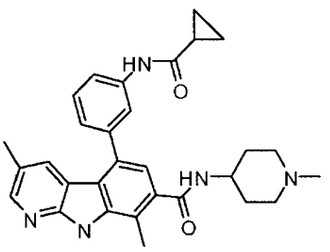
Hz, 1 H) 9.60 (br. s., 1 H) 11.93 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{27}H_{31}N_4O_2$, 443.2; encontrado, 443.3.

Compuesto 331: 3-(8-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)-N-metilbencensulfonamida



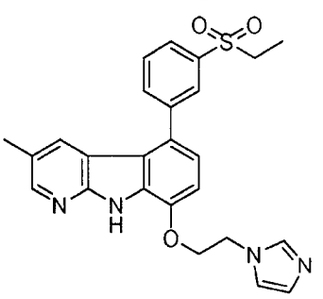
El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 191 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 177. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.21 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.47 - 3.52 (m, 2 H) 4.29 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 7.05 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.62 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.55 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 9.60 (br. s., 1 H) 11.93 (s, 1 H); [M+H] calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_3S$, 453.2; encontrado, 453.4.

Compuesto 332: 5-(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida



El compuesto del título se sintetizó del 5-cloro-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida y ácido 3-(ciclopropilcarbamoil)fenilborónico usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la preparación del Compuesto 88. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 (d, J=5.81 Hz, 4 H) 1.53 (qd, J=11.62, 3.03 Hz, 2 H) 1.82 (br. s., 1 H) 1.79 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 1.95 (t, J=10.86 Hz, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 2.74 (br. d, J=10.86 Hz, 2 H) 3.75 (dt, J=7.33, 3.66 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.27 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.69 (br. s., 2 H) 7.91 (s, 1 H) 8.24 - 8.31 (m, 2 H) 10.37 (s, 1 H) 11.92 (br. s., 1 H) [M+H] calculado para $C_{30}H_{34}N_5O_2$, 496.3.; encontrado, 496.4.

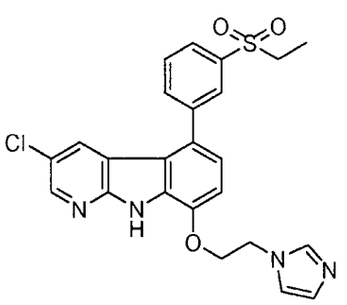
Compuesto 333: 8-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 158 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.40 (q,

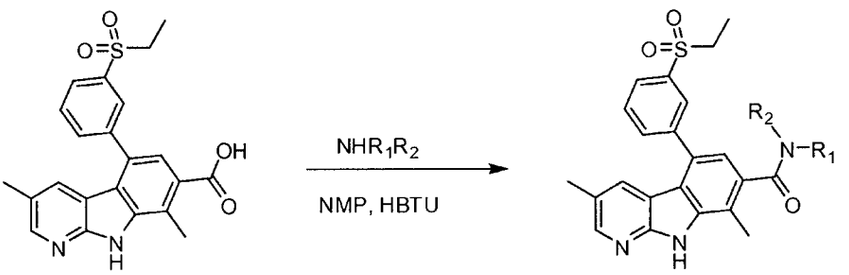
J=7.24 Hz, 2 H), 4.53 - 4.63 (m, 2 H), 4.68 - 4.79 (m, 2 H), 7.06 - 7.16 (m, 1 H), 7.25 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 7.82 - 7.91 (m, 1 H), 7.92 - 8.08 (m, 1 H), 8.17 (dd, J=13.39, 2.02 Hz, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 12.03 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 461.2 $(M+H)^+$.

Compuesto 334: 8-(2-(1H-imidazol- 1-il)etoxi)-3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)- 9H-pirido[2,3-b]indol



El compuesto del título se sintetizó del Compuesto 219 usando un procedimiento análogo a aquel resumido en la preparación del Compuesto 206. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (d, J=7.49 Hz, 3 H), 3.37 (q, J=7.49 Hz, 2 H), 4.49 (t, J=4.93 Hz, 2 H), 4.67 (t, J=4.80 Hz, 2 H), 7.00 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J=10.48, 1.89 Hz, 1 H), 7.59 - 7.72 (m, 1 H), 7.66 (dd, J=8.97, 2.65 Hz, 1 H), 7.74 (quin, J=3.92 Hz, 1 H), 7.80 - 7.90 (m, 1 H), 8.02 (t, J=1.77 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.41 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H). ESI-EM: m/z 481.2 $(M+H)^+$.

Compuestos 335-353



Compuesto	Nombre	Estructura
	5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(4-(hidroximetil)ciclohexil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(4-(2-hidroxietil)ciclohexil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(4-hidroximetil)piperidin-1-il)metanona	

Compuesto	Nombre	Estructura
	(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)metanona	
	(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona	
	(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona	
	(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-il)(2-(hidroximetil)morfolino)metanona	
	5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(3-hidroxipropil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	

Compuesto	Nombre	Estructura
	(R)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(3-hidroxibutil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	(S)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(3-hidroxibutil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	(S)-N-(3-(dimetilamino)-2-hidroxipropil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	(S)-N-(2-(dimetilamino)-3-hidroxipropil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	

Compuesto	Nombre	Estructura
	N-(3-(etil(2-hidroxietil)amino)propil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(3-((2-hidroxietil)(metil)amino)propil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	N-(2-(etil(2-hidroxietil)amino)etil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	
	5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	

Los compuestos 335-353 pueden prepararse como sigue. El ácido 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico crudo (Compuesto 87; por ejemplo, 124.3 g, 0.244 mol) se calienta con NMP para dar una mezcla espesa delgada (por ejemplo, 1.0 L de NMP calentado hasta 70°C durante 39 min). El calor se remueve y la mezcla se enfría (por ejemplo, hasta 16°C con la ayuda de un baño de agua

frio). La amina apropiada (2.0 equiv) se agrega, seguido por HBTU (92.6 g, 1.0 equiv) en porciones durante alrededor de 26 min. Durante las siguientes 2.5 h, HBTU adicional (por ejemplo, 4.7 y 4.65 g) puede agregarse y la mezcla se agita (por ejemplo, durante la noche) hasta que la reacción procede a completarse (por ejemplo, >99% de conversión como se indica por análisis HPLC). La mezcla luego se filtra (por ejemplo, a través de una almohadilla impregnada de Celite, que se enjuaga dos veces con NMP (27 y 39 g)). Al filtrado se agrega una solución de KOH (27.7 g, 1.7 equiv a 85% con base en 5-(ácido 3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxílico) teórico en agua (250 mL) para dar una solución con pH 11.7. Después de que los sólidos se forman (por ejemplo, alrededor de 15 min), agua (500 mL) se agrega (por ejemplo, durante 30 min a 28-29°C). Después de alrededor de 3 h a temperatura ambiente, los sólidos se removieron por filtración, y la torta húmeda se enjuaga con agua (por ejemplo, 1150 mL en diversas porciones), y se seca en un horno al vacío (45-55°C) para dar el producto deseado. El análisis HPLC puede usarse para indicar pureza (AUC a 215 nm).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden prepararse como sales farmacéuticamente aceptables. Además, a las sales descritas arriba, las sales de los compuestos de las presentes invenciones pueden formarse usando, por ejemplo, los siguientes ácidos: ácido benzoico,

ácido fumárico, HBr, HCl, ácido hipúrico, ácido láctico, ácido maléico, ácido málico, MSA, ácido fosfórico, p-TSA, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, y similares. Las sales de los ácidos anteriores pueden prepararse al agregar 0.5 hasta 2.0 equivalentes del ácido apropiado en cualquiera de una variedad de solventes (tales como MeCN, EtOH, MeOH, DMA, THF, AcOH, y similares, o mezclas de los mismos) a una temperatura de entre alrededor de 10°C y 75°C.

Por ejemplo, la 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 113) se preparó como sigue. A una solución de 5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-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 15-30 min a 25°C. El solvente se removió hasta casi secado, y el sólido blanco resultante se filtró y se secó para proporcionar 2.23 g del compuesto del título. Las sales de mono HCl de los siguientes compuestos también se prepararon usando un procedimiento análogo:

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol (Compuesto 177 y 183);

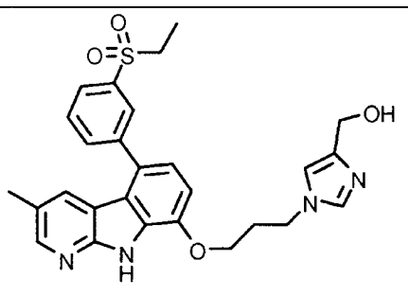
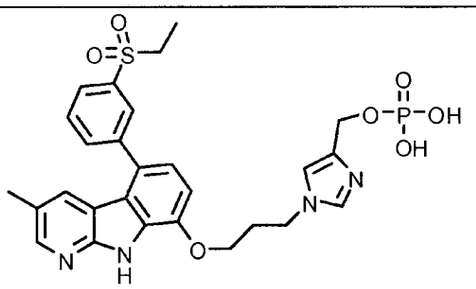
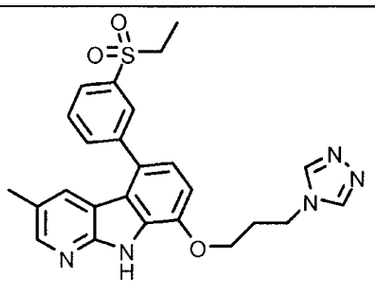
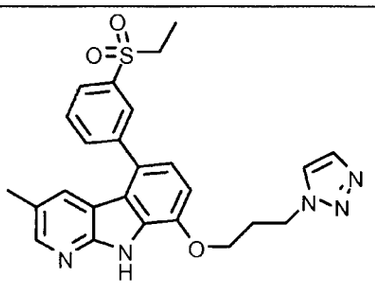
3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol (Compuesto 200);

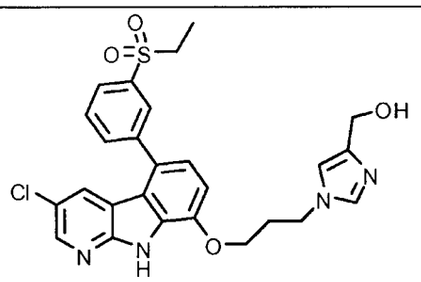
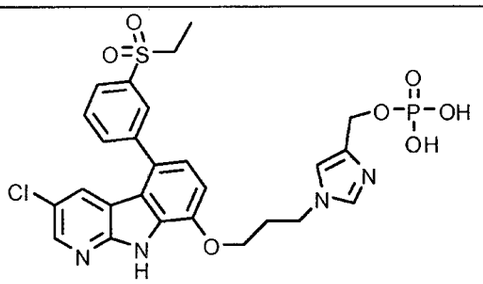
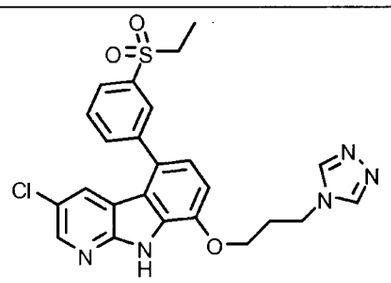
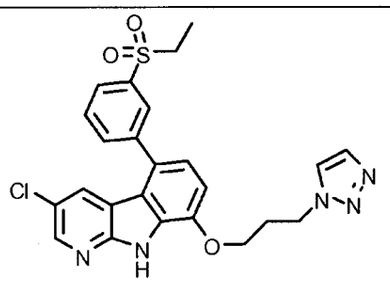
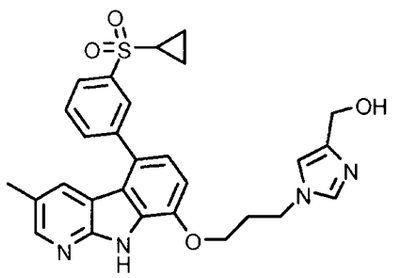
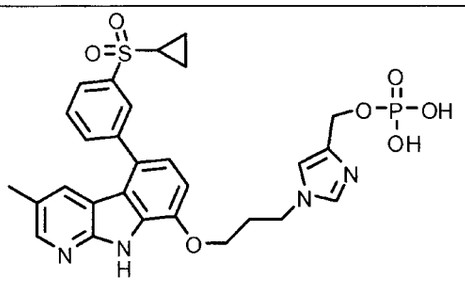
3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (Compuesto 206);

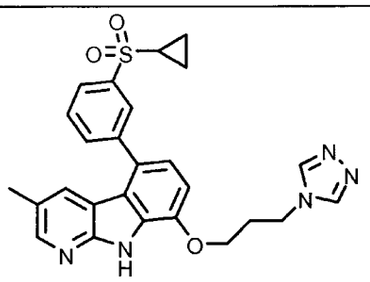
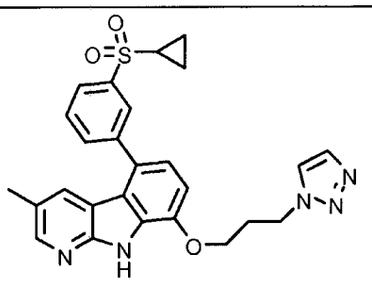
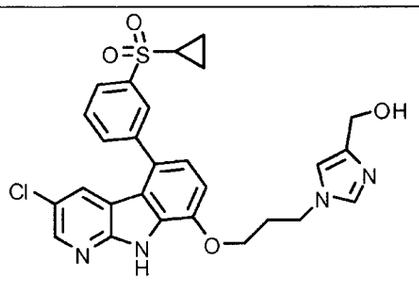
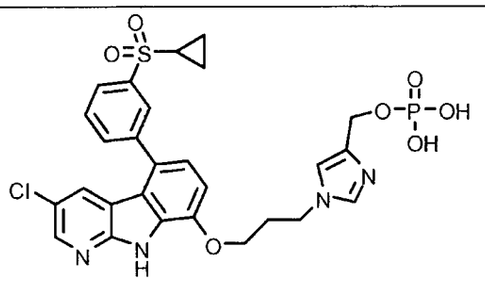
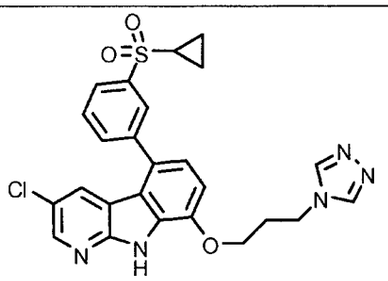
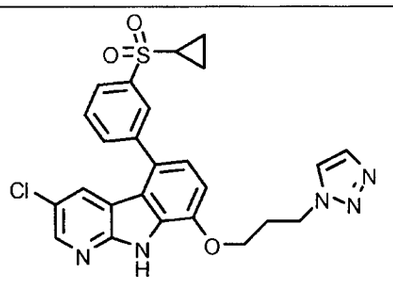
3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (Compuesto 220); y

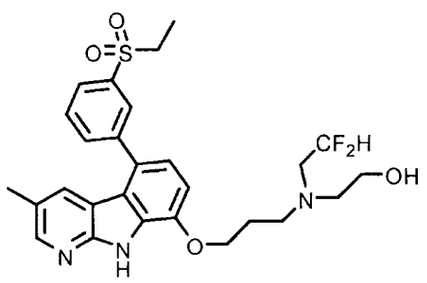
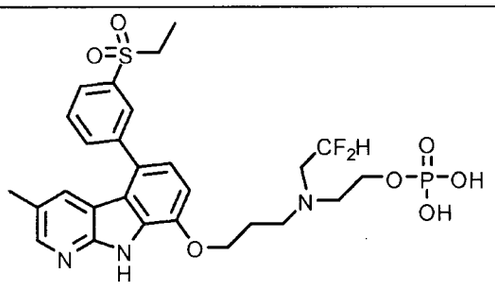
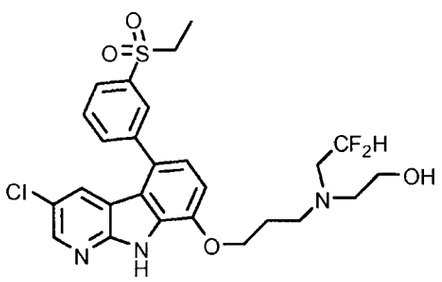
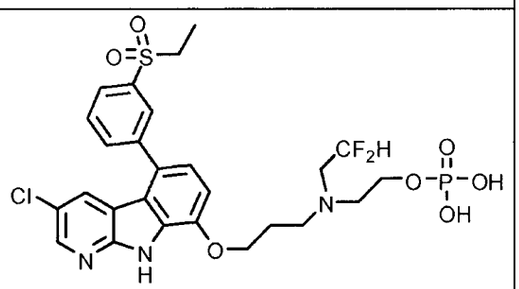
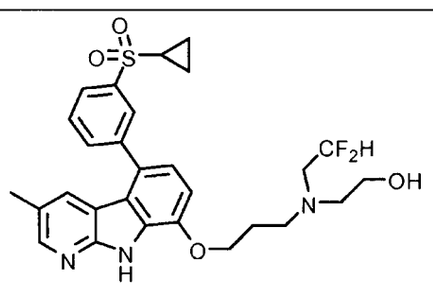
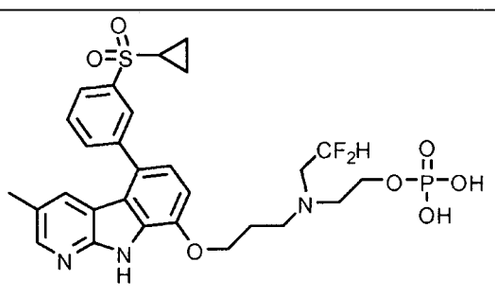
N-ciclopropil-3-(3-metil-8-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-9H-pirido[2,3-b]indol-5-il)benzamida (Compuesto 178).

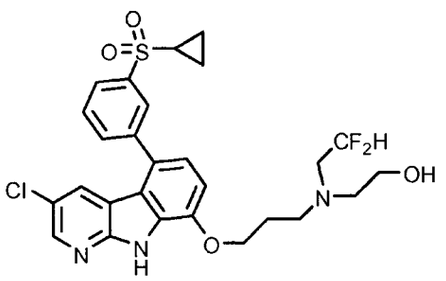
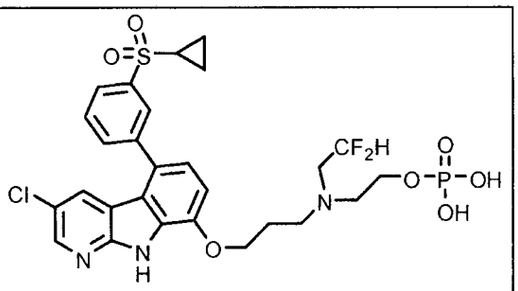
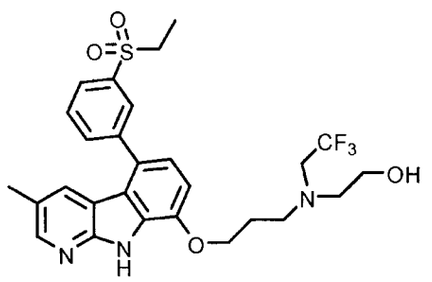
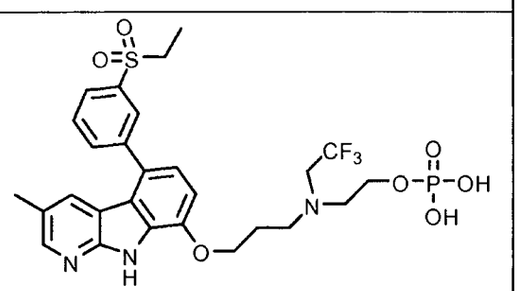
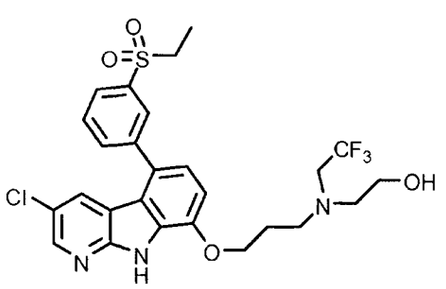
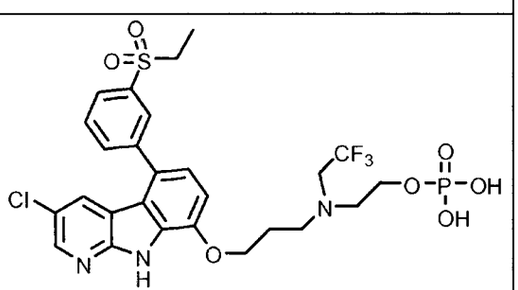
Además de los anteriores, los esquemas de reacción anteriores y variaciones de los mismos pueden usarse para preparar lo siguiente:

 (1-(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3.metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metanol	 Fosfato diácido de (1-(3-(5-(3-etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-Imidazol-4-il)metilo
 8-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-Pirido[2,3-b]indol	 8-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-Pirido[2,3-b]indol

 (1-(3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-Imidazol-4-il)metanol	 Fosfato diácido de (1-(3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-Imidazol-4-il)metilo
 8-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol	 8-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol
 (1-(3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metanol	 Fosfato diácido de (1-(3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metilo

 8-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol	 8-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol
 (1-(3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metanol	 Fosfato diácido de (1-(3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)-1H-imidazol-4-il)metanol
 8-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b] indol	 8-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-3-cloro-5-(3-ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b] indol

 2-((2,2-difluoroetil)(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)etanol	 Fosfato diácido de 2-((2,2-difluoroetil)(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)etilo
 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etanol	 Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etilo
 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etanol	 Fosfato diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etilo

 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etanol	 Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2-difluoroetil)amino)etilo
 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etanol	 Fosfato diácido de 2-((3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etilo
 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etanol	 Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etilo

2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil(2,2,2-trifluoroetil)amino)etilo
2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]ildol-8-iloxi)propil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etilo
2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)-2,2-difluoroetanol	Fosfato diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)amino)-2,2-difluoroetilo

2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)-2,2-difluoroetanol	Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)-2,2-difluoroetilo
2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil(etil)amino)-2,2-difluoroetanol	Fosfato diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil(etil)amino)-2,2-difluoroetilo
2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)-2,2-difluoroetanol	Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)propil)(etil)amino)-2,2-difluoroetilo

2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)amino)etilo
2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etilo
2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etilo

2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-1,1-difluoropropil)(etil)amino)etilo
2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)amino)etilo
2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etilo

2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-((3-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etilo
2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etanol	Fosfato diácido de 2-((3-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-9H-pirido[2,3-b]indol-8-iloxi)-3,3-difluoropropil)(etil)amino)etilo
5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3-fluoro-8-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida

3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-8-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida
5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-fluoro-8-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)- 8-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida
5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-(4-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)piperidin-1-il)etilo

3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-(4-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)piperidin-1-il)etilo
5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-(4-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)piperidin-1-il)etilo
3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-N-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-(4-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)piperidin-1-il)etilo

5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-((2-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)etil)(metil)amino)etilo
3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)etil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-((2-(3-cloro-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)etil)(metil)amino)etilo
5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-N-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)etil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-((2-(5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)etil)(metil)amino)etilo

3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-N-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)etil-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-((2-(3-cloro-5-(3-(ciclopropilsulfonil)fenil)-8-metil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)etil)(metil)amino)etilo
N-(3-(etil(2-hidroxietil)amino)propil)-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-(etil(3-(5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)propil)amino)etilo
5-(3-(etilsulfonil)fenil)-N-(3-((2-hidroxietil)(metil)amino)propil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamida	Fosfato diácido de 2-((3-5-(3-(etilsulfonil)fenil)-3,8-dimetil-9H-pirido[2,3-b]indol-7-carboxamido)propil)(metil)amino)etilo

Caracterización de la Forma Amorfa del Compuesto 88

La Forma Amorfa del Compuesto 88 se caracterizó por XRPD y Cromatografía de Iones.

1. Difracción en Polvo de Rayos X (XRPD)

Los análisis de difracción en polvo de rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés) se realizaron usando un difractómetro Shimadzu XRD-6000. Los datos en tiempo real se recolectaron usando radiación Cu-Kα partiendo a aproximadamente 3°2θ a una velocidad de barrido de 2°/min con un tamaño de etapa de 0.04°. El voltaje y amperaje del tubo se establecieron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. El patrón se exhibe desde 2.5 hasta 45 °2θ. Las muestras se prepararon para análisis al colocarlas en sujetadores de ultra-micro muestra de cero retorno.

Los espectros XRPD resultantes de la forma amorfa del Compuesto 88 muestran un halo difuso sin picos discernibles, lo que confirma que el material es amorfo.

2. Cromatografía de Iones (CI)

La cromatografía de iones (CI) se realizó usando un cromatógrafo de iones Dionex DX600 usando una columna Dionex IonPac AS17, 250x4 mm y una columna de protección Dionex IonPac AS17, 50x4 mm. La temperatura de la columna fue 35±2°C. El detector se operó en un modo de

conductividad suprimido con un supresor Dionex ASRS Ultra 4 mm y una corriente de supresor de 220 mA. La fase móvil A fue agua purificada y la fase B móvil fue hidróxido de potasio (KOH), que se suministra usando un generador de eluyente. Se usaron una velocidad de flujo de 1.5 mL/min y un volumen de inyección de 10 µL. Se usaron las siguientes condiciones de gradiente:

Tiempo (min)	Fase Móvil A	Concentración de KOH (mM)
0.0	100%	5
3.0	100%	5
10.0	100%	15
20.0	100%	60
20.1	100%	5
30.0	100%	5

El análisis IC de la forma amorfa del Compuesto 88 muestra 7.6% en peso de Cl^- presente, que es 1.0% en peso mayor que lo esperado para una sal mono-HCl.

Pruebas Biológicas

La actividad de compuestos como inhibidores de cinasa de proteína puede evaluarse 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 ATPasa de la cinasa de proteína activada. Los ensayos in vitro alternados cuantifican la capacidad del inhibidor para enlazarse a la cinasa de proteína. El enlace del inhibidor puede medirse por radioetiquetado del inhibidor antes de enlazar, aislar el complejo inhibidor/cinasa de proteína y determinar la cantidad de enlace radioetiquetado. Alternativamente, el enlace del inhibidor puede determinarse al correr un experimento de competencia donde se incuban nuevos inhibidores con la cinasa de proteína enlazada a radioligandos conocidos.

A. Determinación de Inhibición de AIK

Las propiedades inhibidoras de los compuestos con relación a Aurora B/INCENP puede determinarse por el método de detección de Polarización Fluorescente Directo (FP) usando un formato de placa de 384 pozos negra de volumen pequeño Greiner bajo las siguientes condiciones de reacción: Hepes 50 mM pH 7.3, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 10 mM, DTT 1 mM, Brij35 al 0.01%, 5FAM-GRTGRRNSI-NH2 (proporcionado por Anaspec), DMSO al 5%, ATP 10 uM y Aurora B/INCENP 0.8 nM. La detección del producto de reacción se realiza por adición de Reactivo de enlace IMAP Progresivo (Molecular Devices). El producto de reacción puede determinarse cuantitativamente por FP usando un lector de placa Analyst

HT (Molecular Devices) con una longitud de onda de excitación a 485 nm y emisión a 530 nm y usando un espejo dicroico de Fluoresceína 505.

La reacción de ensayo puede iniciarse como sigue: 2 ul de (3x) 300 nM Péptido F1/30 uM ATP se agregaron a cada pozo de la placa, seguido por la adición de 2 ul de inhibidor (3x) (diluciones en serie de 2 veces para 11 puntos de datos para cada inhibidor) que contiene DMSO al 15%. Dos microlitros de solución (3x) 2.4 nM AuroraB/INCENP pueden agregarse para iniciar la reacción (la concentración de enzima final fue 0.8 nM para Aurora B/INCENP). La mezcla de reacción puede entonces incubarse a temperatura ambiente por 45 min, y se apaga y desarrolla por adición de 20 ul de Reactivo de enlace IMAP Progresivo diluido 1 hasta 400 en 1x solución amortiguadora A de enlace IMAP Progresiva del propietario. Las lecturas de polarización fluorescentes de las mezclas de reacción resultantes pueden medirse después de una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente.

Los valores IC_{50} pueden calcularse por ajuste de curva no lineal de las concentraciones de compuesto y valores de polarización fluorescente para la ecuación IC_{50} estándar. Como un punto de referencia para este ensayo, la estaurosporina muestra un IC_{50} de <10 nM. Los valores IC_{50} para compuestos de la invención seleccionados contra AIK B se dan en la Tabla 1.

TABLA 1: IC_{50} de Compuestos Ejemplificados Contra AIK B

COMPUESTO	IC_{50} (nM)
5	≥11
15	≤5
18	6 - 10
40	≤5
41	6 - 10
51	6 - 10
52	6 - 10
54	6 - 10
55	≤5
62	≤5
72	≤5
88	6 - 10
90	6 - 10
95	≥11
100	≤5
101	≤5
105	≥11
112	≥11
113	6 - 10
114	≥11
117	≥11
120	6 - 10

COMPUESTO	IC_{50} (nM)
128	≤5
140	≤5
142	6 - 10
153	≥11
154	6 - 10
157	≤5
158	≤5
163	≥11
170	≤5
171	6 - 10
173	≥11
177	6 - 10
178	≥11
179	6 - 10
182	6 - 10
185	≤5
194	≤5
195	≥11
200	≤5
201	≤5
206	≤5
217	≤5
220	≤5
231	≤5
232	6 - 10
270	≤5
271	≤5
272	6 - 10
285	6 - 10
286	6 - 10
295	6 - 10
299	≤5
308	≤5
313	≤5
314	≤5
315	≤5

B. Determinación de Inhibición de c-KIT

Las propiedades inhibidoras de los compuestos con relación a c-Kit pueden determinarse por el método de transferencia de energía por resonancia fluorescente resuelta en tiempo (TR-FRET, por sus siglas en inglés) usando un formato de placa de 384 pozos negra de volumen pequeño (Greiner) bajo las siguientes condiciones de reacción: Hepes 50 mM pH 7.3, MgC12 10 mM, NaCl 10 mM, DTT 1 mM, Brij35 al 0.01%, Biotina-péptido EGPWLEEEEEAYGWMDF 250 nM (proporcionado por SYNPEP), DMSO al 5%, ATP 100uM. La detección del producto de reacción puede realizarse por adición de estreptavidina-APC (Prozyme) y anticuerpo Eu-Anti-fosfotirosina (Perkin Elmer). El producto de reacción puede determinarse cuantitativamente por lectura TR-FRET usando un lector de placa Analyst HT (Molecular Devices) con una longitud de onda de excitación a 330 nm y emisión a 615 nm (Europio) comparado con una excitación 330 nm (Europio) y emisión 665 nm (APC) y usando un espejo dicroico de Europio 400.

La reacción de ensayo puede iniciarse como sigue: 4 ul de (2.5x) 625 nM Biotina-Péptido / 250 uM ATP se agregó a cada pozo de la placa, seguido por la adición de 2 ul de inhibidor (5x) (diluciones en serie de 2.5 veces para 11 puntos de datos para cada inhibidor) que contiene DMSO al 25%. 4 ul de (2.5x) solución c-Kit puede agregarse para

iniciar la reacción (la concentración de enzima final fue 0.13 nM para c-Kit). La mezcla de reacción puede entonces incubarse a temperatura ambiente por 30 min, y se apaga y desarrolla por adición de 10 ul de (2x) Eu-Anticuerpo 3.2 nM y estreptavidina-APC 25 nM en Hepes 50 mM pH 7.3, EDTA 30mM, solución amortiguadora Triton X-100 al 0.1%. Las lecturas TR-FRET de las mezclas de reacción resultantes pueden medirse después de una incubación de 60 minutos a temperatura ambiente en el analizador HT.

Los valores IC_{50} pueden calcularse por ajuste de curva no lineal de las concentraciones de compuesto y valores Eu:APC de relación métrica para la ecuación IC_{50} estándar. Como un punto de referencia para este ensayo, La estaurosporina muestra un IC_{50} de <5 nM.

Se han usado las siguientes abreviaturas:

ATP Adenosina Trifosfatasa

BSA Albúmina de Suero de Bovino

EDTA ácido etilendiaminatetraacético

GSK3 cinasa 3 glicogen sintasa

MOPS ácido morfolinpropansulfónico

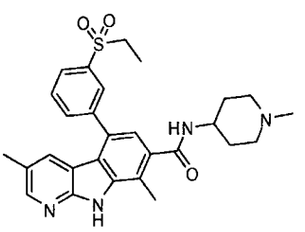
SPA Ensayo de Proximidad de Escintilación

Será evidente para aquellos expertos en la técnica que pueden hacerse varias modificaciones y variaciones en los compuestos, composiciones, kits, y métodos de la presente invención sin salirse del espíritu o alcance de la

invención. De esta manera, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención que vienen proporcionadas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende una fórmula:



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto está en la forma de una sal seleccionada del grupo que consiste de una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido trifluoroacético, una sal de ácido toluensulfónico, una sal de ácido bencensulfónico, una sal de ácido metansulfónico, una sal de ácido succínico, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido fumárico, unas sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido benzoico, una sal de cloruro de bis-hidrógeno, una sal de ácido bis-trifluoroacético, una sal de tosilato, una sal de hemi-fumarato, una sal de ácido láctico, una sal de ácido málico, una sal de ácido hipúrico y una sal de ácido bromhídrico.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto está en la forma de una sal seleccionada del grupo que consiste de una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido toluensulfónico, una sal de hemi-fumarato, y una sal de ácido hipúrico.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto está en la forma de una sal de ácido clorhídrico.

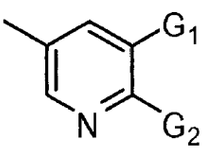
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque la sal de ácido clorhídrico se forma en acetonitrilo.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto está en la forma de una sal de hemi-fumarato.

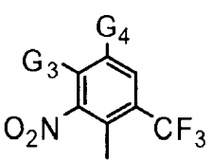
7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque la sal de hemi-fumarato se forma en metanol.

8. Un proceso caracterizado porque comprende:

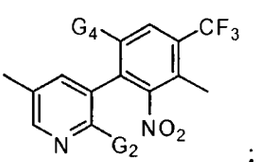
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

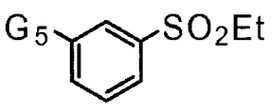


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula

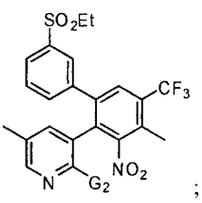


;

hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

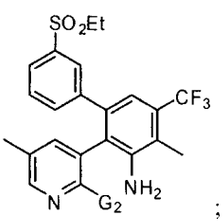


bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que comprende la fórmula



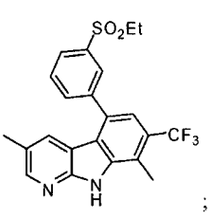
;

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



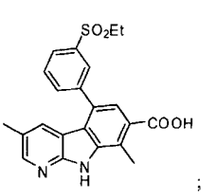
;

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



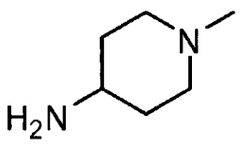
;

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

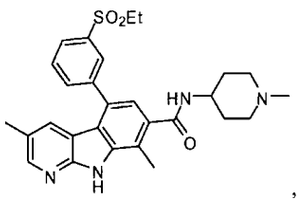


; y

hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula



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



en donde

G_1, G_2, G_3, G_4 y G_5 son cada uno independientemente un grupo de salida.

9. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque G_1 es halo.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque G_2 es halo.

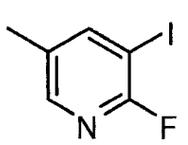
11. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque G_3 es halo.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque G_4 es halo.

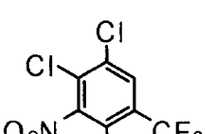
13. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque G_5 es $-B(OH)_2$.

14. Un proceso caracterizado porque comprende:

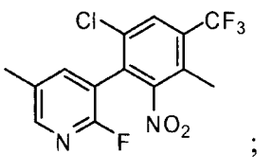
hacer reaccionar un compuesto que comprende la fórmula



con un compuesto que comprende la fórmula

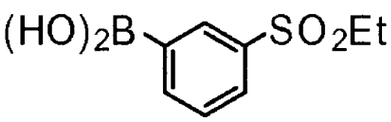


bajo condiciones que forman un primer producto de reacción que comprende la fórmula

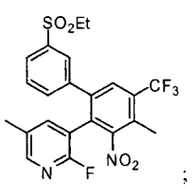


;

hacer reaccionar el primer producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula

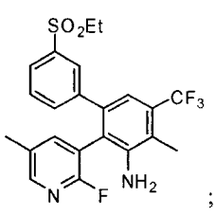


bajo condiciones que forman un segundo producto de reacción que comprende la fórmula



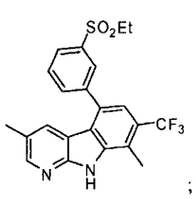
;

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



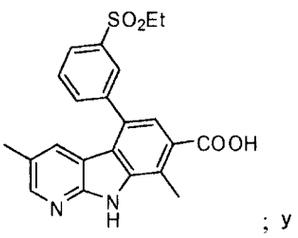
;

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



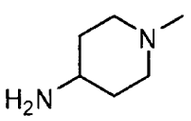
;

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

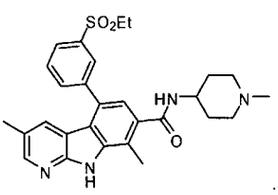


; y

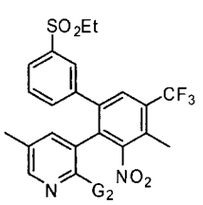
hacer reaccionar el quinto producto de reacción con un compuesto que comprende la fórmula



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



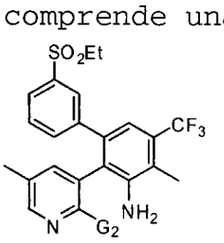
15. Un compuesto que comprende una fórmula



caracterizado porque

G_2 es un grupo de salida.

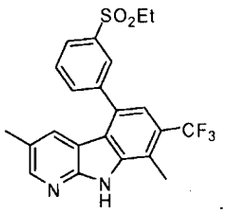
16. Un compuesto que comprende una fórmula



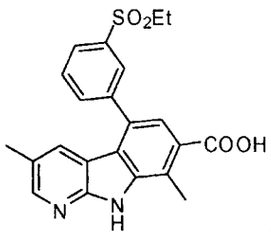
caracterizado porque

G_2 es un grupo de salida.

17. Un compuesto caracterizado porque comprende una fórmula



18. Un compuesto caracterizado porque comprende una fórmula



19. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende, como un ingrediente activo, un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la composición es una formulación sólida adaptada para administración oral.

21. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la composición es un comprimido.

22. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la composición es una formulación líquida adaptada para administración oral.

23. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la composición es una formulación liquida adaptada para administración parenteral.

24. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la composición se adapta para administración por una vía seleccionada del grupo que consiste de vía oral, parenteral, intraperitoneal,

intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por medio de inhalación, vaginal, intraocular, por medio de liberación local, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, e intratecal.

25. Un kit caracterizado porque comprende:

un compuesto de conformidad con la reivindicación 1; e

instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste de indicadores de un estado de enfermedad por el cual el compuesto se administra, información para almacenamiento del compuesto, información e instrucciones de dosificación de cómo administrar el compuesto.

26. Un artículo de fabricación caracterizado porque comprende:

un compuesto de conformidad con la reivindicación 1; y

materiales de empaque.

27. Un método terapéutico caracterizado porque comprende:

administrar un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 a un sujeto.

28. Un método para inhibir una cinasa caracterizado porque comprende:

poner en contacto una cinasa con un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

29. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque la cinasa es una cinasa Aurora.

30. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque la cinasa Aurora es una cinasa Aurora-B.

31. Un método para inhibir una cinasa caracterizado porque comprende:

provocar que un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 se presente en un sujeto con objeto de inhibir una cinasa in vivo.

32. Un método para inhibir una cinasa caracterizado porque comprende:

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 la reivindicación 1.

33. Un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad para el cual una cinasa posee actividad que conribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad, el método caracterizado porque comprende:

provocar que un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 se presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

34. Un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad para el cual una cinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la 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 la reivindicación 1, en donde el segundo compuesto se presenta en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

35. Un método para prevenir o tratar un estado de la enfermedad por el cual una cinasa posee actividad que

contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad, el método caracterizado porque comprende:

administrar un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se presenta en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

36. Un método para tratar cáncer caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 a una especie mamífera que necesita del mismo.

37. El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer de tiroides y cáncer de piel.

38. Un método para tratar inflamación, enfermedad inflamatoria del intestino, soriasis, o rechazo al transplante, caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

39. Un método para prevenir o tratar esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, mal de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad

de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejías, traumatismo craneoencefálico y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, enfermedad bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida de cabello y medicación contraceptiva, que comprende administrar a una especie de mamíferos que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

40. Un método para prevenir o tratar el deterioro cognitivo leve, pérdida de memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo sin demencia, deterioro cognitivo leve, leve disminución neurocognitiva, demencia senil, deterioro de la memoria y cognitivo y alopecia androgenética, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1

41. Un método para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la demencia, enfermedad de Alzheimer y condiciones asociadas con cinasas, caracterizado porque comprende administrar a un mamífero, incluyendo humano que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

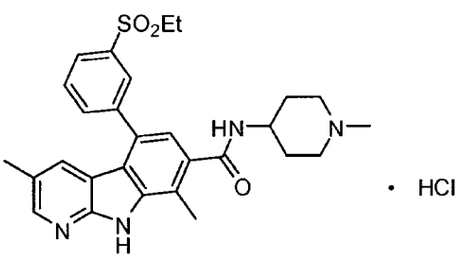
42. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque las enfermedades relacionadas con la demencia se seleccionan del grupo que consiste de demencia frontotemporal del tipo de Parkinson, Complejo de demencia de

Parkinson de Guam, demencia por VIH, enfermedades con patologías asociadas con enredo neurofibrilar, estados predementes, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal y demencia pugilística.

43. Un método para tratar artritis caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero que necesita del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

44. Una composición caracterizada porque comprende:

un compuesto que tiene la fórmula



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde al menos una porción del compuesto se presenta como forma amorfa, caracterizado por propiedades fisicas que comprenden uno o más de los siguientes:

(a) se puede formar por liofilizar una solución del compuesto 113 en ACN y agua;

(b) tiene un espectro XRPD caracterizado por un halo difuso sin picos que se distingan; y/o

(c) muestra 7.6% en peso de Cl^- presente usando cromatografía de iones.

45. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque entre 0.1% y 99% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

46. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque más de 5% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

47. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque más del 10% del compuesto (en peso) se presenta en la composición en forma amorfa.

48. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizada porque más de 50% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

49. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizada porque más de 75% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

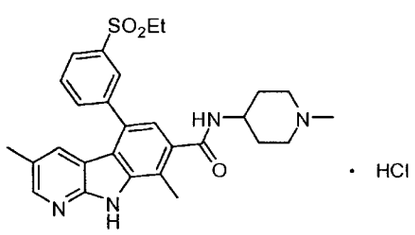
50. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizada porque más de 90% de C del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

51. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizada porque más de 99% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

52. La composición de conformidad con la reivindicación 44, caracterizada porque más de 99% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

53. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

un compuesto que tiene la fórmula



o un polimorfo, solvato, éster, tautómero, enantiómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, al menos una porción del compuesto se presenta como forma amorfa caracterizado por propiedades físicas que comprenden una o más de las siguientes:

(a) se puede formar por liofilizar una solución del compuesto 113 en ACN y agua;

(b) tiene un espectro XRPD caracterizado por un halo difuso con picos sin distinguir; y/o

(c) muestra 7.6% en peso de Cl^- presente usando cromatografía de iones; y

uno o más portadores farmacéuticos.

54. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque entre 0.1% y 100% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

55. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque más de 0.1% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

56. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque más de 1% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

57. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque más de 5% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

58. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque más de 10% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

59. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque más de 50% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

60. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque más de 75% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

61. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque más de 90% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

62. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque más de 99% del compuesto (en peso) se presenta en la composición como forma amorfa.

63. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque la composición es una pastilla o cápsula adaptada para la administración oral

64. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque la composición está en forma de dosificación oral seleccionada del grupo que consiste del grupo de pastillas, comprimidos, cápsulas, emulsiones, suspensiones, microsuspensiones, obleas, rocío, goma de mascar, en polvo, liofilizado en polvo, gránulos, y trociscos.

65. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque la composición está en forma de dosis parenteral seleccionada del grupo que consiste de suspensiones, microsuspensiones, emulsiones, formas sólidas adecuadas para suspensión o emulsificación antes de la inyección, y dispositivos de implante.

66. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque la composición se adapta para administración tópica o transdérmica.

67. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque la composición está en forma de dosificación tópica o transdérmica seleccionada del grupo que consiste de suspensiones, microsuspensiones, emulsiones, cremas, geles, ungüentos, lociones, tintas, pastas, polvos, espumas, aerosoles, irrigaciones, aerosoles, supositorios, vendajes, parches y por vía cutánea

68. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque la composición está en forma de dosificación pulmonar seleccionada del grupo que consiste de polvos, aerosoles, suspensiones, microsuspensiones y emulsiones.

69. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53, caracterizada porque la forma polimórfica del compuesto es al menos parcialmente preservada para un periodo de tiempo después de la administración.

70. Un kit caracterizado porque comprende:

una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 53; e

instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionada del grupo que consiste de indicadores de un estado de enfermedad por el cual la composición se administra, almacena información por la composición, información de dosificación e instrucciones con respecto para administrar la composición.

71. El kit de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado porque la composición está en una forma de dosificación múltiple.

72. Un artículo de fabricación caracterizado porque comprende:

una composición de conformidad a la reivindicación 53; y

materiales de empaque.

73. El artículo de fabricación de conformidad a la reivindicación 71, caracterizado porque el material de empaque comprende un recipiente para alojar la composición.

74. El artículo de fabricación de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el recipiente comprende una etiqueta indicadora de uno o más miembros del grupo que consiste de un estado de enfermedad por el cual la composición se administra, almacena información, información de dosis y/o instrucciones con respecto a administrar la composición.

75. El artículo de fabricación de conformidad a la reivindicación 71, caracterizado porque la composición está en forma de dosis múltiples.

76. Un método terapéutico caracterizado porque comprende:

administrar un compuesto de conformidad con la reivindicación 44 a un sujeto.

77. Un método para inhibir una cinasa caracterizado porque comprende:

poner en contacto una cinasa con un compuesto de conformidad con la reivindicación 44.

78. El método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la cinasa es una cinasa Aurora.

79. El método de conformidad con la reivindicación 78, caracterizado porque la cinasa Aurora es una cinasa Aurora-B.

80. Un método para inhibir una cinasa caracterizado porque comprende:

provocar que un compuesto de conformidad con la reivindicación 44 se presente en un sujeto con objeto de inhibir una cinasa in vivo.

81. Un método para inhibir una cinasa caracterizado porque comprende:

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 la reivindicación 44.

82. Un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad por el cual una cinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de enfermedad, el método caracterizado porque comprende:

provocar que un compuesto de conformidad con la reivindicación 44 se presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

83. Un método para prevenir o tratar un estado de enfermedad por el cual una cinasa posee actividad que

contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la 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 la reivindicación 44 en donde el segundo compuesto se presenta en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

84. Un método para prevenir o tratar un estado de la enfermedad por el cual una cinasa posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado de la enfermedad, el método caracterizado porque comprende:

administrar un compuesto de conformidad con la reivindicación 44, en donde el compuesto se presenta en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado de la enfermedad.

85. Un método para tratar cáncer caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 44 a una especie de mamífero que necesita del mismo.

86. El método de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste de carcinoma de células escamosas, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón sin células pequeñas, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, el cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer de tiroides y cáncer de piel

87. Un método para tratar inflamación, la enfermedad inflamatoria del intestino, la soriasis, o el rechazo de trasplante, caracterizado porque comprende la administración a una especie de mamífero en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 44

88. Un método para prevenir o tratar esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, el síndrome de Down, la enfermedad de Huntington, el mal de Parkinson, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, traumatismo craneoencefálico y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, la enfermedad bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, la pérdida del cabello y la medicación de anticonceptivos, caracterizado porque comprende la administración a una especie de mamífero en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 44.

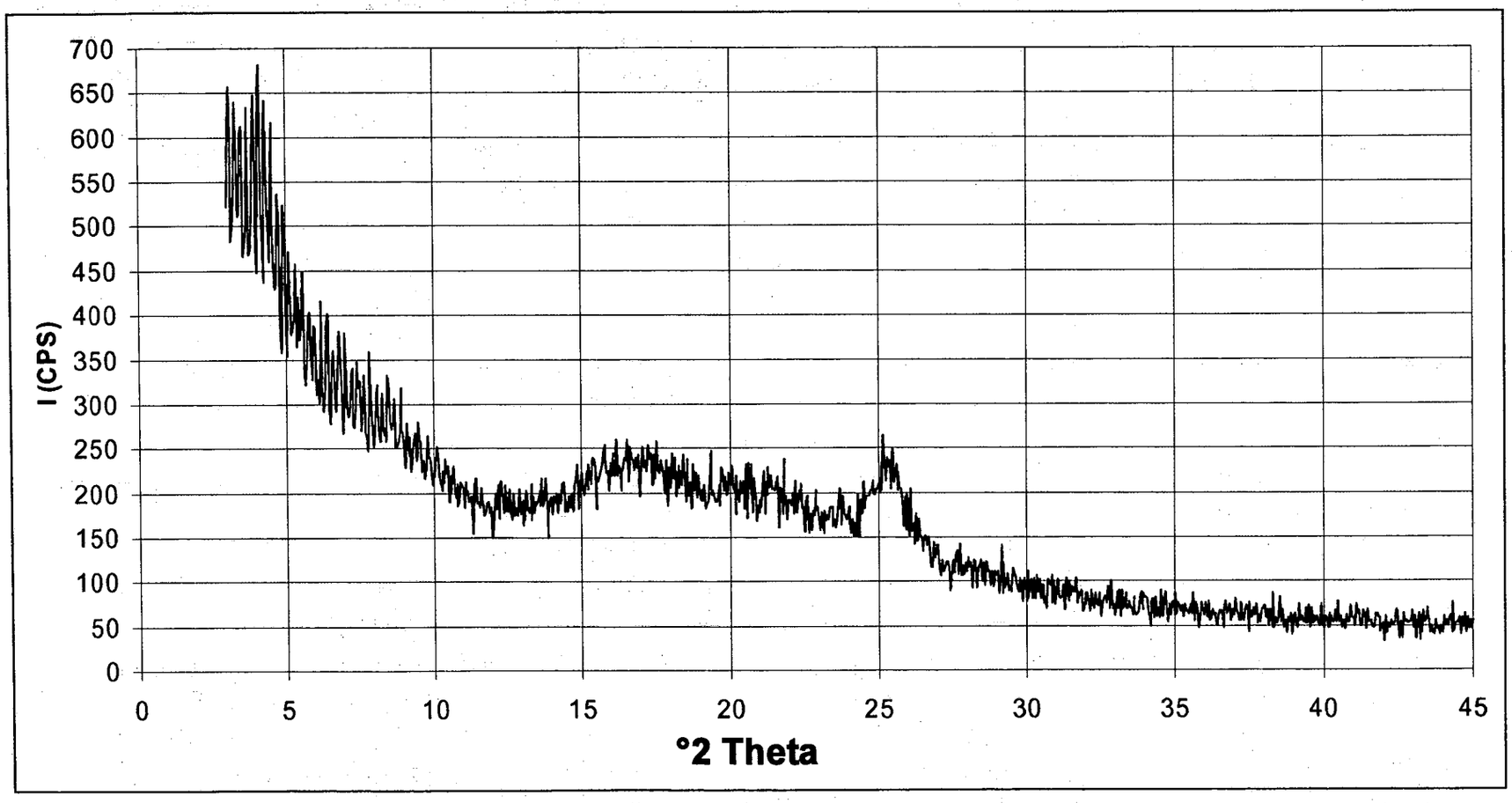
89. Un método para prevenir o tratar el deterioro cognitivo leve, pérdida de la memoria asociado con la edad, deterioro relacionado con la edad o cognitivo, deterioro cognitivo sin demencia, deterioro cognitivo leve, disminución neurocognitiva leve, demencia senil, deterioro de la memoria y cognitivo y alopecia androgenética, caracterizado porque comprende administrar a un mamífero, que incluye humano que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 44.

90. Un método para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la demencia, enfermedad de Alzheimer y condiciones asociadas con cinasas, que comprenden administrar a un mamífero, incluyendo un humano que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 44.

91. El método de conformidad con la reivindicación 90, caracterizado porque las enfermedades relacionadas con la demencia se seleccionan del grupo que consiste demencia Frontotemporal de tipo de Parkinson, complejo de demencia de Parkinson de Guam, demencia por VIH, enfermedades con patologías asociadas con enredo neurofibrilar, estados predementes, demencia vascular, demencia con cuerpos Lewy, demencia Frontotemporal y demencia pugilística.

92. Un método para tratar artritis caracterizado porque comprende administrar a una especie de mamífero que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 44.

Figura 1


700
650
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
I (CPS)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
°2 Theta

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	PCT/US07/80621
0-2	International Filing Date	08 OCTOBER 2007 (08.10.07)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.022.197 MT/FOP 20070701/0.20.5.10
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	KIN-5038-WO
I	**Title of Invention**	KINASE INHIBITORS
II	**Applicant**	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	TAKEDA SAN DIEGO, INC.
II-5	Address	10410 Science Center Drive San Diego, CA 92121 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(858) 622-8528
II-9	Facsimile No.	(858) 550-0992
III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BROWN, Jason W.
III-1-5	Address	3826 Dixon Place San Diego, CA 92107 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

680
~~698~~

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DONG, Qing
III-2-5	Address	12935 Flintwood Way San Diego, CA 92130 United States of America
III-2-6	State of nationality	CN
III-2-7	State of residence	US
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	PARASELLI, Bheema R.
III-3-5	Address	6323 Oleander Way San Diego, CA 92130 United States of America
III-3-6	State of nationality	IN
III-3-7	State of residence	US
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	STAFFORD, Jeffrey Alan
III-4-5	Address	12752 Sandy Crest Court San Diego, CA 92130 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	WALLACE, Michael B.
III-5-5	Address	3766 Tomahawk Lane San Diego, CA 92117 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

681

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	WIJESEKERA, Hasanthi
III-6-5	Address	2 Baxter Crescent Forest Lake, QLD 4078 Australia
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	AU
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence**	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	WEITZ, David J.
IV-1-2	Address	Takeda San Diego, Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, CA 92121 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(858) 622-8528
IV-1-4	Facsimile No.	(858) 550-0992
IV-1-5	e-mail	david.weitz@takedasd.com
IV-2	**Additional agent(s)**	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BRUSTEIN,Mitchell R.(38,394); SMITH,C. Amy(42,931)
V	**DESIGNATIONS**	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	18 April 2007 (18.04.2007)
VI-1-2	Number	60/912,629
VI-1-3	Country	US
VI-2	**Priority document request**	
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1

682

698

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VI-3	**Incorporation by reference :** where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	**Check list**	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	425	-
IX-3	Claims	16	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	1	-
IX-7	TOTAL	448	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-20	**Language of filing of the International application**	English	

683

699

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**	Mitchell R Brust
X-1-1	Name (LAST, First)	BRUSTEIN, Mitchell R.
X-1-2	Name of signatory	
X-1-3	Capacity	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	08 OCTOBER 2007 (08.10.07)
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/EP
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

684

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 May 2008 (08.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/054956 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2007/080714

(22) International Filing Date: 8 October 2007 (08.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/539,857 9 October 2006 (09.10.2006) US
PCT/US2006/039667
10 October 2006 (10.10.2006) US
60/912,629 18 April 2007 (18.04.2007) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BROWN, Jason, W.** [US/US]; 3826 Dixon Place, San Diego, CA 92107 (US). **DONG, Qing** [CN/US]; 12935 Flintwood Way, San Diego, CA 92130 (US). **PARASELLI, Bheema, R.** [IN/US]; 6323 Oleander Way, San Diego, CA 92130 (US). **STAFFORD, Jeffrey, Alan** [US/US]; 12752 Sandy Crest Court, San Diego, CA 92130 (US). **WALLACE, Michael, B.** [US/US]; 3766 Tomahawk Lane, San Diego, CA 92117 (US). **WIJESEKERA, Hasanthi** [US/AU]; 2 Baxter Crescent, Forest Lake, QLD 4078 (AU).

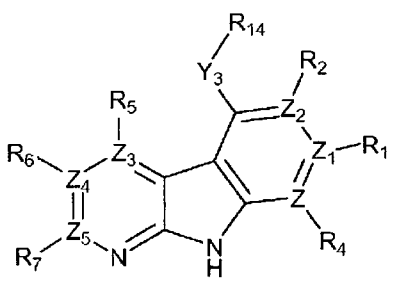
(74) Agents: **WEITZ, David J.** et al.; Takeda San Diego, Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, LT, LU, LV, MC, MT, 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:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

(54) Title: KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Compounds 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. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds; methods and intermediates useful for making the compounds; and methods of using said compounds.

WO 2008/054956 A2

685

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 May 2008 (08.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/054956 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 213/61 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/080714

(22) International Filing Date: 8 October 2007 (08.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/539,857 9 October 2006 (09.10.2006) US
PCT/US2006/039667
10 October 2006 (10.10.2006) US
60/912,629 18 April 2007 (18.04.2007) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BROWN, Jason, W.** [US/US]; 3826 Dixon Place, San Diego, CA 92107 (US). **DONG, Qing** [CN/US]; 12935 Flintwood Way, San Diego, CA 92130 (US). **PARASELLI, Bheema, R.** [IN/US]; 6323 Oleander Way, San Diego, CA 92130 (US). **STAFFORD, Jeffrey, Alan** [US/US]; 12752 Sandy Crest Court, San Diego, CA 92130 (US). **WALLACE, Michael, B.** [US/US]; 3766 Tomahawk Lane, San Diego, CA 92117 (US). **WIJESEKERA, Hasanthi** [US/AU]; 2 Baxter Crescent, Forest Lake, QLD 4078 (AU).

(74) Agents: **WEITZ, David J.** et al.; Takeda San Diego, Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

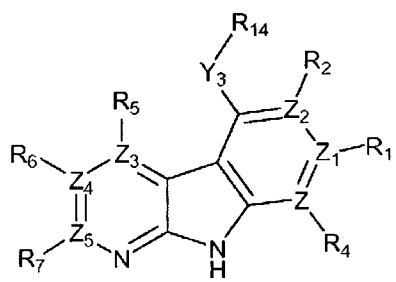
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, LT, LU, LV, MC, MT, 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*

(88) Date of publication of the international search report:
4 September 2008

(54) Title: KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: Compounds 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. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds; methods and intermediates useful for making the compounds; and methods of using said compounds.

WO 2008/054956 A3

686

702

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/080714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV: C07D213/61 C07D471/04 A61K31/437

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 A61K

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 2007/117816 A1 (BROWN JASON W [US] ET AL) 24 May 2007 (2007-05-24) compounds 84,112	1-92
P,X	WO 2007/044779 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; DAS SANJIB [US]; BROWN JASON W [US]; DONG Q) 19 April 2007 (2007-04-19) compounds 84,112	1-92
A	WO 2006/131552 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SENNH) 14 December 2006 (2006-12-14) claim 1	1-92
A	FR 2 876 377 A (UNIV CLAUDE BERNARD LYON [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 14 April 2006 (2006-04-14) claim 1	1-92

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 July 2008	05/08/2008

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bareyt, Sébastian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

687

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/080714

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/095400 A (VERTEX PHARMA [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; FARMER LUC [US]; BETHIEL) 13 October 2005 (2005-10-13) claim 1	1-92

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

687

704

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/080714

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007117816 A1	24-05-2007	NONE	
WO 2007044779 A	19-04-2007	CA 2624610 A1	19-04-2007
		EP 1931669 A1	18-06-2008
WO 2006131552 A	14-12-2006	CA 2610347 A1	08-06-2006
		US 2007004684 A1	04-01-2007
FR 2876377 A	14-04-2006	WO 2006040451 A2	20-04-2006
WO 2005095400 A	13-10-2005	AR 048454 A1	26-04-2006
		AU 2005228904 A1	13-10-2005
		BR PI0509369 A	11-09-2007
		CA 2560454 A1	13-10-2005
		EP 1730146 A1	13-12-2006
		JP 2007531760 T	08-11-2007
		KR 20070027542 A	09-03-2007

689

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
TAKEDA SAN DIEGO, INC.
Attn. Weitz, David J.
10410 Science Center Drive
San Diego CA 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

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 *(day/month/year)* 05/08/2008
Applicant's or agent's file reference KIN-5038-WO	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2007/080714	International filing date *(day/month/year)* 08/10/2007
Applicant TAKEDA SAN DIEGO, INC.	

1. [x] 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, Fascimile 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 90*bis*.1 and 90*bis*.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 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Birgit Hohmann

690
705

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 16 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.

691

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
KIN-5038-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2007/080714	08/10/2007	18/04/2007
Applicant		
TAKEDA SAN DIEGO, INC.		

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 4 sheets.

[X] 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:
      [X] 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. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] 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,**
   [X] 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,**
   [X] 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. [X] none of the figures is to be published with the abstract

692

INTE' 'ATIONAL SEARCH REPORT

'national application No
PCT/US2007/080714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/61 C07D471/04 A61K31/437

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 A61K

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 2007/117816 A1 (BROWN JASON W [US] ET AL) 24 May 2007 (2007-05-24) compounds 84,112	1-92
P,X	WO 2007/044779 A (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; DAS SANJIB [US]; BROWN JASON W [US]; DONG Q) 19 April 2007 (2007-04-19) compounds 84,112	1-92
A	WO 2006/131552 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SENNH) 14 December 2006 (2006-12-14) claim 1	1-92
A	FR 2 876 377 A (UNIV CLAUDE BERNARD LYON [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR]) 14 April 2006 (2006-04-14) claim 1	1-92

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 July 2008	05/08/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Bareyt, Sébastian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

693

[illegible]national application No
PCT/US2007/080714

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/095400 A (VERTEX PHARMA [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; FARMER LUC [US]; BETHIEL) 13 October 2005 (2005-10-13) claim 1	1-92

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

694
~~2051~~

INTE[illegible]ATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

[illegible]national application No
PCT/US2007/080714

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007117816 A1	24-05-2007	NONE	
WO 2007044779 A	19-04-2007	CA 2624610 A1	19-04-2007
		EP 1931669 A1	18-06-2008
WO 2006131552 A	14-12-2006	CA 2610347 A1	08-06-2006
		US 2007004684 A1	04-01-2007
FR 2876377 A	14-04-2006	WO 2006040451 A2	20-04-2006
WO 2005095400 A	13-10-2005	AR 048454 A1	26-04-2006
		AU 2005228904 A1	13-10-2005
		BR PI0509369 A	11-09-2007
		CA 2560454 A1	13-10-2005
		EP 1730146 A1	13-12-2006
		JP 2007531760 T	08-11-2007
		KR 20070027542 A	09-03-2007

ATENT COOPERATION TRE.TY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.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.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2007/080714	08.10.2007	18.04.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D213/61 C07D471/04 A61K31/437

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 43*bis*.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 notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(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:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Bareyt, Sébastian Telephone No. +49 89 2399-5828

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

696

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/080714

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. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. 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.

4. ☐ 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.

5. Additional comments:

697

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. 27-43, 76-92

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 27-43, 76-92 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.

☐ 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 13*ter*.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

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-92
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-92
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-92
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

699

Reference is made to the following documents:

D1 : (P) US 2007 117816 - 24.05.2007
D2 : (P) WO 2007 044779 - 19.04.2007
D3 : WO 2006 131552 - 14.12.2006
D4 : FR 2 876 377 - 14.04.2006
D5 : WO 2005095400 - 13.10.2005

Re Item III.

Claims 27-43 and 76-92 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) PCT.

Re Item V .

1. Claims 27-43 and 76-92 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Novelty

D3 and D4 discloses pyrido[2,3-b]indole which differs from the present claimed one in the substitution on the condensed polyheteroaromatic ring. The disclosed activity of the said pyrido[2,3-b]indole in CDK inhibiting.

D5 discloses Aurora inhibitors with a pyrrolo[2,3-b]pyridin structure which differs from the present claimed compounds in that the third condensed ring is missing.

Novelty, in the sens of Article 33(2) PCT, is there fore acknowledged.

3. Inventive step

Document D5, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses

Aurora inhibitors with a pyrrolo[2,3-b]pyridin structure which differs from the present claimed compounds in that the third condensed ring is missing.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing alternative Aurora inhibitors. In view of the example compound 83 to 88 of pages 257 to 264 and of the biological data disclosed in table 1 page 422, the problem appears to be solved.

In the field of drug design, any structural modification of a pharmacologically active compound is, in the absence of an established correlation between structural features and activity, expected a priori to disturb the pharmacological activity profile of the initial structure. Since the IC_{50} value disclosed in D5 (page 393 to 405) concerning the inhibition of Aurora B are in inferior to the one of the present application (cmp 88), the presence of the fused third cycle does unexpectedly increase the activity of the said compound. An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT, can therefore be acknowledged.

4. Other

4.1 The terms "prodrug" and "leaving group" are to be seen as functional features (cf. claims 1, 8, 15, 16, 44 and 53). Functional features are, however, allowable only if the result is one which can be directly and positively verified by tests or procedures adequately specified in the description or known to a person skilled in the art and which do not require **undue experimentation**. The description does not contain an adequate specification. Furthermore, the procedures known to the skilled person involve 'in vivo' tests which represent, in the opinion of the Examining Division, an undue experimentation.

4.2 All the examples 1-82 and 89-353 do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear (Article 6 PCT). Examples 1-82 and 89-353 should be either removed or renamed e.g. "comparative examples".

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

78

79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-046730- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,695
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
			TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

703

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-046730- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,173
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL : $	200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

704

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-046730- -00000-0000
Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,204
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
			TOTAL : $	100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

905

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-046730- -00000-0000
Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,221
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL : $	50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

706

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

207

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-046730- -00000-0000
Fecha: 2009-05-08 14:58:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 706

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

708

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 46730
	Solicitud internacional	PCT/US2007/080714
	Fecha inicio fase nacional	09/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	No 5913

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 Unica 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 22 MAYO 2009.
adpa11