

DERIVADO DE PIRIDONA QUE TIENE UN GRUPO TETRAHIDROPIRANIL METILO**CAMPO TÉCNICO**

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto o una sal del mismo que tiene una actividad inhibidora del Axl.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Axl es un receptor tirosina quinasa que pertenece a la familia de receptores tirosina quinasa Tyro3-Axl-Mer (TAM) cuyo ligando es una proteína codificada por el gen específico de detención de crecimiento 6 (Gas6). El gen de esta quinasa fue identificado originalmente como un gen transformante en la leucemia mielógena crónica (Documento no de Patente 1).

- 15 Se ha informado que el sistema de señalización de Gas6/Axl regula diversas respuestas celulares tales como la supervivencia celular, la división celular, la autofagia, la migración celular, la angiogénesis, la agregación plaquetaria, y la diferenciación de células NK (Documento no de Patente 2). Además, muchos informes muestran la sobreexpresión de Axl en los tejidos de cáncer tales como el cáncer de colon primario (Documento no de Patente 3), el cáncer gástrico (Documento no de Patente 4), el cáncer de esófago (Documento no de Patente 5), el melanoma (Documento no de Patente 6), el cáncer de ovario (Documento no de Patente 7), el cáncer de riñón (Documento no de Patente 8), el cáncer de endometrio (Documento no de Patente 9), y el cáncer de glándula tiroides (Documento no de Patente 10). Se ha encontrado que la presencia de Axl se encuentra estrechamente relacionada con la participación de los ganglios linfáticos y la etapa del cáncer de pulmón y la expresión de ER en el cáncer de mama (Documento no de Patente 11).

- 25 Se ha encontrado además que Axl desempeña un papel en la inmunidad (Documento no de Patente 12), las funciones plaquetarias (Documento no de Patente 13), la espermatogénesis (Documento no de Patente 14), la calcificación vascular (Documento no de Patente 15), la proliferación de células del músculo liso vascular (VSMC) inducida por trombina (Documento no de Patente 16), y varias enfermedades renales, por ejemplo, glomerulonefritis aguda y crónica, nefropatía diabética, y rechazo de aloinjerto crónico (Documento no de Patente 17). Se espera que los inhibidores de Axl proporcionen beneficios terapéuticos a muchas enfermedades que incluyen cánceres (incluyendo tumores sólidos tales como carcinoma y sarcoma, leucemia, y enfermedades malignas linfoides), así como enfermedades vasculares (incluyendo, pero no limitadas a, la trombosis, aterosclerosis, y restenosis), enfermedades renales (incluyendo, pero no limitadas a, glomerulonefritis aguda y crónica, nefropatía diabética, y rechazo de injerto), y enfermedades en las
- 30
- 35

cuales la formación desorganizada de vasos sanguíneos tiene consecuencias graves (incluyendo, pero no limitadas a, retinopatía diabética, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi, y angioma).

5 Mientras tanto, se ha informado que Mer, otro miembro de la familia de receptores tirosina quinasa TAM a la cual pertenece Axl, causa retinitis pigmentosa autosómica recesiva a través de su mutación homocigota (Documento no de Patente 24). Además se ha informado que una cierta mutación en Mer se encuentra relacionada con la distrofia de conos y bastones infantil (Documento no de Patente 25).

10 Los compuestos que tienen una estructura de sulfonamida (Documento de Patente 3), los compuestos que tienen una estructura de pirrolopirimidina (Documentos de Patente 4 y 5), los compuestos que tienen estructuras de piridina y de pirazina (Documento de Patente 6), los compuestos que tienen una estructura de pirazina (Documento de Patente 7), los compuestos que tienen una estructura de pirazinilbencimidazol (Documento de Patente 8), los compuestos que tienen una estructura de indolinona (Documento de Patente 9), los compuestos que tienen estructuras de triazolopiridina y de triazolopirimidina (Documento de Patente 10), los compuestos que tienen una estructura de imidazol (Documento de Patente 11), los compuestos que tienen una estructura de de triazol (Documentos de Patente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 24, 25, 26, 27, y 28), los compuestos que tienen una estructura de pirimidindiamina (Documento de Patente 18), los compuestos que tienen una estructura de pirimidina (Documento de Patente 19 y Documentos no de Patente 18 y 22), los compuestos que tienen una estructura de quinoliniloxifenilsulfonamida (Documento de Patente 21), los compuestos que tienen una estructura de quinolina (Documentos de Patente 22 y 30 y Documento no de Patente 21), los compuestos que tienen una estructura de piridina (Documentos de Patente 23 y 33 y Documento no de Patente 19), los compuestos que tienen una estructura de urea (Documento de Patente 29), los compuestos que tienen una estructura 2,4-arilamida disustituida (Documento no de Patente 20), los compuestos que tienen una estructura de secosteroide (Documento no de Patente 23), los compuestos que tienen una estructura de pirimidina bicíclica (Documentos de Patente 31, 32, y 34), y similares se han reportado como compuestos inhibidores de Axl.

30 Lista de Citas

Documentos de Patente

[Documento de Patente 1] Publicación Internacional No. WO2008/025820

[Documento de Patente 2] Publicación Internacional No. WO2008/074997

[Documento de Patente 3] Publicación Internacional No. WO2008/128072

35 [Documento de Patente 4] Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No.

	20100204221	
		[Documento de Patente 5] Publicación Internacional No. WO2010/090764
		[Documento de Patente 6] Publicación Internacional No. WO2009/053737
		[Documento de Patente 7] Publicación Internacional No. WO2009/007390
5		[Documento de Patente 8] Publicación Internacional No. WO2009/024825
		[Documento de Patente 9] Publicación Internacional No. WO2007/057399
		[Documento de Patente 10] Publicación Internacional No. WO2009/047514
		[Documento de Patente 11] Publicación Internacional No. WO2009/058801
		[Documento de Patente 12] Publicación Internacional No. WO2008/083367
10		[Documento de Patente 13] Publicación Internacional No. WO2008/083353
		[Documento de Patente 14] Publicación Internacional No. WO2010/005879
		[Documento de Patente 15] Publicación Internacional No. WO2008/083357
		[Documento de Patente 16] Publicación Internacional No. WO2008/083356
		[Documento de Patente 17] Publicación Internacional No. WO2008/083354
15		[Documento de Patente 18] Publicación Internacional No. WO2008/045978
		[Documento de Patente 19] Publicación Internacional No. WO2007/070872
		[Documento de Patente 20] Publicación Internacional No. WO2007/030680
		[Documento de Patente 21] Publicación Internacional No. WO2011/045084
		[Documento de Patente 22] Publicación Internacional No. WO2009/127417
20		[Documento de Patente 23] Publicación Internacional No. WO2007/066187
		[Documento de Patente 24] Publicación Internacional No. WO2009/054864
		[Documento de Patente 25] Publicación Internacional No. WO2010/005876
		[Documento de Patente 26] Publicación Internacional No. WO2009/054864
		[Documento de Patente 27] Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No.
25	20090111816	
		[Documento de Patente 28] Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No.
	20100168416	
		[Documento de Patente 29] Publicación Internacional No. WO2009/138799
		[Documento de Patente 30] Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No.
30	20090274693	
		[Documento de Patente 31] Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No.
	20100069369	
		[Documento de Patente 32] Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. No.
	20070142402	
35		[Documento de Patente 33] Publicación Internacional No. WO2013/115280

[Documento de Patente 34] Publicación Internacional No. WO2013/162061

Documentos no de Patente

- 5 [Documento no de Patente 1] O'Bryan et al., Mol. Cell. Biol., 11, 5031 (1991)
- [Documento no de Patente 2] Rachel MA Linger et al., Expert Opin. Ther. Targets,
14, 1073 (2010)
- [Documento no de Patente 3] Craven et al., Int. J. Cancer., 60, 791 (1995)
- [Documento no de Patente 4] Sawabu et al., Mol. Carcinog., 46, 155 (2007)
- [Documento no de Patente 5] Nemoto et al., Pathobiology, 65, 195 (1997)
- 10 [Documento no de Patente 6] Quong et al., Melanoma Res., 4, 313 (1994)
- [Documento no de Patente 7] Sun et al., Oncology, 66, 450 (2004)
- [Documento no de Patente 8] Chung et al., DNA Cell Biol., 22, 533 (2003)
- [Documento no de Patente 9] Sun et al., Ann. Oncol., 14, 898 (2003)
- [Documento no de Patente 10] Ito et al., Thyroid, 9, 563 (1999)
- 15 [Documento no de Patente 11] Berclaz et al., Ann. Oncol., 12, 819 (2001)
- [Documento no de Patente 12] Lu et al., Science, 293, 306 (2001)
- [Documento no de Patente 13] Angelillo-Scherrer et al., Nat. Med., 7, 215 (2001)
- [Documento no de Patente 14] Lu et al., Nature, 398, 723 (1999)
- [Documento no de Patente 15] Son et al., Eur. J. Pharmacol., 556, 1 (2007)
- 20 [Documento no de Patente 16] Nakano et al., J. Biol. Chem., 270, 5702 (1995)
- [Documento no de Patente 17] Yanagita et al., J. Clin. Invest., 110, 239 (2002)
- [Documento no de Patente 18] AlexisMollard et al., Med. Chem. Lett., 2, 907 (2011)
- [Documento no de Patente 19] Gretchen M. Schroeder et al., J. Med. Chem., 52,
1251 (2009)
- 25 [Documento no de Patente 20] Carl R. Illig et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 18, 1642
(2008)
- [Documento no de Patente 21] Yi-Xiang Zhang et al., Cancer Res., 68, 1905 (2008)
- [Documento no de Patente 22] D Mahadevan et al., Oncogene, 26, 3909 (2007)
- [Documento no de Patente 23] Daowan Lai et al., Bioorg. Med. Chem., 19, 6873
30 (2011)
- [Documento no de Patente 24] Ksantini M., Eur J Ophthalmol., 22, 647 (2012)
- [Documento no de Patente 25] Mackay et al., Molecular Vision., 16, 369 (2010)

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Problema Técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto inhibidor de Axl que tiene una alta especificidad inhibidora de Axl y una mayor seguridad. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para una enfermedad causada por la hiperfunción de Axl, un agente terapéutico para una enfermedad asociada con la hiperfunción de Axl, y/o un agente terapéutico para una enfermedad que implica la hiperfunción de Axl, por ejemplo, un agente anticáncer, que comprende un compuesto inhibidor de Axl.

Solución al Problema

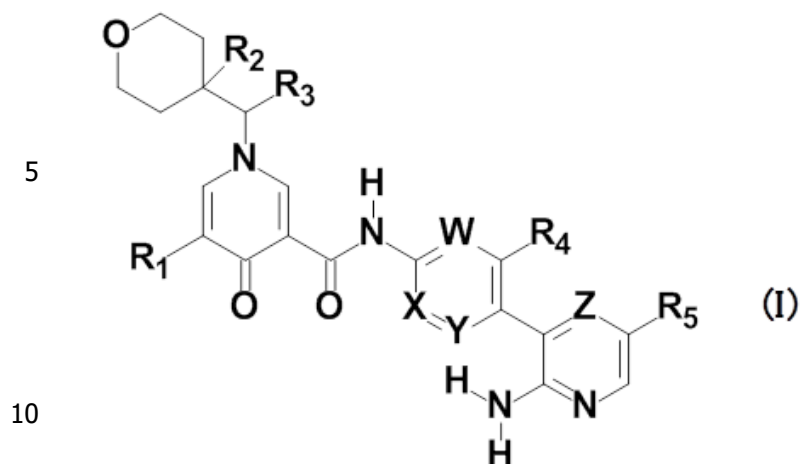
El compuesto del Ejemplo 9 del Documento de Patente 33 (en lo sucesivo, denominado como Compuesto A) tiene alta actividad inhibidora del Axl, pero se ha confirmado que causa degeneración irreversible de los fotorreceptores de la retina en un ensayo de administración a largo plazo que utiliza ratones. La inactivación de Mer, un miembro de la familia TAM, al igual que con Axl, al parecer está relacionada con la degeneración de células de la retina, y el compuesto del Ejemplo 9 del Documento de Patente 33 también tiene una actividad inhibidora contra Mer. Teniendo en consideración estos hechos, los presentes inventores han considerado que la inhibición de Mer por este compuesto conduce a la toxicidad retiniana.

Como resultado de la realización de estudios concienzudos, los presentes inventores han encontrado que un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula general (I) dada a continuación o una sal del mismo tiene una alta especificidad inhibidora de Axl y una baja actividad inhibidora contra Mer, y además han encontrado que este compuesto o sal del mismo no induce ninguna toxicidad retiniana en un ensayo de administración a largo plazo que utiliza ratones.

Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes [1] a [53]:

1
25 Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula 1

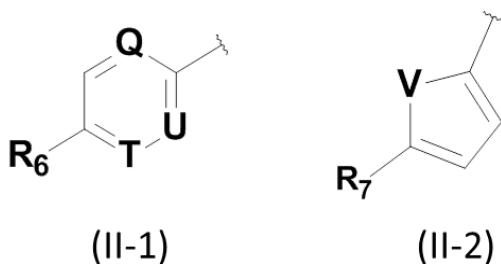


en donde

W, X, y Y representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno, C-H, C-F, o C-Cl,

15 Z representa un átomo de nitrógeno, C-H, C-F, C-Cl, o un grupo alquilo de C-C₁-C₆,
R₁ representa un grupo representado por la siguiente fórmula (II-1) o (II-2):

Fórmula 2



20 en donde en la fórmula (II-1),

Q y T representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno, C-H, o C-F,

T representa un átomo de nitrógeno o C-H,

U representa un átomo de nitrógeno o C-H, y

25 R₆ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo ciano, o un grupo trifluorometoxi, y
en la fórmula (II-2),

V representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y

R₇ representa un grupo alquilo de C₁-C₆,

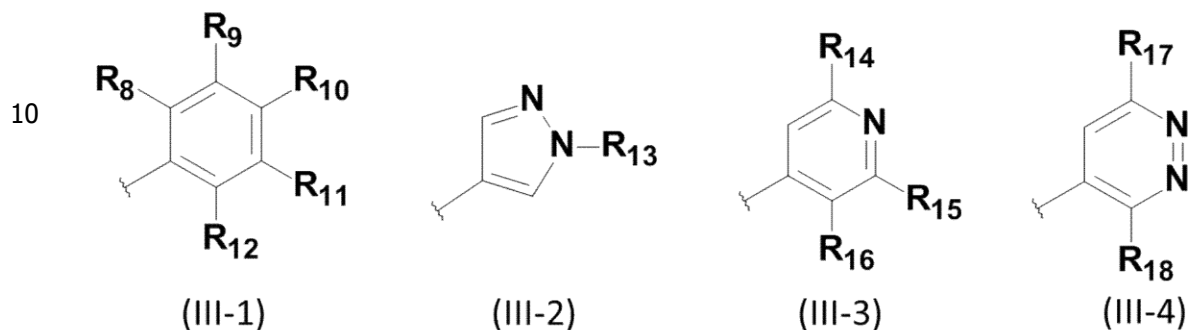
30 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, o un grupo ciano,

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ,

R_4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de C_1-C_6 , y

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo representado por la siguiente
5 fórmula (III-1), (III-2), (III-3), o (III-4):

Fórmula 3



en donde en la fórmula (III-1),

R_8 y R_{12} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de deuterio,

R_9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi de C_1-C_6 ,

R_{10} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido opcionalmente por un grupo heterocicloalquilo, o un grupo alcoxi de C_1-C_6 sustituido opcionalmente por un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de C_1-C_6 , y

R_{11} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C_1-C_6 , o un grupo alcoxi de C_1-C_6 sustituido por deuterio,

en la fórmula (III-2),

R_{13} representa un grupo alquilo de C_1-C_6 sustituido opcionalmente por un grupo heterocicloalquilo, o un grupo heterocicloalquilo,

en la fórmula (III-3),

R_{14} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_1-C_6 ,

R_{15} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , o un grupo alcoxi de C_1-C_6 , y

R_{16} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y

en la fórmula (III-4),

R_{17} representa un grupo alcoxi de C_1-C_6 , y

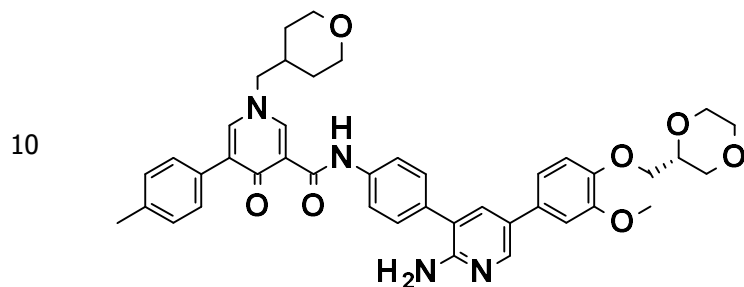
R_{18} representa un grupo alcoxi de C_1-C_6 .

2

N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

5

Fórmula 4



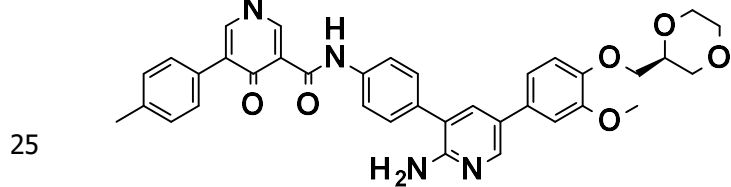
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 5

20



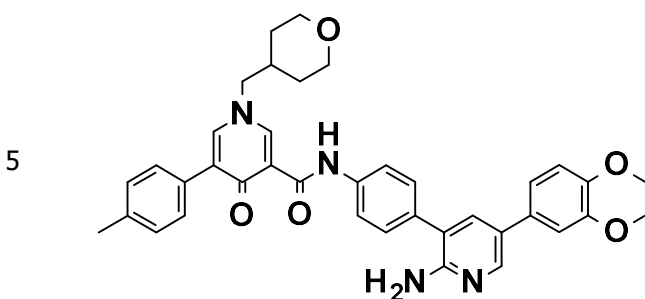
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

30

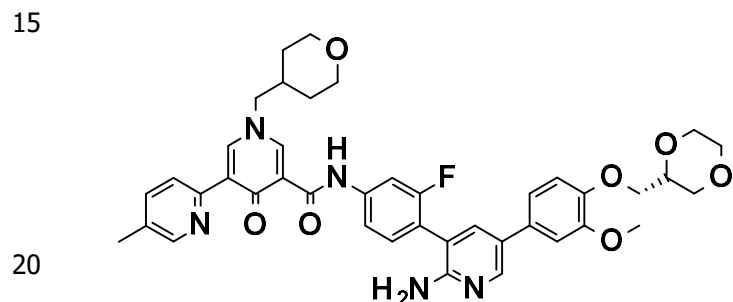
Fórmula 6



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

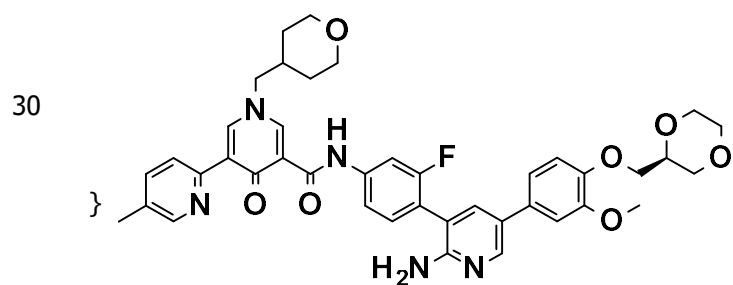
Fórmula 7



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 8



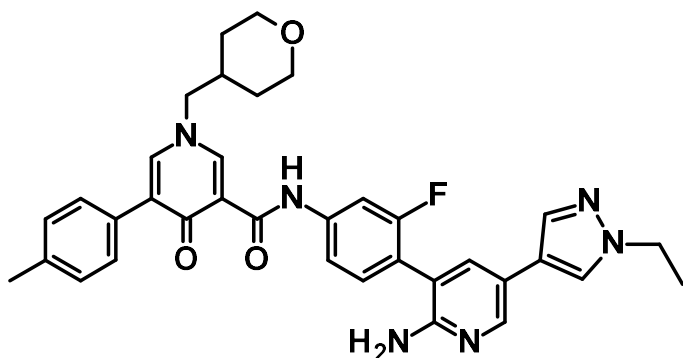
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

N-{4-[2-Amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-3-fluorofenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

5

Fórmula 9

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

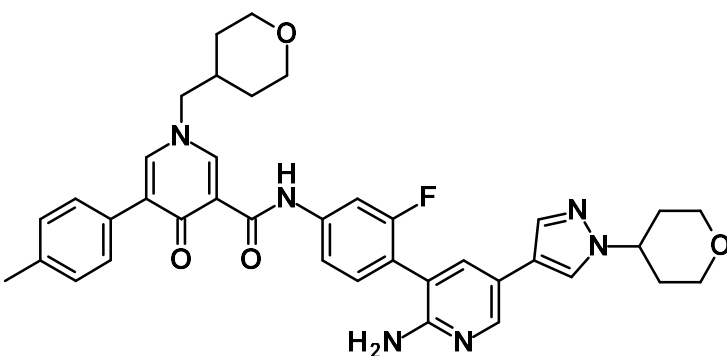
15

N-(4-{2-Amino-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

20

Fórmula 10

25

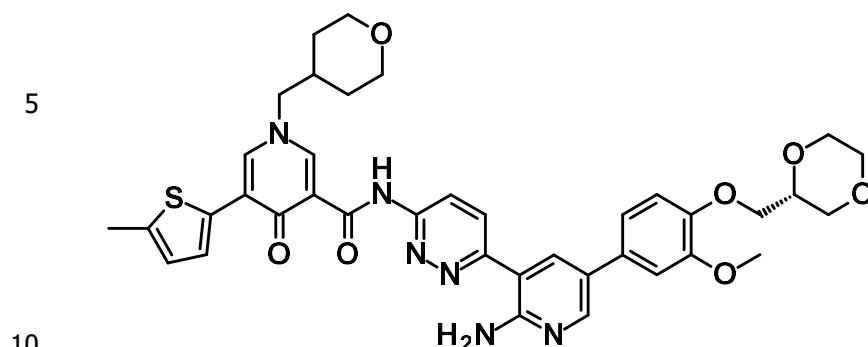


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

N-[6-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)piridazin-3-il]-5-(5-metiltiofen-2-il)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 11

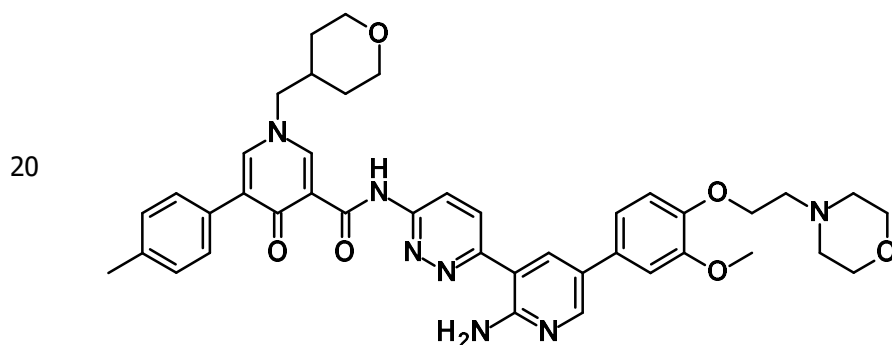


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

N-[6-(2-Amino-5-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}piridin-3-il)piridazin-3-il]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

15

Fórmula 12



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un bromhidrato, un nitrato, un sulfato, un fosfato, un metanosulfonato, un etanosulfonato, un bencenosulfonato, o un p-toluenosulfonato de un compuesto de conformidad con [2].

Un metanosulfonato de un compuesto de conformidad con [4].

30

Un metanosulfonato, un fosfato, un naftaleno-1,5-disulfonato, o un sulfato de un compuesto de conformidad con [5].

Un cristal de un metanosulfonato de conformidad con [11], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.74, 7.56, 8.96, 11.38, 12.36, 14.78, 15.60, 16.16, 18.70,$ y 24.10 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

35

Un cristal de un bromhidrato de conformidad con [11], en donde el cristal exhibe

picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.84, 7.72, 9.40, 11.62, 14.92, 15.48, 16.70, 18.88, 19.32, \text{ y } 24.40$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

5 Un cristal de un nitrato de conformidad con [11], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.82, 7.66, 9.28, 9.52, 11.54, 15.26, 15.54, 16.62, 19.24, \text{ y } 24.56$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

10 Un cristal de un sulfato de conformidad con [11], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.74, 7.56, 8.92, 9.58, 11.36, 12.38, 14.68, 15.64, 16.06, \text{ y } 24.38$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

15 Un cristal de un fosfato de conformidad con [11], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.74, 7.56, 8.80, 9.56, 11.34, 14.56, 15.74, 23.68, 24.34, \text{ y } 24.68$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

Un cristal de un etanosulfonato de conformidad con [11], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 6.72, 7.90, 12.02, 13.40, 16.90, 17.88, 19.00, 19.80, 21.26, \text{ y } 24.18$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

20 Un cristal de un bencenosulfonato de conformidad con [11], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 9.22, 10.60, 10.82, 11.10, 13.40, 15.78, 17.50, 18.66, 21.02, \text{ y } 26.10$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

25 Un cristal de un p-toluenosulfonato de conformidad con [11], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 4.18, 5.12, 13.44, 14.98, 16.96, 17.44, 18.92, 19.72, 20.16, \text{ y } 23.04$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

30 Un cristal de un fosfato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 4.28, 8.42, 8.64, 10.54, 12.72, 13.48, 15.90, 17.00, 17.46, \text{ y } 21.26$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

35 Un cristal de un sulfato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.66, 6.42, 7.32, 9.76, 11.00, 12.88, 18.42, 19.62, 20.54, \text{ y } 24.22$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

Un cristal de un sulfato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.64, 6.40, 7.32, 9.76, 17.38, 18.42, 19.64, 20.56, 22.90,$ y 24.20 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

5 Un cristal de un sulfato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.64, 6.40, 7.30, 9.76, 17.34, 18.38, 19.34, 20.56, 21.52,$ y 22.94 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

10 Un cristal de un sulfato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.62, 6.38, 7.28, 9.74, 17.30, 18.36, 19.54, 20.52, 22.86,$ y 24.14 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

15 Un cristal de un sulfato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.64, 6.40, 7.30, 9.76, 12.86, 18.40, 19.62, 20.54, 22.92,$ y 24.20 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

20 Un cristal de un sulfato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.64, 6.36, 7.30, 18.36, 19.04, 19.42, 19.70, 20.12, 20.42,$ y 21.32 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

Un cristal de un sulfato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 5.62, 7.18, 9.22, 10.36, 15.56, 16.40,$ y 20.86 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

25 Un cristal de un naftaleno-1,5-disulfonato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 6.14, 6.98, 11.24, 14.84, 17.48, 19.54, 20.94, 22.38, 23.20,$ y 24.70 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

30 Un cristal de un naftaleno-1,5-disulfonato de conformidad con [13], en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 9.24, 9.58, 14.00, 14.46, 16.70, 17.02, 18.22, 20.24, 21.64,$ y 25.52 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

Un inhibidor de Axl que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Un medicamento que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de

[1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Un medicamento para el tratamiento de una enfermedad causada por la hiperfunción de la quinasa Axl, una enfermedad asociada con la hiperfunción de la quinasa Axl, y/o una enfermedad que implica la hiperfunción de la quinasa Axl, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Un medicamento para el tratamiento de un cáncer, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Un medicamento para la prevención de metástasis de cáncer, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Un medicamento para superar la resistencia a fármacos de un cáncer, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Un medicamento para la inhibición de la adquisición de resistencia a fármacos de un cáncer, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

[40]

Un medicamento de conformidad con cualquiera de [36] a [39], en donde el cáncer se selecciona a partir de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer hepatocelular, cáncer de glándula tiroides, cáncer de útero, cáncer de esófago, cáncer de células escamosas, leucemia, osteosarcoma, melanoma, glioblastoma, neuroblastoma, y cáncer de páncreas.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un método para tratar una enfermedad causada por la hiperfunción de la quinasa Axl, una enfermedad asociada con la hiperfunción de la quinasa Axl, y/o una enfermedad que implica la hiperfunción de la quinasa Axl, que comprende usar un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para tratar una enfermedad hiperproliferativa, que comprende usar un

compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para tratar un cáncer, que comprende usar un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Un método para prevenir metástasis de cáncer, que comprende usar un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para superar la resistencia a fármacos de un cáncer, que comprende usar un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Un método para inhibir la adquisición de la resistencia a fármacos de un cáncer, que comprende usar un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método de conformidad con cualquiera de [44] a [49], en donde el cáncer se selecciona a partir de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, 15 cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer hepatocelular, cáncer de glándula tiroides, cáncer de útero, cáncer de esófago, cáncer de células escamosas, leucemia, osteosarcoma, melanoma, glioblastoma, y neuroblastoma.

El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento.

20 El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un cáncer.

El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la prevención de metástasis de cáncer.

25 El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para superar la resistencia a fármacos de un cáncer.

El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la inhibición de la adquisición de resistencia a fármacos de un cáncer.

30 Efectos Ventajosos de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) que tiene actividad inhibidora de Axl. El compuesto es útil como un agente terapéutico para una enfermedad causada por la hiperfunción de Axl, una enfermedad asociada con la hiperfunción de Axl, y/o una enfermedad que implica la hiperfunción de Axl, por ejemplo, un agente anticáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[Figura 1] La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 130. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 2] La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 131. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 3] La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 132. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 4] La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 133. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 5] La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 134. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 6] La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 135. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 7] La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 136. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 8] La Figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 137. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 9] La Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 138. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 10] La Figura 10 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 139. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 11] La Figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 140. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de

difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 12] La Figura 12 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 141. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 13] La Figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 142. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 14] La Figura 14 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 143. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 15] La Figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 144. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 16] La Figura 16 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 145. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 17] La Figura 17 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 146. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 18] La Figura 18 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en el Ejemplo 147. En este dibujo, la ordenada indica (Intensidad) intensidad de difracción por unidad de conteo/segundo (cps), y la abscisa representa valores de ángulo de difracción 2θ .

[Figura 19-1] La Figura 19-1 es un diagrama que muestra un efecto provocado por el uso combinado del compuesto inhibidor de Axl de la presente solicitud con erlotinib sobre tumores derivados de HCC827 (que tiene una mutación por delección en el exón 19 del gen EGFR y exhibe una elevada sensibilidad a los inhibidores de EGFR) por vía subcutánea trasplantados en ratones. El símbolo x representa un grupo al que se le administró un vehículo tres veces al día (Tid). El símbolo

de círculo abierto representa un grupo al que se le administraron 50 mg/kg de hidrato de sulfato del Compuesto B dos veces al día (bid). El símbolo de círculo relleno representa un grupo al que se le administraron 25 mg/kg de erlotinib una vez al día (qd). El símbolo de triángulo abierto representa un grupo al que se le administraron 50 mg/kg de hidrato de sulfato del Compuesto B (bid) y 25 mg/kg de erlotinib (qd). La abscisa representa el número de días después del inicio de la administración. La ordenada representa un volumen de tumor estimado calculado a partir de ejes tumorales.

[Figura 19-2] La Figura 19-2 es un diagrama que muestra una tasa media de cambio en los pesos corporales de individuos en un ensayo sobre el uso combinado del compuesto inhibidor de Axl de la presente solicitud con erlotinib (las mismas leyendas que se utilizan en la Figura 19-1).

[Figura 20-1] La Figura 20-1 es un diagrama que muestra el efecto antitumoral de erlotinib en tumores derivados de HCC827 trasplantados vía subcutánea en ratones. El símbolo x representa un grupo de administración de vehículo. El símbolo de círculo abierto representa un grupo al que se le administraron 25 mg/kg de erlotinib. El símbolo de círculo relleno representa un grupo al que se le administraron 12.5 mg/kg de erlotinib. El símbolo de triángulo abierto representa un grupo al que se le administraron 6.25 mg/kg de erlotinib. La abscisa representa el número de días después del inicio de la administración. La ordenada representa un volumen de tumor estimado calculado a partir de ejes tumorales.

[Figura 20-2] La Figura 20-2 es un diagrama que muestra el cambio en el nivel de expresión de la proteína Axl cuando se administró erlotinib a tumores derivados de HCC827 trasplantados vía subcutánea en ratones.

DESCRIPCIÓN DE DETALLADA DE LA INVENCION

En la presente invención, Axl se refiere a una proteína codificada por un gen Axl. "Axl" incluye, por ejemplo, proteínas Axl codificadas por el gen Axl de longitud completa o proteínas Axl codificadas por una variante del gen Axl (que incluye una variante de delección, una variante de sustitución, o una variante de adición). En la presente invención, "Axl" también incluye homólogos derivados de varias especies animales.

En la presente invención, "inhibidor de Axl" se refiere a un inhibidor o una función de Axl como una tirosina quinasa.

En la presente invención, los términos "tumor" y "cáncer" se utilizan indistintamente. En la presente invención, tumor, tumor maligno, cáncer, neoplasma maligno, carcinoma, sarcoma, etc., también se pueden denominar de forma colectiva como "tumor" o "cáncer".

En la presente invención,

un "grupo alquilo de C₁-C₆" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de un "grupo alquilo de C₁-C₆" incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, y un grupo terc-butilo.

Un "grupo alcoxi de C₁-C₆" significa un grupo alcoxi que tiene un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de un "grupo alcoxi de C₁-C₆" incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, y un grupo butoxi.

Ejemplos de un "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de yodo.

Un "grupo cicloalquilo" significa un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. Ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo.

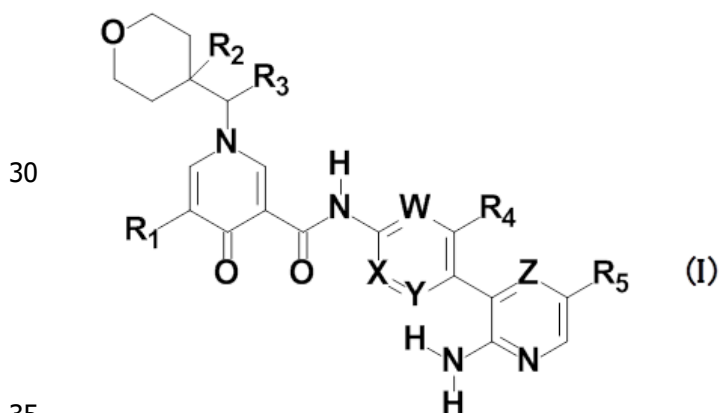
Un "grupo heterocicloalquilo" significa un grupo heterocíclico saturado monovalente. Ejemplos del mismo incluyen un grupo heterocíclico saturado que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y un grupo heterocíclico saturado que tiene un átomo de oxígeno en el anillo y específicamente incluyen grupos monovalentes derivados de pirrolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, azetidina, morfolina, dioxano, oxetano, tetrahidropirano, y quinuclidina.

Un "grupo cicloalqueno" se refiere al "grupo cicloalquilo" mencionado anteriormente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como dobles enlaces. Ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopentenilo y un grupo ciclohexenilo.

Un "grupo heterocicloalqueno" se refiere al "grupo heterocicloalquilo" mencionado anteriormente que tiene uno o más enlaces insaturados tales como dobles enlaces. Ejemplos del mismo incluyen un grupo tetrahidropiridinilo y un grupo dihidropiranilo. En lo sucesivo, se describirá cada sustituyente en la fórmula (I).

En la siguiente fórmula general (I),

Fórmula 13



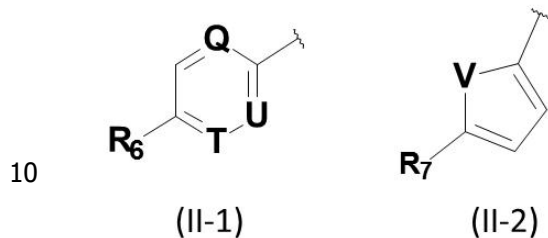
W, X, y Y representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno, C-H, C-F, o C-Cl.

Z representa un átomo de nitrógeno, C-H, C-grupo alcoxi de C₁-C₆, o C-Cl.

R₁ representa un grupo representado por la siguiente fórmula (II-1) o (II-2):

5

Fórmula 14



10

en donde en la fórmula (II-1), Q y T representan cada uno independientemente un átomo de nitrógeno, C-H, o C-F, T representa un átomo de nitrógeno o C-H, U representa un átomo de nitrógeno o C-H, y R₆ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo ciano, o un grupo trifluorometoxi, y en la fórmula (II-2), V representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y R₇ representa un grupo alquilo de C₁-C₆.

15

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, o un grupo ciano. En este contexto, el grupo alquilo de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, o un grupo propilo. El grupo alcoxi de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo metoxi o un grupo etoxi.

20

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆. El grupo alquilo de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, o un grupo propilo.

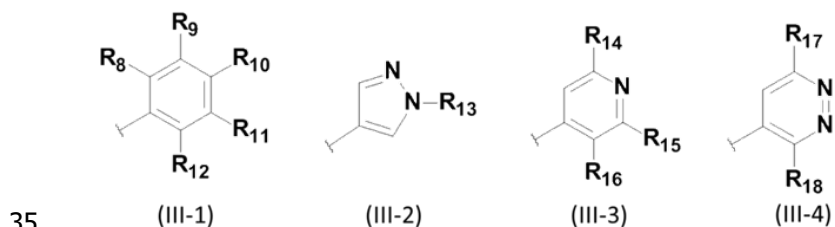
25

R₄ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆. R₄ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, o un grupo etilo.

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo representado por la siguiente fórmula (III-1), (III-2), (III-3), o (III-4):

30

Fórmula 15



35

en donde

en la fórmula (III-1),

R₈ y R₁₂ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de deuterio,

5 R₉ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi de C₁-C₆,

R₁₀ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ sustituido opcionalmente por un grupo heterocicloalquilo, o un grupo alcoxi de C₁-C₆ sustituido opcionalmente por un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente por un grupo alquilo de C₁-C₆, y

10 R₁₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C₁-C₆, o un grupo alcoxi de C₁-C₆ sustituido por deuterio,

en la fórmula (III-2),

R₁₃ representa un grupo alquilo de C₁-C₆ sustituido opcionalmente por un grupo heterocicloalquilo, o un grupo heterocicloalquilo,

15 en la fórmula (III-3),

R₁₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆,

R₁₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo alcoxi de C₁-C₆, y

R₁₆ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y

20 en la fórmula (III-4),

R₁₇ representa un grupo alcoxi de C₁-C₆, y

R₁₈ representa un grupo alcoxi de C₁-C₆.

Cuando R₅ es un grupo representado por la fórmula (III-1), el grupo heterocicloalquilo de R₁₀ es preferiblemente un grupo dioxanilo, un grupo morfolino, un grupo piperazinilo, o un grupo tetrahidropiranilo, y el grupo alquilo de C₁-C₆ es preferiblemente un grupo metoxi o un grupo etoxi. El grupo alcoxi de C₁-C₆ de R₁₁ es preferiblemente un grupo metoxi o un grupo etoxi.

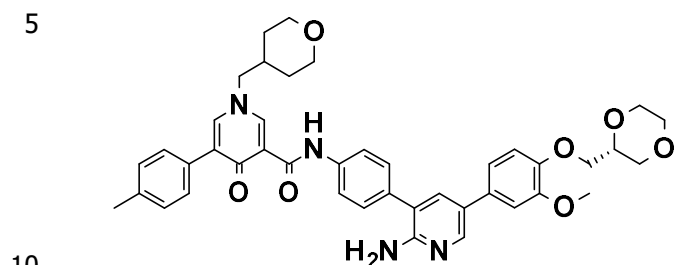
Cuando R₅ es un grupo representado por la fórmula (III-2), el grupo heterocicloalquilo de R₁₃ es preferiblemente un grupo dioxanilo, un grupo morfolino, un grupo piperazinilo, o un grupo tetrahidropiranilo, y el grupo alquilo de C₁-C₆ de R₁₃ es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es más preferiblemente cualquiera de los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

35 N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-

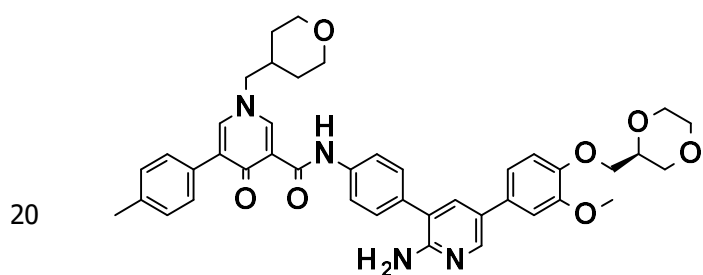
metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 16



N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

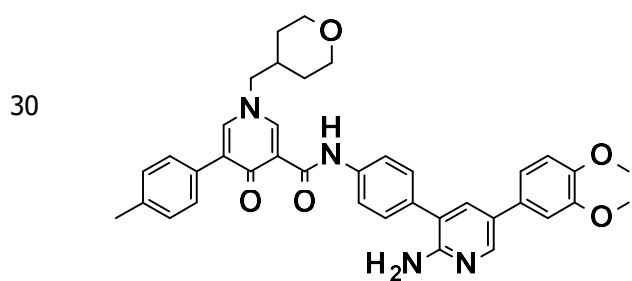
Fórmula 17



N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

25

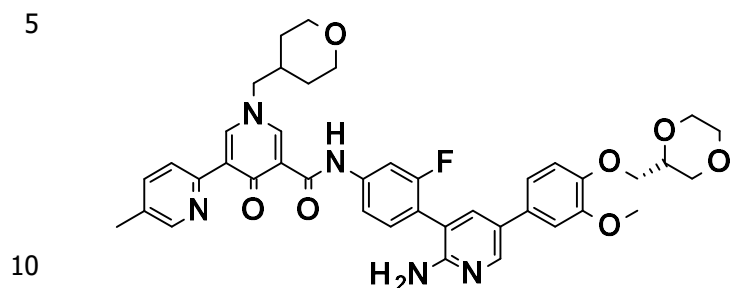
Fórmula 18



N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-

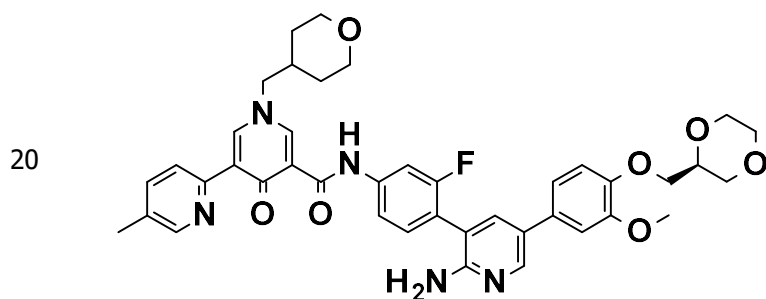
fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 19



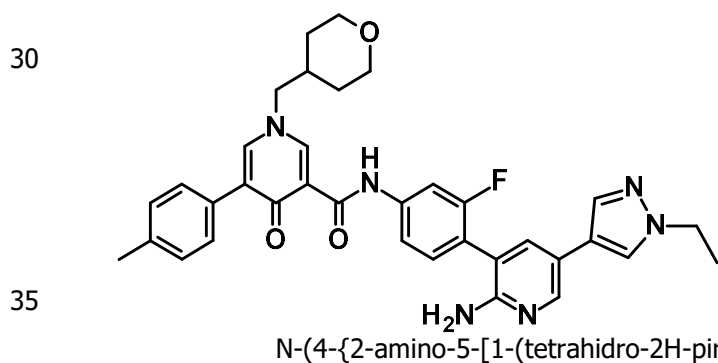
N-[4-(2-amino-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 20



N-{4-[2-amino-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-3-fluorofenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 21

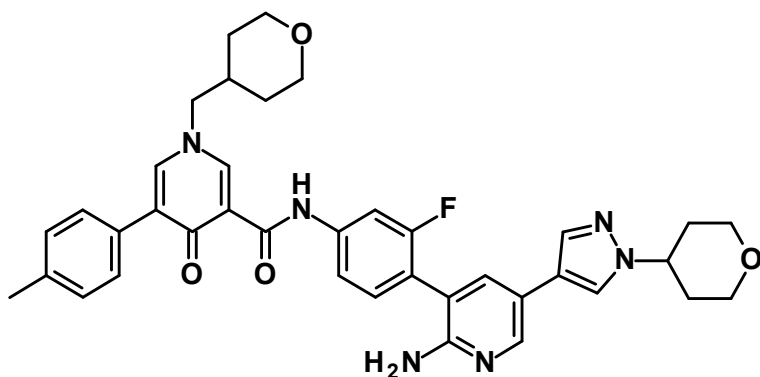


fluorofenil)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 22

5

10



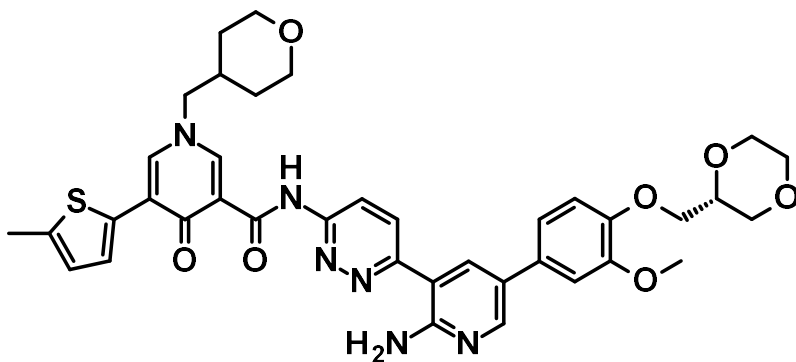
15

N-[6-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)piridazin-3-il]-5-(5-metiltiofen-2-il)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 23

20

25

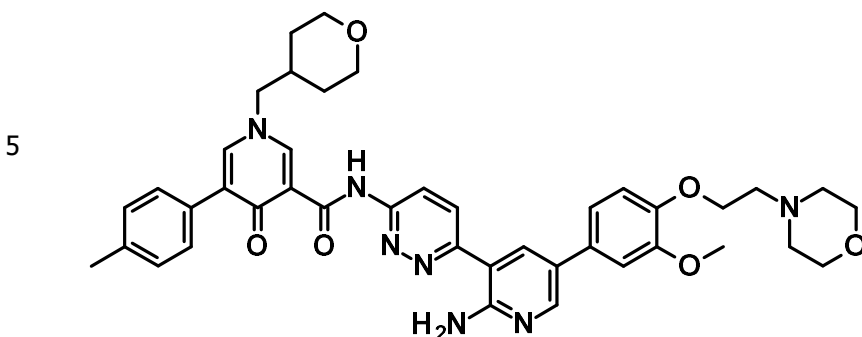


y

30

N-[6-(2-amino-5-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}piridin-3-il)piridazin-3-il]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

Fórmula 24



10 Los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención pueden tener estereoisómeros o isómeros ópticos derivados de átomos de carbono asimétricos. Todos estos estereoisómeros e isómeros ópticos y mezclas de los mismos están incluidos en la presente invención.

15 Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención pueden formar una sal farmacéuticamente aceptable, si se desea, cuando tienen un grupo básico tal como un grupo amino. Ejemplos de tales sales pueden incluir: hidrohaluros tales como clorhidratos, bromhidratos, y yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos, y fosfatos; alcanosulfonatos inferiores tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos, y etanosulfonatos; arilsulfonatos tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácidos
20 orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido málico, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos, y maleatos; y sales de aminoácidos tales como sales de ornitina, glutamatos, y aspartatos. Se prefieren hidrohaluros y sales de ácidos orgánicos.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención pueden formar en general una sal de adición de bases cuando tienen un grupo ácido tal como un
25 grupo carboxi. Ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir: sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio, y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales inorgánicas tales como sales de amonio; y sales de amina orgánica tales como sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de éster alquílico de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de
30 dietilamina, sales de trietilamina, sales de ciclohexilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-N-(2-feniletoxi)amina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio y sales de tris(hidroximetil)aminometano.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención o las sales de los mismos pueden existir en una forma libre o de solvato. Los compuestos
35 representados por la fórmula general (I) de la presente invención o las sales de los mismos pueden existir en forma de hidrato, por ejemplo, mediante la absorción de humedad en el aire. Los solvatos

no están particularmente limitados siempre y cuando el solvato sea farmacéuticamente aceptable. Específicamente, un solvato es preferiblemente un hidrato, un solvato de etanol, o similares. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede estar en una forma de N-óxido cuando contiene un átomo de nitrógeno. Estas formas de solvato y de N-óxido también están incluidas en el alcance de la presente invención. Los cristales de los compuestos de la presente invención o las sales de los mismos también están incluidos en el alcance de la presente invención.

Más específicamente, ejemplos de la sal incluyen un bromhidrato, un nitrato, un sulfato, un fosfato, un etanosulfonato, un bencenosulfonato, y un p-toluenosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.

Más ejemplos de las mismas incluyen un metanosulfonato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.

Más ejemplos de las mismas incluyen un metanosulfonato, un fosfato, y un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a cristales de los compuestos de la presente invención o las sales. En este contexto, los cristales se refieren a un sólido cuya estructura interna está formada por una repetición tridimensionalmente regular de átomos constitutivos (o un grupo de los mismos), y se distinguen de un sólido amorfo que no tiene tal estructura interna regular.

Los cristales del mismo compuesto que tienen una pluralidad de diferentes estructuras internas y propiedades fisicoquímicas (polimorfos de cristal) se pueden generar dependiendo de las condiciones de cristalización. Los cristales de la presente invención pueden ser cualquiera de estos polimorfos de cristal o pueden ser una mezcla de dos o más polimorfos de cristal.

Los cristales de la presente invención pueden absorber humedad o absorber agua cuando se dejan reposar en el aire o se pueden calentar de 25 to 150°C bajo condiciones atmosféricas normales, por ejemplo, para formar un hidrato. Los cristales de la presente invención también pueden contener un disolvente de cristalización en el disolvente o solvato residual unido.

En la presente especificación, los cristales de la presente invención se pueden representar con base en datos de difracción de rayos X de polvo. La difracción de rayos X de polvo se puede medir y analizar mediante una aproximación convencionalmente utilizada en la técnica y se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante un método descrito en los Ejemplos. En general, en

hidratos y deshidratos, la unión y la separación de agua de la cristalización pueden cambiar sus constantes reticulares y de esta manera cambiar los ángulos de difracción (2θ) en la difracción de rayos X de polvo. Además, la intensidad de los picos puede variar de conformidad con, por ejemplo, la diferencia en la superficie de crecimiento de cristal o similar (hábito cristalino). Por consiguiente, cuando los cristales de la presente invención se representan con base en datos de difracción de rayos X de polvo, los cristales cuyos ángulos de difracción de picos y patrones de difracción de rayos X de polvo en la difracción de rayos X de polvo son idénticos a aquellos de los cristales de la presente invención, así como los hidratos y los deshidratos obtenidos de estos cristales también están incluidos en el alcance de la presente invención.

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un metanosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un metanosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.74, 7.56, 8.96, 11.38, 12.36, 14.78, 15.60, 16.16, 18.70,$ y 24.10 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un bromhidrato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un bromhidrato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.84, 7.72, 9.40, 11.62, 14.92, 15.48, 16.70, 18.88, 19.32,$ y 24.40 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 2 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un nitrato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un nitrato de N-[4-(2-amino-5-{4-

[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.82, 7.66, 9.28, 9.52, 11.54, 15.26, 15.54, 16.62, 19.24$, y 24.56 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 3 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.74, 7.56, 8.92, 9.58, 11.36, 12.38, 14.68, 15.64, 16.06$, y 24.38 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 4 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un fosfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un fosfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.74, 7.56, 8.80, 9.56, 11.34, 14.56, 15.74, 23.68, 24.34$, y 24.68 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 5 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un etanosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un etanosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos

en los ángulos de difracción $2\theta = 6.72, 7.90, 12.02, 13.40, 16.90, 17.88, 19.00, 19.80, 21.26$, y 24.18 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 6 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un benzenosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un benzenosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 9.22, 10.60, 10.82, 11.10, 13.40, 15.78, 17.50, 18.66, 21.02$, y 26.10 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 7 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un p-toluenosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un p-toluenosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 4.18, 5.12, 13.44, 14.98, 16.96, 17.44, 18.92, 19.72, 20.16$, y 23.04 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 8 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un fosfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un fosfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 4.28, 8.42, 8.64, 10.54, 12.72, 13.48, 15.90, 17.00, 17.46$, y 21.26 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con

radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 9 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.66, 6.42, 7.32, 9.76, 11.00, 12.88, 18.42, 19.62, 20.54$, y 24.22 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 10 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). Además, preferiblemente la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.64, 6.40, 7.32, 9.76, 17.38, 18.42, 19.64, 20.56, 22.90$, y 24.20 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 11 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). Además, preferiblemente la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.64, 6.40, 7.30, 9.76, 17.34, 18.38, 19.34, 20.56, 21.52$, y 22.94 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 12 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). Además preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.62, 6.38, 7.28, 9.74, 17.30, 18.36, 19.54, 20.52, 22.86$, y 24.14 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 13 mediante

irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). Además preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.64, 6.40, 7.30, 9.76, 12.86, 18.40, 19.62, 20.54, 22.92$, y 24.20 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 14 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). Además preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 3.64, 6.36, 7.30, 18.36, 19.04, 19.42, 19.70, 20.12, 20.42$, y 21.32 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 15 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). Además preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 5.62, 7.18, 9.22, 10.36, 15.56, 16.40$, y 20.86 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 16 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

En un aspecto más específico, la presente invención se refiere a un cristal de un naftaleno-1,5-disulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida. Más preferiblemente, la presente invención se refiere a un cristal de un naftaleno-1,5-disulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 6.14, 6.98, 11.24, 14.84, 17.48, 19.54, 20.94, 22.38, 23.20$, y 24.70 en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 17 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). Además preferiblemente, la presente

invención se refiere a un cristal de un naftaleno-1,5-disulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida, en donde el cristal exhibe picos característicos en los ángulos de difracción $2\theta = 9.24, 9.58, 14.00, 14.46, 16.70, 17.02, 18.22, 20.24, 21.64, \text{ y } 25.52$ en un patrón de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms). El cristal exhibe el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 18 mediante irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms).

Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención pueden existir como varios isómeros que incluyen isómeros geométricos tales como isómeros cis y trans, tautómeros, o isómeros ópticos tales como isómeros d y l dependiendo de los tipos y las combinaciones de los sustituyentes. Los compuestos de la presente invención también incluyen todos estos isómeros y estereoisómeros, y mezclas de cualquiera de las proporciones de estos isómeros y estereoisómeros, a menos que se especifique lo contrario.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen los compuestos. Ejemplos de los isótopos atómicos incluyen deuterio (^2H), también denominado como D en la presente especificación, tritio (^3H), iodo-125 (^{125}I), y carbono-14 (^{14}C). Estos compuestos son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación (por ejemplo, reactivos de ensayo), y agentes de diagnóstico (por ejemplo, agentes de formación de imágenes de diagnóstico *in vivo*). Todas las variantes isotópicas de los compuestos representados por la fórmula general (I) están incluidos en el alcance de la presente invención, ya sea radiactivos o no radiactivos.

La presente invención también abarca compuestos que se convierten en los compuestos representados por la fórmula general (I) que actúan como ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención a través de reacciones con una enzima, ácido gástrico o similares bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, "compuestos de profármaco farmacéuticamente aceptables" que se convierten en los compuestos representados por la fórmula general (I) mediante oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc., o se convierten en los compuestos representados por la fórmula general (I) mediante hidrólisis, etc., por medio de ácido gástrico o similar.

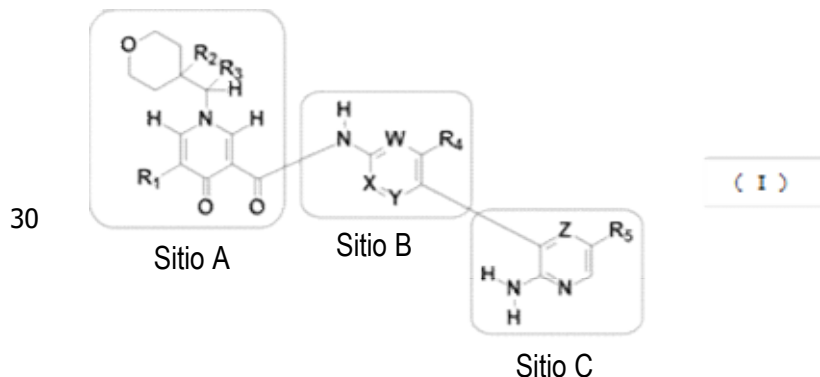
Ejemplos de los profármacos de los compuestos representados por la fórmula general (I) en los cuales está presente un grupo amino pueden incluir compuestos en los cuales el grupo amino es acilado, alquilado, o fosforilado (por ejemplo, compuestos en los cuales el grupo amino es eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-

il)metoxycarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloiximetilado, o terc-butilado). Ejemplos de los profármacos de los compuestos representados por la fórmula general (I) en los cuales está presente un grupo hidroxí pueden incluir compuestos en los cuales el grupo hidroxí es acilado, alquilado, fosforilado, o boratado (por ejemplo, compuestos en los cuales el grupo hidroxí es acetilado, palmitoílado, propanoílado, pivaloílado, succinílado, fumarílado, alanílado o dimetilaminometilcarbonilado). Ejemplos de los profármacos de los compuestos representados por la fórmula general (I) en los cuales está presente un grupo carboxi incluyen compuestos en los cuales el grupo carboxi es esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos en los cuales el grupo carboxi es etilo esterificado, fenilo esterificado, carboximetilo esterificado, dimetilaminometilo esterificado, pivaloiloiximetilo esterificado, etoxycarboniloietilo esterificado, amidado o metilamidado).

Los profármacos de los compuestos de la presente invención se pueden producir a partir de los compuestos representados por la fórmula general (I) mediante métodos conocidos en la técnica. Los profármacos de los compuestos de la presente invención también incluyen compuestos que se convierten en los compuestos representados por la fórmula general (I) bajo condiciones fisiológicas tal como se describe en "Iyakuhin No Kaihatsu" [Development of Pharmaceuticals], Vol. 7, Bunshi Sekkei [Molecular Design], Hirokawa Shoten, 1990, pp. 163-198.

A continuación, se describirán los procesos de producción típicos para los compuestos representados por la fórmula general (I). Los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante diversos procesos de producción. Los procesos de producción mostrados a continuación se proporcionan simplemente con fines ilustrativos, y la presente invención no se debe interpretar que será limitada de ese modo. Cada reacción se puede llevar a cabo con sustituyentes protegidos con grupos de protección apropiados según sea necesario, y el tipo del grupo de protección no está particularmente limitado.

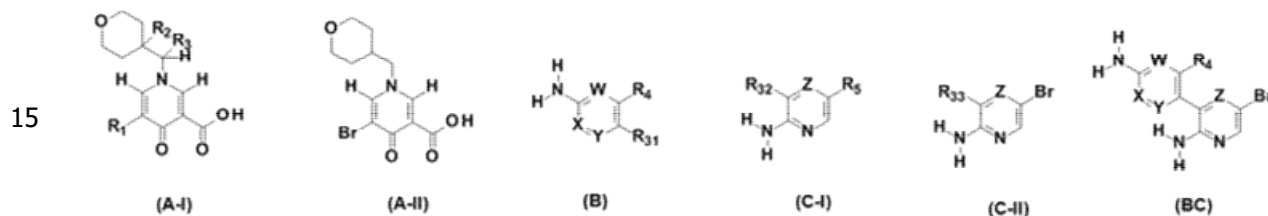
25 Fórmula 25



Se puede suponer que los compuestos de fórmula general (I) están constituidos por sitios independientes, es decir, sitio A sitio B, y sitio C tal como se describió anteriormente. Ejemplos

de los principales procedimientos de síntesis incluyen, pero no están limitados particularmente a, un método que implica primero unir un compuesto (B) a un compuesto (C-I) y unir el complejo a un compuesto (A-I), un método que implica primero unir un compuesto (A-I) a un compuesto (B) y unir el complejo a un compuesto (C-I), un método que implica primero unir un compuesto (B) a un compuesto (C-I), unir el complejo a un compuesto (A-II) y, a continuación convertir el grupo bromo en R_5 , un método que implica convertir el grupo bromo de un compuesto (BC) en R_5 y a continuación unir el compuesto resultante a un compuesto (A-I) o un compuesto (A-II), un método que implica primero unir un compuesto (A-I) a un compuesto (BC) y a continuación convertir el grupo bromo en R_5 , y un método que implica unir un complejo de compuesto (A-I)-compuesto (B) a un compuesto (C-II) y a continuación convertir el grupo bromo en R_5 .

Fórmula 26



en donde R_1 a R_5 , W, X, Y, y Z son tal como se definieron anteriormente; R_{31} es un sustituyente necesario para la unión del compuesto (B) al compuesto (C-I) o al compuesto (C-II) y representa un grupo halógeno, un grupo triflato, ácido borónico, o éster del ácido borónico; R_{32} es un sustituyente necesario para la unión del compuesto (B) al compuesto (C-I) y representa un grupo halógeno, un grupo triflato, ácido borónico, o éster del ácido borónico; y R_{33} es un sustituyente necesario para la unión del compuesto (B) al compuesto (C-II) y representa ácido borónico o éster del ácido borónico.

Primero, se describirá el método para sintetizar el compuesto (A-I).

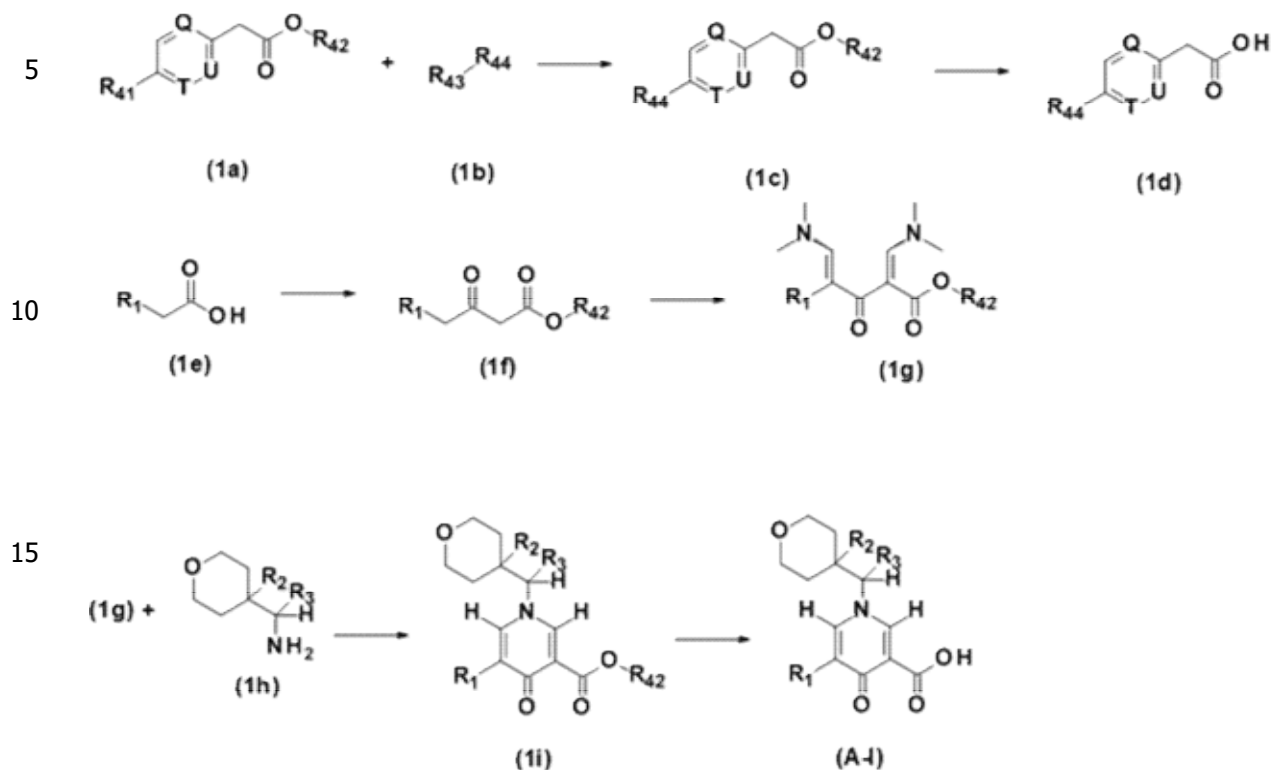
25

Proceso de producción 1

El compuesto (A-I) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 1:

ESQUEMA DE REACCIÓN 1

Fórmula 27



en donde R_1 a R_3 , Q, T, y U son tal como se definieron anteriormente; R_{41} representa un grupo halógeno; R_{42} es un grupo protector para el ácido carboxílico y representa un grupo alquilo de C_1 - C_6 ; R_{43} representa ácido borónico o éster del ácido borónico; y R_{44} representa un grupo alquilo de C_1 - C_6 o un grupo cicloalquilo de C_1 - C_6 . El compuesto (1d) se incluye en el compuesto (1e).

25 **Síntesis del compuesto (1c)**

El compuesto (1a) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada se puede someter a una reacción de acoplamiento con el compuesto (1b) comercialmente disponible o el compuesto (1b) sintetizado mediante un método mostrado en el proceso de producción 4, el proceso de producción 5, o el proceso de producción 6 en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio, terc-butóxido, o trietilamina, y un catalizador de metal de transición tal como tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II), complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]paladio (II)-diclorometano, acetato de paladio (II), yoduro de cobre (I), o cloruro de cobre (I) para obtener el compuesto (1c). La reacción también se puede llevar a cabo en presencia de un ligando tal como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, dibencilidenacetona, 1,3-bis(difenilfosfina)propano, 2-

diciclohexilfosfino-2'4',6'-triisopropilbifenilo, o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano. La reacción también se puede llevar a cabo utilizando dos o más tipos de catalizadores de metal de transición en combinación. Ejemplos del disolvente incluyen, pero no están limitados particularmente a, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, tolueno, agua, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. El tratamiento mencionado anteriormente también se puede llevar a cabo con un microondas en un tubo sellado. La base orgánica o inorgánica se puede utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (1a). El catalizador de metal de transición o el ligando se pueden utilizar en 0.001 a 1 equivalente molar, preferiblemente de 0.05 a 1 equivalente molar, con respecto al compuesto (1c). El éster del ácido borónico se puede utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (1c).

15 Síntesis del compuesto (1d)

El compuesto (1c) se puede hidrolizar con un ácido tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o un álcali tal como hidróxido de sodio o carbonato de potasio para obtener el compuesto (1d). La base o el ácido se pueden utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares con respecto al compuesto (1c). Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, metanol, etanol, propanol, agua, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

Síntesis del compuesto (1f)

El compuesto (1e) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada se puede activar y hacer reaccionar con monoéster del ácido malónico o una sal del mismo en presencia de cloruro de magnesio para obtener el compuesto (1f). Ejemplos del método para activar ácido carboxílico pueden incluir un método que utiliza 1,1'-carbonildiimidazol y un método mediado por cloruro de ácido. Se puede agregar una base, si es necesario, al sistema de reacción. Ejemplos de la base pueden incluir trietilamina. La base se puede utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 2 a 10 equivalentes molares, con respecto al compuesto (1e). Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de -78°C a 100°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente la temperatura

ambiente a 100°C.

Síntesis del compuesto (1g)

El compuesto (1f) se puede tratar con N,N-dimetilformamida dimetilacetal para
5 obtener el compuesto (1g). El N,N-dimetilformamida dimetilacetal se puede utilizar en 2 hasta un
exceso de equivalentes molares con respecto al compuesto (1f). Ejemplos del disolvente para su uso
en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, tolueno, xileno, diclorometano,
etanol, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, y disolventes mixtos de los mismos.
Alternativamente, la reacción se lleva a cabo sin el disolvente. La temperatura de reacción está
10 usualmente en el intervalo de 0°C a 300°C, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente la
temperatura ambiente a 130°C.

Síntesis del compuesto (1i)

El compuesto (1g) se puede tratar con el compuesto (1h) comercialmente disponible
15 o sintetizado de forma apropiada para obtener el compuesto (1i). Ejemplos del disolvente para su
uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, tolueno, acetato de etilo,
etanol, 1,4-dioxano, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está
usualmente en el intervalo de -78°C a 130°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente
en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.
20 La reacción se puede llevar a cabo, si es necesario, mediante la adición de una base orgánica o
inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio, o
trietilamina, o un ácido tal como ácido acético, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, o ácido
sulfúrico. El compuesto (1h), la base, o el ácido se pueden utilizar en 1 hasta un exceso de
equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto
25 (1g).

Síntesis del compuesto (A-I)

El compuesto (A-I) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del
compuesto (1d).

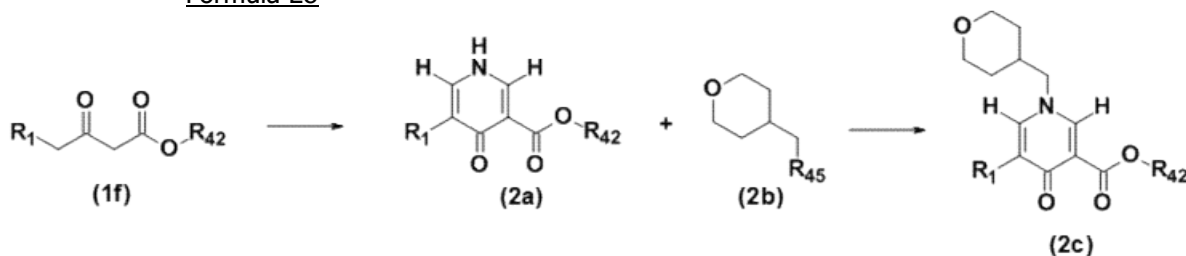
30

Proceso de producción 2

El compuesto (1i) también se puede sintetizar mediante, pero no limitado
particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 2:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2Fórmula 28

5



10 en donde R_1 y R_{42} son tal como se definieron anteriormente; y R_{45} representa un grupo halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, o un grupo p-toluenosulfonilo. El compuesto (2c) se incluye en el compuesto (1i).

Síntesis del compuesto (2a)

15

El compuesto (2a) está comercialmente disponible o se puede sintetizar a partir del compuesto (1f) con referencia a informes anteriores tal como J. Heterocyclic Chem. 17, 359 (1980) y Chem. Pharm. Bull. 43, 450 (1995).

Síntesis del compuesto (2c)

20

El compuesto (2a) se puede tratar con el compuesto (2b) en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butoxido de potasio, o trietilamina para obtener el compuesto (2c). Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, acetonitrilo, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el

25 intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. El compuesto (2b) o la base se pueden utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (2a).

A continuación, se describirá el método para sintetizar el compuesto (A-II).

30

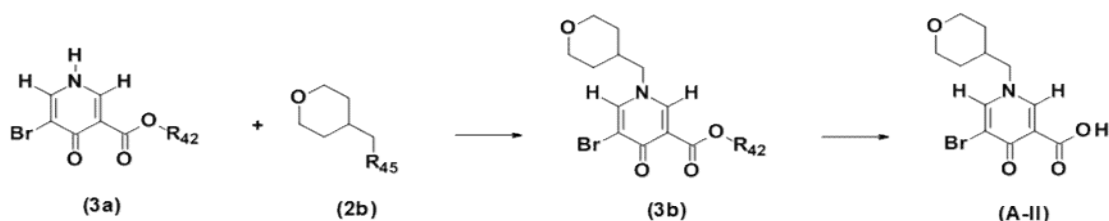
Proceso de producción 3

El compuesto (A-II) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 3:

35

ESQUEMA DE REACCIÓN 3

[Fórmula 29]



en donde R₄₂ y R₄₅ son como se definen antes.

Síntesis del compuesto (3b)

El compuesto (3a) comercialmente disponible o el compuesto (3a) que se puede sintetizar fácilmente con referencia a informes anteriores tal como J. Med. Chem. 51, 5330 (2008) se puede tratar con el compuesto (2b) en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butoxido de potasio, o trietilamina para obtener el compuesto (3b). Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, acetonitrilo, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. El compuesto (2b) o la base se pueden utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (3a).

Síntesis del compuesto (A-II)

El compuesto (A-II) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (A-I) en el [Proceso de producción 1].

A continuación, se describirá el método para sintetizar el compuesto (C-I).

Cuando R₅ es un átomo de hidrógeno, el compuesto (C-I) está comercialmente disponible o se puede sintetizar fácilmente a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido en la literatura.

Cuando R₅ es un grupo distinto de un átomo de hidrógeno, el compuesto (C-I) se puede sintetizar mediante un método tal como en el proceso de producción 4 al proceso de producción 7 proporcionados a continuación. Específicamente, el compuesto (4c), el compuesto (5h), o el compuesto (6c) que constituyen a R₅ se sintetizan mediante la selección de cualquiera de los métodos mostrados en el proceso de producción 4 al proceso de producción 6. A continuación, el compuesto (C-I) se puede sintetizar mediante el proceso de producción 7 utilizando el compuesto de

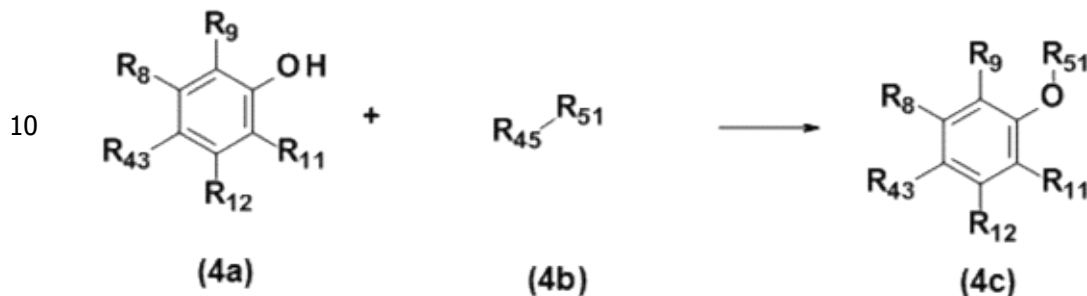
esta manera sintetizado o un compuesto comercialmente disponible, aunque el método de síntesis no está particularmente limitado al mismo.

Proceso de producción 4

5

ESQUEMA DE REACCIÓN 4

Fórmula 30



15 en donde R_8 , R_9 , R_{11} , R_{12} , R_{43} , y R_{45} son tal como se definieron anteriormente; y R_{51} representa un grupo alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por un grupo heterocicloalquilo.

Síntesis del compuesto (4c)

20 El compuesto (4a) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada se pueden tratar con el compuesto (4b) en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio, o trietilamina para obtener el compuesto (4c). Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, acetonitrilo, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

25 El compuesto (4b) o la base se pueden utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (4a).

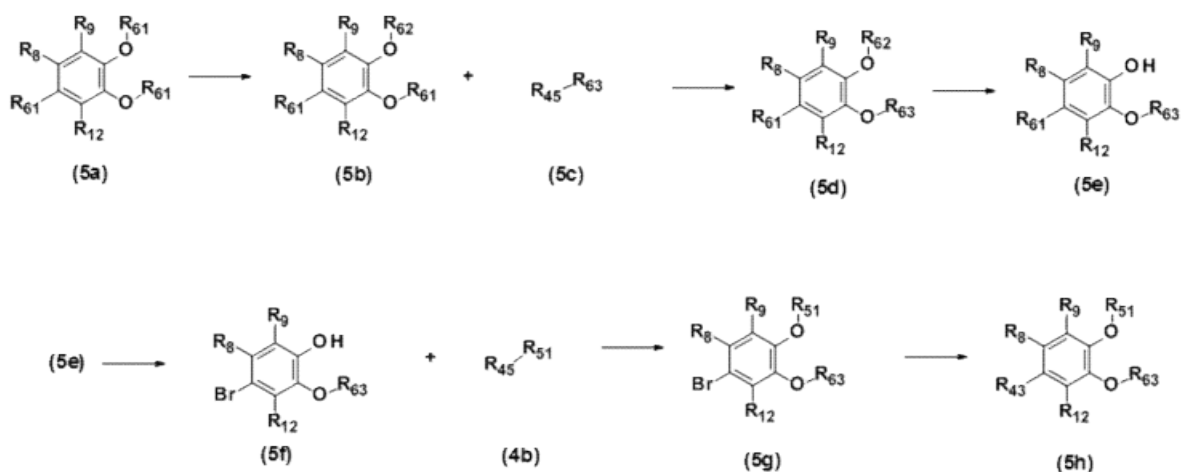
Proceso de producción 5

ESQUEMA DE REACCIÓN 5

5

[Fórmula 31]

10



15

25

Síntesis del compuesto (5b)

30

35

en donde R₈, R₉, R₁₂, R₄₃, R₄₅, y R₅₁ son tal como se definieron anteriormente; R₆₁ representa un átomo de deuterio o de hidrógeno; R₆₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo protector sustituido con deuterio para el grupo hidroxilo, en donde los ejemplos del grupo protector incluyen grupos éter tipificados por un grupo tetrahidropiraniolo, grupos sililo tipificados por un grupo t-butildifenilsililo, grupos éster tipificados por un grupo acetilo, y grupos carbonato tipificados por un grupo carbonato de vinilo; y R₆₃ representa un grupo alquilo de C₁-C₆ sustituido con deuterio.

Solamente uno de los dos grupos hidroxilo en el compuesto (5a) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada se puede proteger para obtener el compuesto (5b). Por ejemplo, el compuesto (5a) se puede tratar con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de un ácido tal como sal de piridina del ácido p-toluensulfónico para obtener el compuesto (5b) con solamente uno de los grupos hidroxilo protegido con un grupo tetrahidropiraniolo, aunque el método para proteger el grupo hidroxilo no está particularmente limitado al mismo. Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, diclorometano, cloroformo, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. El compuesto (4b) o el ácido se pueden utilizar en 0.01 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 0.01 a 1 equivalente molar, con respecto al compuesto

(5a).

Síntesis del compuesto (5d)

El compuesto (5b) se puede tratar con el compuesto (5c) en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio, o trietilamina para obtener el compuesto (5d). Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, acetonitrilo, acetona, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. El compuesto (5c) o la base se pueden utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (5b).

Síntesis del compuesto (5e)

El compuesto (5d) se puede tratar con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido acético, o sal de piridina del ácido p-toluensulfónico para obtener el compuesto (5e). Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, etanol, metanol, isopropanol, agua, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. El compuesto (4b) o el ácido se pueden utilizar en 0.01 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 0.01 a 1 equivalente molar, con respecto al compuesto (5d).

Síntesis del compuesto (5f)

El compuesto (5e) se puede tratar con un reactivo de bromación tal como N-bromosuccinimida o bromato de potasio para obtener el compuesto (5f). Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, N,N-dimetilformamida, una solución al 30% de ácido bromhídrico en ácido acético, ácido acético, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. El reactivo de bromación se puede utilizar en 0.1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente 0.1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (5e).

Síntesis del compuesto (5g)

El compuesto (5g) se puede obtener mediante la misma operación que en el

[Proceso de producción 4].

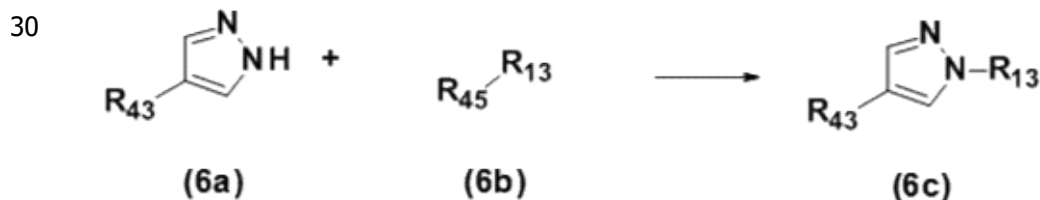
Síntesis del compuesto (5h)

El compuesto (5g) se puede tratar con éster del ácido borónico tal como bis(pinacolato)diboro o pinacol boro en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, acetato de potasio, fosfato de potasio, terc-butóxido, o trietilamina, un catalizador de metal de transición tal como tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II), complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II)-diclorometano, complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II)-diclorometano, o cloruro de 1,3-bis(difenilfosfino)propano níquel (II), y un ligando tal como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, dibencilidenacetona, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-triisopropilbifenilo, o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano para obtener el compuesto (5h). Ejemplos del disolvente incluyen, pero no están limitados particularmente a, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, tolueno, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de 0°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente. El tratamiento mencionado anteriormente también se puede llevar a cabo con un microondas en un tubo sellado. La base orgánica o inorgánica se puede utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (5g). El catalizador de metal de transición o el ligando se pueden utilizar en 0.001 a 1 equivalente molar, preferiblemente de 0.05 a 1 equivalente molar, con respecto al compuesto (5g). El éster del ácido borónico se puede utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (5g).

Proceso de producción 6

ESQUEMA DE REACCIÓN 6

Fórmula 32



35 en donde R₁₃, R₄₃, y R₄₅ son tal como se definieron anteriormente.

Síntesis del compuesto (6c)

El compuesto (6c) se puede obtener mediante la misma operación que en el [Proceso de producción 4] utilizando los compuestos (6a) y (6b) comercialmente disponibles o sintetizados de forma apropiada.

5

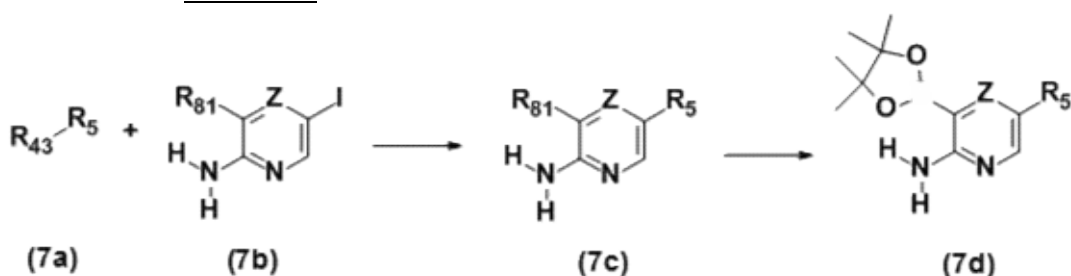
Proceso de producción 7

ESQUEMA DE REACCIÓN 7

10

Fórmula 33

15



20

en donde R₅ y R₄₃ son tal como se definieron anteriormente; y R₈₁ representa un grupo halógeno. El compuesto (7a) es un compuesto del ácido borónico o del éster de ácido borónico que contiene el compuesto (4c), el compuesto (5h), o el compuesto (6c). El compuesto (7c) y el compuesto (7d) se incluyen en el compuesto (C-I).

Síntesis del compuesto (7c)

25

El compuesto (7b) se puede someter a una reacción de acoplamiento con el compuesto (7a) comercialmente disponible o el compuesto (7a) sintetizado mediante un método mostrado en el proceso de producción 4, el proceso de producción 5 o el proceso de producción 6 de la misma manera que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] para obtener el compuesto (7c).

Síntesis del compuesto (7d)

30

El compuesto (7d) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (5h) en el [Proceso de producción 5] utilizando el compuesto (7c) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada.

A continuación, se describirá el método para sintetizar un complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I).

35

El complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I) se puede sintetizar mediante un

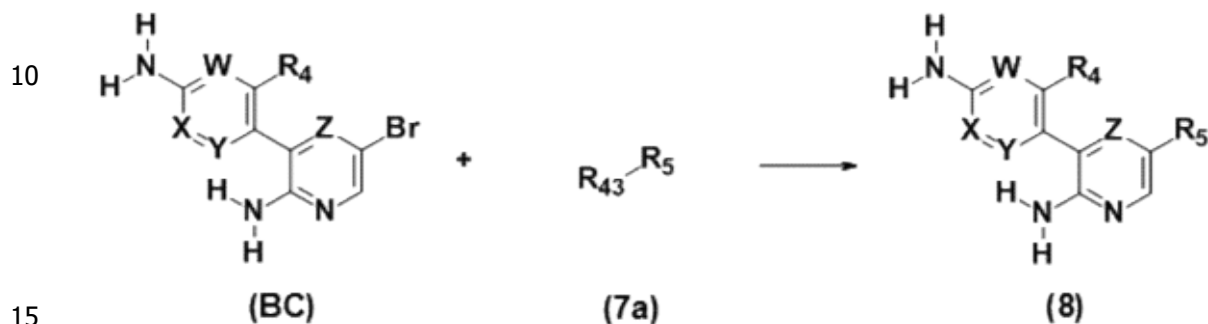
método para convertir el grupo bromo del compuesto (BC) en R₅ tal como se muestra en el [Proceso de producción 8], aunque el método de síntesis no está particularmente limitado al mismo.

Proceso de producción 8

5

ESQUEMA DE REACCIÓN 8

Fórmula 34

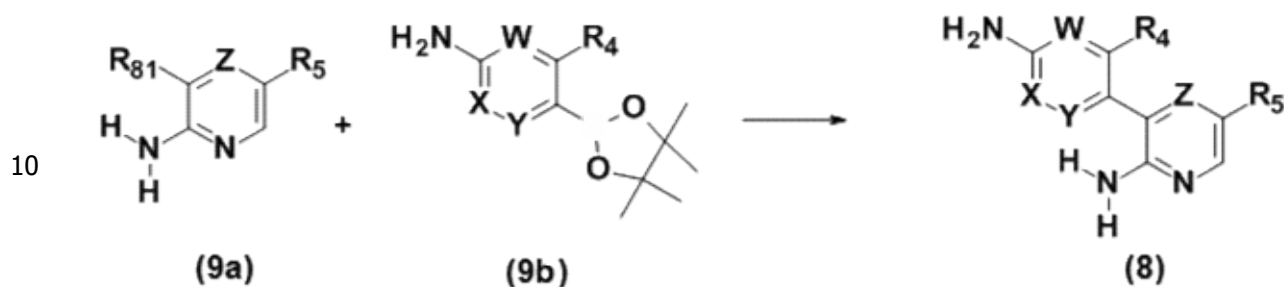


en donde R₄, R₅, W, X, Y, Z, y R₄₃ son tal como se definieron anteriormente. El compuesto (8) se incluye en el complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I).

20 El compuesto (8) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] utilizando el compuesto (BC) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada o el compuesto (8).

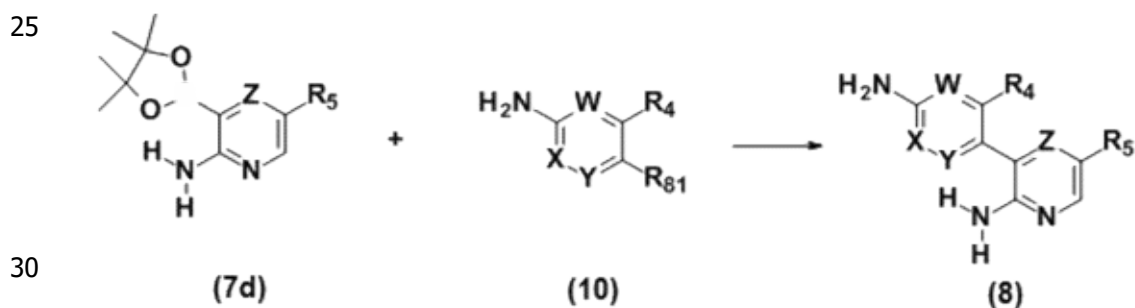
El compuesto (8) también se puede sintetizar mediante un método mostrado en el [Proceso de producción 9] o el [Proceso de producción 10], aunque el método de síntesis no está particularmente limitado a los mismos.

25

Proceso de producción 9**ESQUEMA DE REACCIÓN 9**Fórmula 35

15 en donde R_4 , R_5 , W , X , Y , Z , y R_{81} son tal como se definieron anteriormente. El compuesto (8) se incluye en el complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I).

El compuesto (8) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] utilizando los compuestos (9a) y (9b) comercialmente disponibles o sintetizados de forma apropiada.

Proceso de producción 10**ESQUEMA DE REACCIÓN 10**Fórmula 36

en donde R_4 , R_5 , W , X , Y , Z , y R_{81} son tal como se definieron anteriormente. El compuesto (8) se incluye en el complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I).

35 El compuesto (8) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] utilizando el compuesto (7d) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada o el compuesto (10).

A continuación, se describirá el método de síntesis para unir el complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I) al compuesto (A-I).

El complejo de compuesto(B)-compuesto (C-I) se puede unir al compuesto (A-I) de conformidad con el siguiente proceso de producción 11 o el siguiente proceso de producción 12:

5

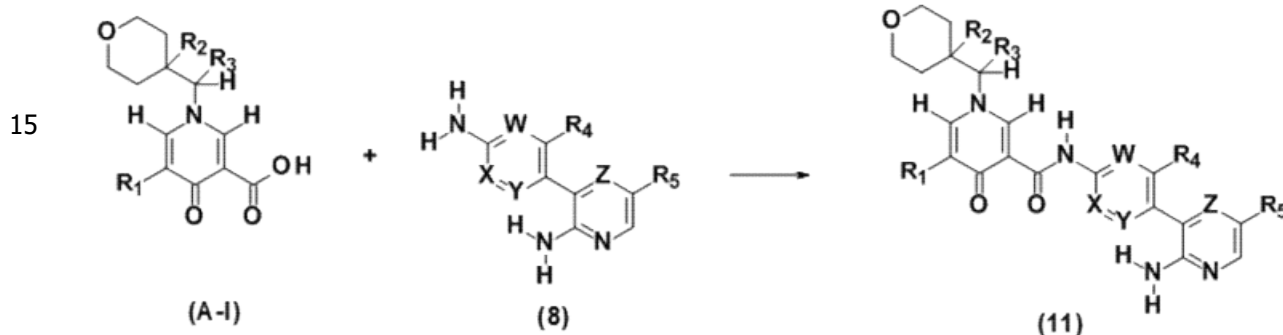
Proceso de producción 11

El compuesto (11) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 11:

10

ESQUEMA DE REACCIÓN 11

Fórmula 37



20

en donde R_1 a R_5 , W, X, Y, y Z son tal como se definieron anteriormente. El compuesto (8) se incluye en el complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I).

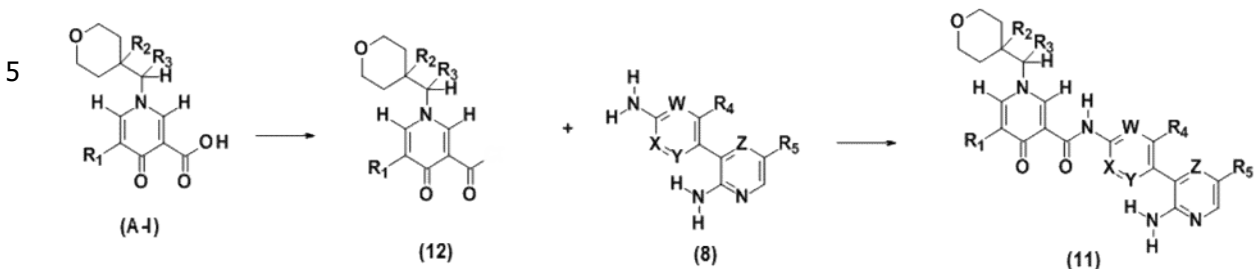
El compuesto (A-I) se puede hacer reaccionar con el compuesto (8) en presencia de un agente de condensación para obtener el compuesto (11). Ejemplos del agente de condensación incluyen, pero no están limitados a, hexafluorofosfato de N-[1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoamino)dimetilamino(morfolino)]uronio (COMU). Ejemplos del disolvente para su uso en la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, N,N-dimetilformamida, diclorometano, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de -78°C a 200°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C a 100°C . El agente de condensación se puede utilizar en 1 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto al compuesto (A-I).

30

Proceso de producción 12

El compuesto (11) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 12:

35

ESQUEMA DE REACCIÓN 12Fórmula 38

10 en donde R_1 a R_5 , W, X, Y, y Z son tal como se definieron anteriormente. El compuesto (8) se incluye en el complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I).

El compuesto (A-I) se puede tratar con un reactivo halogenante ácido tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo para obtener el compuesto (12), el cual se trata a continuación con el compuesto (8) para obtener el compuesto (11). Ejemplos del disolvente para su uso en la

15 reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, diclorometano, dicloroetano, y disolventes mixtos de los mismos. El reactivo halogenante ácido se puede utilizar en 0.9 hasta un exceso de equivalentes molares, preferiblemente de 0.9 a 2 equivalentes molares, con respecto al compuesto (A-I).

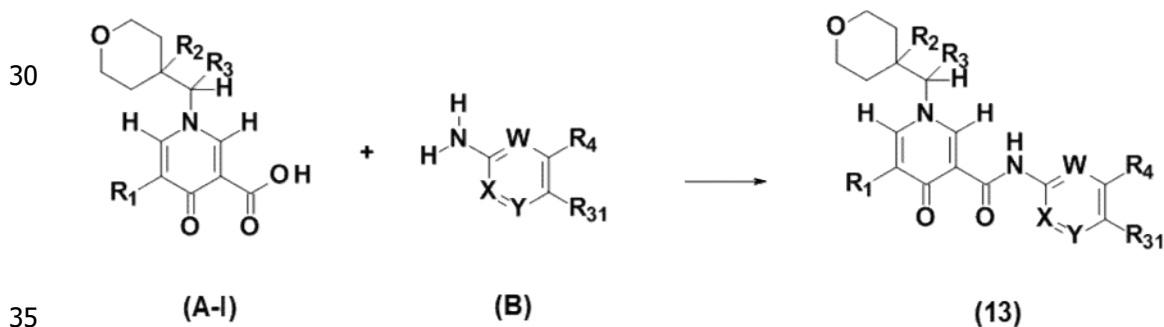
A continuación, se describirá el método para sintetizar el complejo de compuesto (A-I)-compuesto (B).

20

Proceso de producción 13

El compuesto (13) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 13.

25

ESQUEMA DE REACCIÓN 13Fórmula 39

en donde R_1 a R_4 , W, X, Y, Z, y R_{31} son tal como se definieron anteriormente. El compuesto (13) se

incluye en el complejo de compuesto (A-I)-compuesto (B).

Síntesis del compuesto (13)

El compuesto (B) está comercialmente disponible o se puede sintetizar fácilmente a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido en la literatura. El compuesto (13) se puede obtener mediante la misma operación que en el [Proceso de producción 11] utilizando el compuesto (A-I) y el compuesto (B) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada.

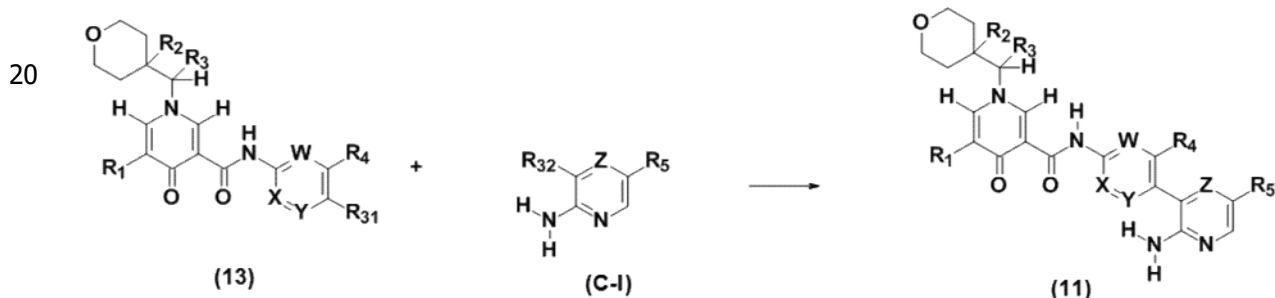
A continuación, se describirá el método de síntesis para unir el complejo de compuesto (A-I)-compuesto (B) al compuesto (C-I).

Proceso de producción 14

El compuesto (11) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 14:

ESQUEMA DE REACCIÓN 14

Fórmula 40



en donde R₁ a R₅, W, X, Y, y Z son tal como se definieron anteriormente; cuando R₃₁ es un grupo halógeno, un grupo triflato, or similares, R₃₂ representa ácido borónico o éster del ácido borónico; y cuando R₃₁ es ácido borónico o éster del ácido borónico, R₃₂ representa un grupo halógeno, un grupo triflato, o similares. El compuesto (13) se incluye en el complejo de compuesto (A-I)-compuesto (B).

Síntesis del compuesto (11)

El compuesto (11) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] utilizando el compuesto (13) y el compuesto (C-I) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada.

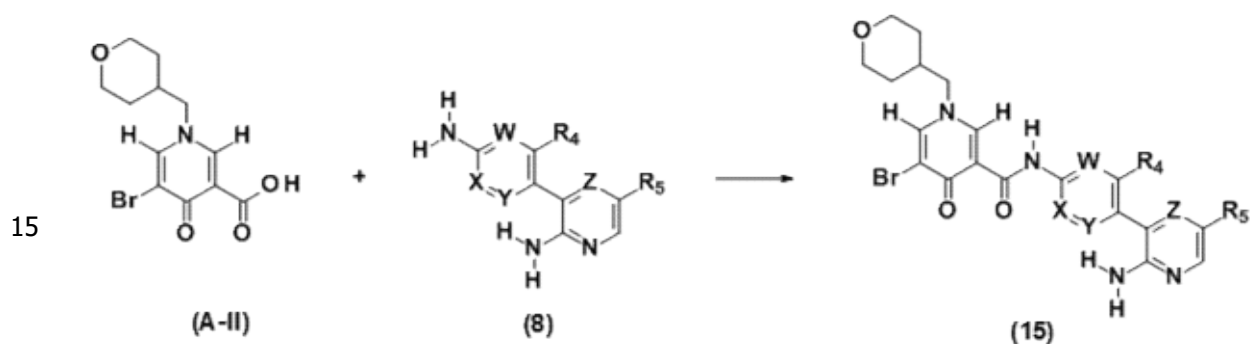
A continuación, se describirá el método de síntesis para unir el complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I) al compuesto (A-II).

Proceso de producción 15

El compuesto (15) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 15:

ESQUEMA DE REACCIÓN 15

Fórmula 41



en donde R_4 a R_5 , W, X, Y, y Z son tal como se definieron anteriormente. El compuesto (8) se incluye en el complejo de compuesto (B)-compuesto (C-I).

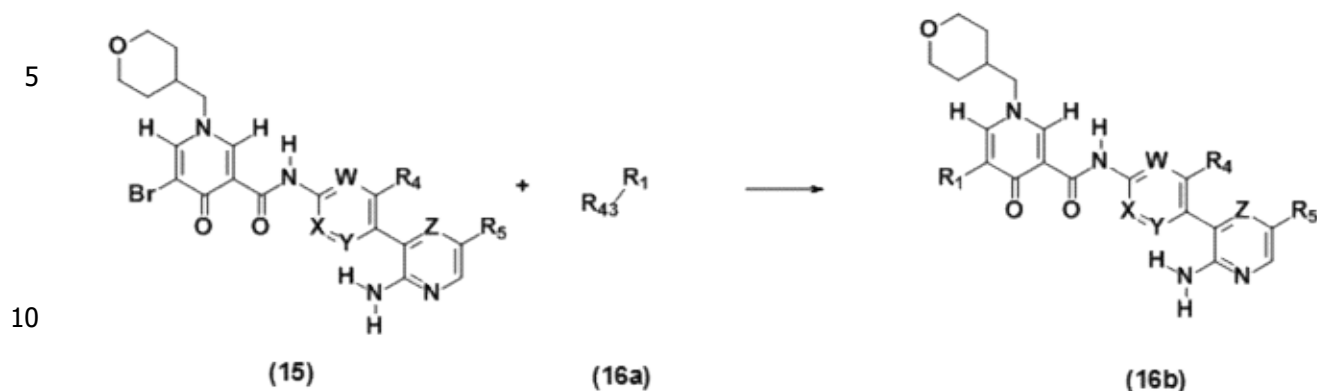
Síntesis del compuesto (15)

El compuesto (15) se puede obtener mediante la misma operación que en el [Proceso de producción 11] utilizando el compuesto (A-II) y el compuesto (8).

A continuación, se describirá el método de síntesis para convertir el grupo bromo del complejo de compuesto (A-II)-compuesto (B)-compuesto (C-I) en R_1 .

Proceso de producción 16

El compuesto (16b) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 16:

ESQUEMA DE REACCIÓN 16Fórmula 42

en donde R_1 , R_4 a R_5 , W , X , Y , Z , y R_{43} son tal como se definieron anteriormente. El compuesto (15) se incluye en el complejo de compuesto (A-I)-compuesto (B)-compuesto (C-I).

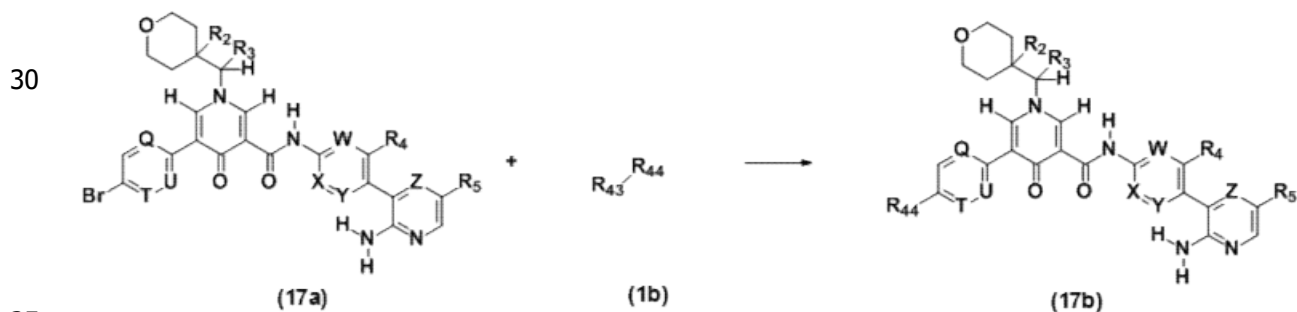
Síntesis del compuesto (16b)

El compuesto (16b) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] utilizando el compuesto (15) y el compuesto (16a) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada.

A continuación, se describirá el método de síntesis para convertir el grupo halógeno del complejo de compuesto (A-I)-compuesto (B)-compuesto (C-I) en un grupo alquilo.

Proceso de producción 17

El compuesto (17b) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 17:

ESQUEMA DE REACCIÓN 17Fórmula 43

en donde R_2 a R_5 , Q , T , U , W , X , Y , Z , R_{43} , y R_{44} son tal como se definieron anteriormente. El

compuesto (17a) y el compuesto (17b) se incluyen en el complejo de compuesto (A-I)-compuesto (B)-compuesto (C-I).

Síntesis del compuesto (17b)

El compuesto (17b) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] utilizando el compuesto (17a) y el compuesto (1b) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada.

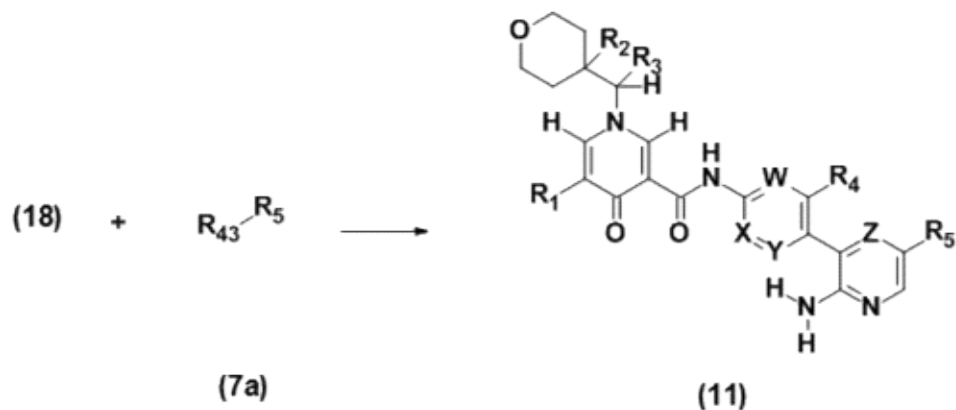
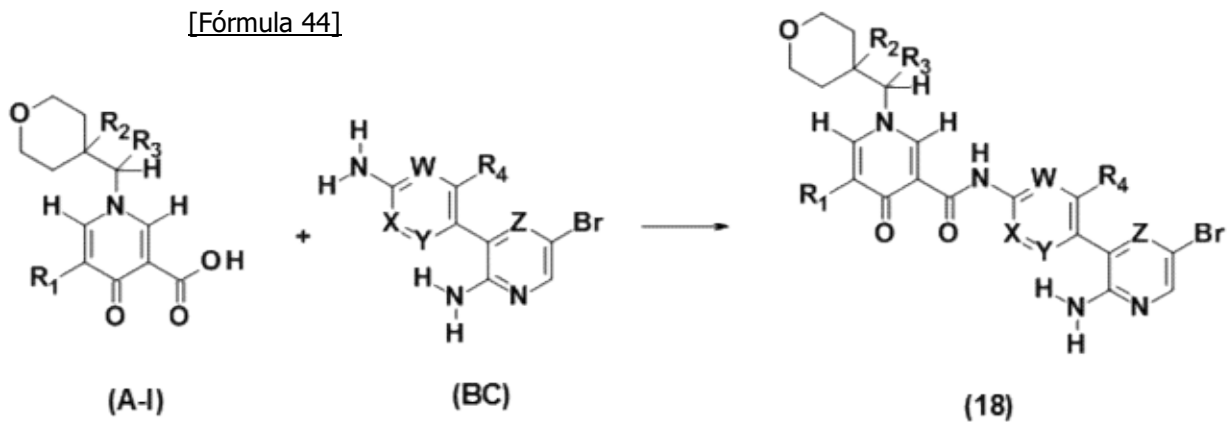
A continuación, se describirá el método de síntesis para unir el compuesto (A-I) al compuesto (BC) y a continuación convertir el grupo bromo en R₅.

Proceso de producción 18

El compuesto (11) se puede sintetizar mediante, pero no limitado particularmente a, un método tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 18:

ESQUEMA DE REACCIÓN 18

[Fórmula 44]



en donde R_1 a R_5 , W , X , Y , Z , y R_{43} son tal como se definieron anteriormente.

Síntesis del compuesto (18)

El compuesto (18) se puede obtener mediante la misma operación que en el [Proceso de producción 11] utilizando el compuesto (A-I) y el compuesto (BC).

Síntesis del compuesto (11)

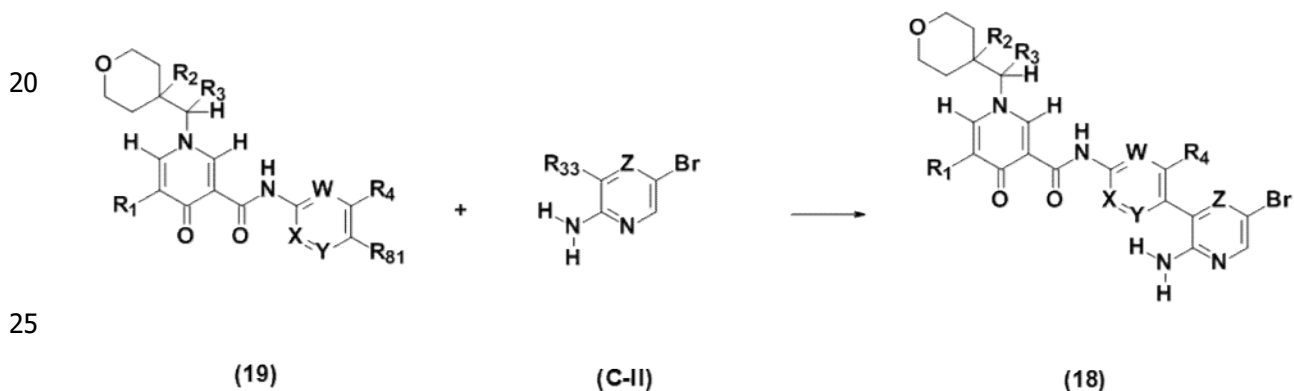
El compuesto (11) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] utilizando el compuesto (18) y el compuesto (7a) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada.

El compuesto (18) también se puede sintetizar mediante un método tal como se muestra en el Proceso de producción 19.

Proceso de producción 19

ESQUEMA DE REACCIÓN 19

Fórmula 45



en donde R_1 a R_4 , R_{33} , R_{81} , W , X , Y , y Z son tal como se definieron anteriormente. El compuesto (19) se incluye en el compuesto (13).

El compuesto (C-II) está comercialmente disponible o se puede sintetizar fácilmente a partir de un producto comercialmente disponible mediante un método conocido en la literatura. El compuesto (18) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] utilizando el compuesto (19) y el compuesto (C-II) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada.

El compuesto (11) también se puede producir de conformidad con el proceso de

producción 20.

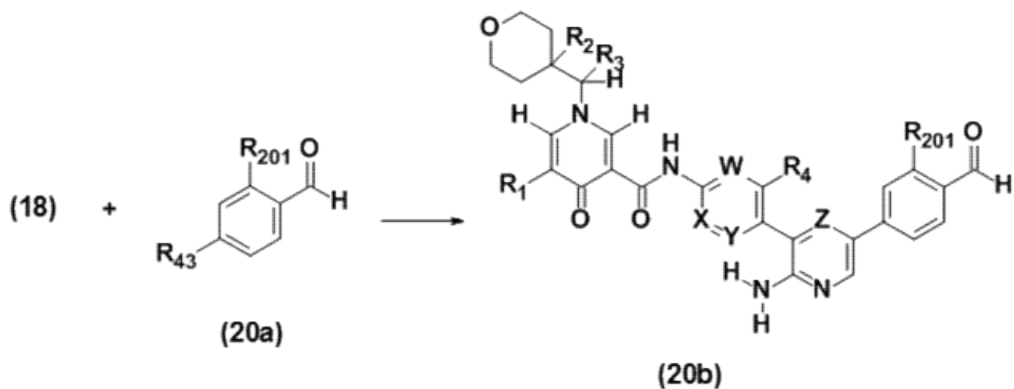
Proceso de producción 20

5

ESQUEMA DE REACCIÓN 20

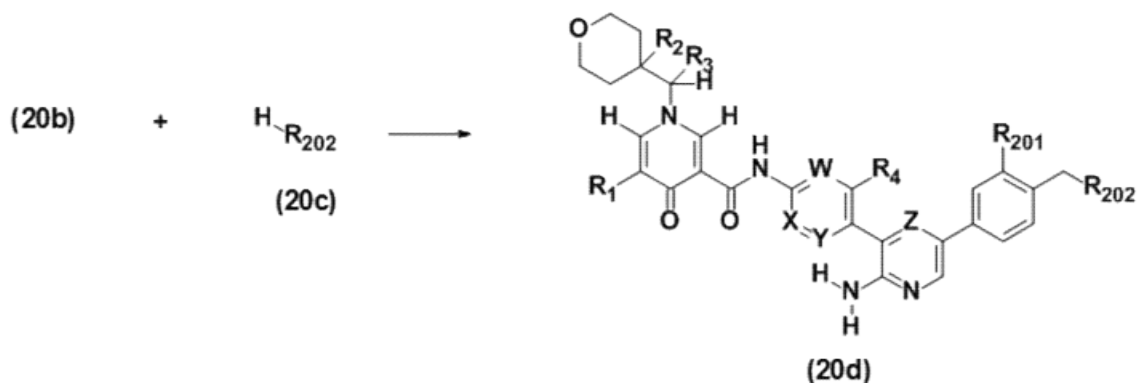
Fórmula 46

10



15

20



25

en donde R_1 a R_4 , R_{43} , W , X , Y , y Z son tal como se definieron anteriormente; R_{201} representa un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno; y R_{202} representa un grupo alquilamino de C_1 - C_6 que forma opcionalmente un anillo o un grupo oxalquilamino de C_1 - C_6 que forma opcionalmente un anillo. El compuesto (20d) se incluye en el compuesto (11).

30

Síntesis del compuesto (20b)

El compuesto (20b) se puede obtener mediante la misma operación que en la síntesis del compuesto (1c) en el [Proceso de producción 1] utilizando el compuesto (18) y el compuesto (20a) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada.

35

Síntesis del compuesto (20d)

El compuesto (20b) se puede hacer reaccionar con el compuesto (20c) comercialmente disponible o sintetizado de forma apropiada en presencia de un agente reductor para obtener el compuesto (20d). Ejemplos del agente reductor utilizado pueden incluir triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, y borohidruro de sodio. Ejemplos del disolvente utilizado incluyen, pero no están limitados particularmente a, metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, cloruro de metileno, ácido acético, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción está usualmente en el intervalo de -78°C a 100°C o el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente en el intervalo de 0°C a 100°C.

Tal como se mencionó anteriormente, se ha informado que el sistema de señalización de Gas6/Axl regula diversas respuestas celulares tales como la supervivencia celular, la división celular, la autofagia, la migración celular, la angiogénesis, la agregación plaquetaria, y la diferenciación de células NK (Documento no de Patente 2). Por lo tanto, los inhibidores de Axl son útiles para el tratamiento de una enfermedad causada por la hiperfunción de la quinasa Axl, una enfermedad asociada con la hiperfunción de la quinasa Axl, y/o una enfermedad que implica la hiperfunción de la quinasa Axl.

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar de manera más segura debido a que los compuestos de la presente invención tienen una alta especificidad inhibidora de Axl y no causan ninguna toxicidad retiniana.

Ejemplos de enfermedades causadas por la hiperfunción de la quinasa Axl, enfermedades asociadas con la hiperfunción de la quinasa Axl, y enfermedades que implican la hiperfunción de la quinasa Axl incluyen enfermedades que tienen tejidos que contienen genes y/o proteínas Axl sobreexpresados, y enfermedades que tienen tejidos con una elevada actividad fosforilante de Axl.

Ejemplos de las enfermedades mencionadas anteriormente incluyen las enfermedades hiperproliferativas. Ejemplos de enfermedades hiperproliferativas incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia endometrial, proliferación de células del músculo liso vascular (VSMC) inducida por trombina, tumor benigno, tumor maligno (cáncer), glomerulonefritis aguda y crónica, y nefropatía diabética.

Se ha encontrado además que Axl desempeña un papel en la inmunidad (Documento no de Patente 12), las funciones plaquetarias (Documento no de Patente 13), la espermatogénesis (Documento no de Patente 14), la calcificación vascular (Documento no de Patente 15), (Documento no de Patente 16), y varias enfermedades renales y rechazo del aloinjerto crónico (Documento no de Patente 17). De esta manera, los inhibidores de Axl son útiles en el tratamiento de muchas enfermedades que incluyen enfermedades vasculares (incluyendo, pero no limitadas a, trombosis,

aterosclerosis, y restenosis) y enfermedades en las cuales la formación desorganizada de vasos sanguíneos tiene consecuencias graves (incluyendo, pero no limitadas a, retinopatía diabética, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi, y angioma).

Los compuestos de la presente invención inhiben Axl y por lo tanto son útiles en el
5 tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente.

Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Ejemplos de los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de endometrio, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de riñón, cáncer
10 hepatocelular, cáncer de glándula tiroides, cáncer de esófago, cáncer de células escamosas, leucemia, osteosarcoma, melanoma, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, tumor testicular, cáncer colorrectal, cáncer de sangre, retinoblastoma, y cáncer de páncreas.

Varios informes sobre la relación de Axl con los cánceres se han realizado a partir de
15 los puntos de vista de la inhibición del crecimiento, la inhibición de la metástasis, la migración, o la invasión, y la superación de la resistencia a fármacos.

Se ha informado que los mutantes negativos dominantes de Axl inhiben el crecimiento de tumor cerebral (Vajkoczy et al., PNAS 2006, 103, 5799). Se ha informado que los tumores en los tejidos derivados de pacientes con glioblastoma que tienen la expresión de Axl o la
20 coexpresión de Axl/Gas6 crecen significativamente más rápido y hacen que el tiempo de vida de los pacientes sea corto (Hutterer et al., Clin Cancer Res 14, 130 (2008)). Se ha informado que shARN de Axl inhibe el crecimiento de células de cáncer de mama (Yi-Xiang et al., Cancer Res 68, 1905 (2008)). Como es evidente a partir de estos informes, los inhibidores de Axl son útiles en la inhibición del crecimiento celular en los cánceres.

Por otra parte, se ha informado que los mutantes negativos dominantes de Axl inhiben la migración y la invasión celulares (Zhang et al., Cancer Res 68, 1905 (2008); Vajkoczy et al., PNAS 103, 5799 (2006); y Holland et al., Cancer Res 65, 9294 (2005)). Se ha informado que shARN de Axl inhibe la metástasis *in vivo* (Li et al., Oncogene 28, 3442 (2009)). Se ha informado que los anticuerpos anti-Axl y siARN inhiben el crecimiento tumoral y la metástasis en un modelo de
30 ratón (Li et al., Oncogene 28, 3442 (2009); Ye et al., Oncogene 29, 5254 (2010)). Se ha informado que Axl promueve la invasión celular (Tai et al., Oncogene 27, 4044 (2008)). Se ha informado que R-428, un inhibidor de Axl, inhibe un modelo de difusión de cáncer de mama metastásico (Holland et al., Cancer Res 70, 1544 (2010)). Se ha informado que los anticuerpos Axl, shARN de Axl, y NA80x1, un inhibidor de Axl, inhiben la migración y la invasión de células de cáncer de mama (Yi-Xiang et al.,
35 Cancer Res 68, 1905 (2008)). Además, ha habido una pluralidad de informes sobre la participación

de Axl en la metástasis y la progresión maligna del cáncer de próstata, cáncer de bazo, cáncer de ovario metastásico, carcinoma tímico, y similares. Como es evidente a partir de estos informes, los inhibidores de Axl son útiles para, por ejemplo, la inhibición, el tratamiento, y la prevención de la metástasis del cáncer, la migración celular, y la invasión celular.

5 Además, se ha informado que los inhibidores de Axl superan la resistencia a imatinib en cáncer ingástrico (Mahadevan et al., *Oncogene* 26, 3909 (2007)). Se ha encontrado que el Axl induce en la resistencia de la leucemia mieloide aguda a los agentes quimioterapéuticos tales como doxorubicina, VP16, y cisplatino (Hong et al., *Cancer Letters* 268, 314 (2008)). Al parecer Axl se activa en la resistencia a lapatinib en células de cáncer de mama positivas inher-2 (Liu et al., *Cancer Res* 69, 6871 (2009)). Se ha informado que Axl participa en el mecanismo de resistencia a PLX4032 (vemurafenib) (Johannessen et al., *Nature* 468, 968 (2010)). Adicionalmente, se ha informado que Axl participa en la resistencia a temozolomida, carboplatino, y vincristina (AK Keeating et al., *Mol Cancer Ther* 9 (5), 1298 (2010)). Como es evidente a partir de estos informes, los inhibidores de Axl son útiles en la superación de la resistencia a fármacos, por ejemplo, la superación de la resistencia a varios agentes anticáncer.

15 Los inhibidores de Axl de la presente solicitud, tal como se muestra en los Ejemplos de Ensayo de la presente solicitud, inhibieron la resistencia de los tumores a erlotinib a través de la administración en combinación con erlotinib. Se observó una inducción significativa de la proteína Axl por la administración de erlotinib, lo que sugiere que Axl está implicada en la adquisición de resistencia a fármacos por parte de los tipos de cáncer.

20 El uso combinado con los inhibidores de Axl de la presente solicitud para los tumores resistentes a erlotinib restauró la sensibilidad a erlotinib, lo que sugiere que los inhibidores de Axl son eficaces para superar la resistencia a fármacos de los tipos de cáncer.

25 Además se ha informado que Axl participa en enfermedades renales tales como la formación de fibrillas en el riñón y la nefropatía diabética (Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Internacional No. 2005-517412). De esta manera, los inhibidores de Axl son evidentemente útiles en el tratamiento de estas enfermedades renales, así como enfermedades de fibrilación tal como la fibrosis pulmonar idiopática.

30 La actividad inhibidora de Axl por parte de los compuestos se puede medir mediante, pero no limitado a, los métodos descritos en, por ejemplo, los Ejemplos de Ensayo de la presente solicitud.

35 La actividad inhibidora contra el crecimiento celular se puede examinar mediante el uso de un método de ensayo de inhibición del crecimiento utilizado convencionalmente por aquellos expertos en la técnica. La actividad inhibidora contra el crecimiento celular se puede determinar mediante la comparación del grado de crecimiento de las células (por ejemplo, células tumorales) en

presencia de y en ausencia del compuesto de ensayo. El grado de crecimiento se puede examinar utilizando, por ejemplo, un sistema de ensayo para la medición de células vivas. Ejemplos del método para la medición de células vivas incluyen la prueba de captación de [³H]-timidina, el método de BrdU, y el ensayo de MTT.

5 La actividad antitumoral *in vivo* se puede examinar mediante el uso de un método de ensayo antitumoral utilizado convencionalmente por aquellos expertos en la técnica. La actividad antitumoral *in vivo* de conformidad con la presente invención se puede confirmar mediante, por ejemplo: el trasplante de diversas células en ratones, ratas, o similares; después de la confirmación del injerto de las células trasplantadas, la administración de un compuesto de la presente invención a través de una vía oral, una vía intravenosa, o similares a los animales; unos cuantos días a unas 10 cuantas semanas más tarde, la comparación del crecimiento tumoral en un grupo de vehículo con el crecimiento tumoral en el grupo de administración del compuesto.

 Adicionalmente, la actividad inhibidora de la metástasis, la actividad inhibidora de la invasión, la actividad inhibidora de la migración, y la actividad de la superación de la resistencia a 15 fármacos se pueden medir mediante los métodos de ensayo descritos anteriormente en la literatura que informan sobre la relación de Axl con cada actividad.

 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable y se pueden administrar como diversas inyecciones tales como inyecciones intravenosas, inyecciones 20 intramusculares, o inyecciones subcutáneas, o mediante diversos métodos tales como administración oral o administración transdérmica. Un portador farmacéuticamente aceptable significa un material farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un excipiente, un diluyente, un aditivo, o un disolvente) que participa en el transporte del compuesto de la presente invención o la composición que comprende el compuesto de la presente invención desde un órgano a otro órgano.

25 Las formulaciones (por ejemplo, formulaciones orales o inyecciones) se pueden seleccionar de forma apropiada de conformidad con el método de administración y se pueden preparar mediante métodos utilizados convencionalmente para la preparación de diversas formulaciones. Ejemplos de formulaciones orales pueden incluir comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones oleosas o 30 acuosas. Estas formulaciones se pueden administrar por vía oral, ya sea en formas libres o en formas de sal. Las formulaciones acuosas se pueden preparar mediante la formación de aductos de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables o mediante la formación de sales de metales alcalinos tal como el sodio. En el caso de las inyecciones, se pueden utilizar estabilizantes, conservadores, agentes solubilizantes, y similares en las fórmulas. Las soluciones que pueden 35 contener estos adyuvantes, etc., se pueden almacenar en recipientes y a continuación liofilizar, por

ejemplo, para formar formulaciones sólidas que serán preparadas antes de usarse. Una dosis se puede almacenar en un recipiente, o múltiples dosis se pueden almacenar en un recipiente.

Ejemplos de las formulaciones sólidas incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras, y trociscos. Estas formulaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con los compuestos de la presente invención. Ejemplos de los aditivos incluyen rellenos, agentes de carga, aglutinantes, desintegrantes, promotores de disolución, agentes humectantes y lubricantes, los cuales se pueden seleccionar y mezclar según sea necesario para preparar formulaciones.

Ejemplos de las formulaciones líquidas incluyen soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Estas formulaciones líquidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con los compuestos de la presente invención. Ejemplos de los aditivos incluyen agentes de suspensión y emulsionantes, los cuales se pueden seleccionar y mezclar según sea necesario para preparar las formulaciones.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de cánceres en mamíferos, particularmente, humanos. La dosis y el intervalo de dosificación se pueden seleccionar apropiadamente por el juicio del médico de conformidad con el sitio de la enfermedad y la altura, el peso corporal, el sexo, o el historial clínico del paciente. Cuando el compuesto de la presente invención se administra a un humano, la dosis se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0.01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En la administración a un humano, la dosis se administra preferiblemente en ya sea una sola dosis o en dos a cuatro dosis separadas por día, y la administración se repite preferiblemente en intervalos apropiados. La dosis diaria puede exceder la dosis mencionada anteriormente de acuerdo al juicio del médico, si es necesario.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con un agente antitumoral adicional. Ejemplos del mismo incluyen inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) tales como erlotinib mencionado anteriormente, así como antibióticos antitumorales, componentes vegetales antitumorales, BRM (modificadores de la respuesta biológica), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales y otros fármacos con diana molecular, y otros agentes antitumorales.

Más específicamente, los ejemplos de agentes de alquilación incluyen: agentes de alquilación tales como mostaza nitrogenada, mostaza-N-óxido de nitrógeno, y clorambucilo; agentes de alquilación de aziridina tales como carboquona y tiotepa; agentes de alquilación de epóxido tales como dibromomanitol y dibromodulcitol; agentes de alquilación de nitrosourea tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptozocina, clorozotocina, y ranimustina; y otros tales como busulfán, tosilato de improsulfán, y dacarbazina.

Ejemplos de diversos antimetabolitos incluyen: antimetabolitos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, y tioinosina; antimetabolitos de pirimidina tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina, y enocitabina; y antifolatos tales como metotrexato y trimetrexato.

5 Ejemplos de antibióticos antitumorales incluyen: agentes antitumorales antibióticos de antraciclina tales como mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorrubicina, aclarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorrubicina y epirubicina; y otros tales como cromomicina A3 y la actinomicina D.

10 Ejemplos de componentes vegetales antitumorales incluyen: alcaloides de vinca tales como vindesina, vincristina, y vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; y epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido.

Ejemplos de BRM incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.

15 Ejemplos de hormonas incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinil estradiol, clormadinona, y medroxiprogesterona.

Ejemplos de vitaminas incluyen vitamina C y vitamina A.

20 Ejemplos de anticuerpos antitumorales y fármacos con diana molecular incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib, vemurafenib, y tivantinib.

Ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno, camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalán, L-asparaginasa, aceglatona, sizofirano, picibanil, procarbazona, pipobroman, neocarzinostatina, hidroxiurea, ubenimex, y krestina.

25 La presente invención también incluye un método para prevenir y/o tratar un cáncer, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal del mismo.

La presente invención incluye adicionalmente el uso de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, o un solvato del compuesto o la sal para la fabricación del medicamento mencionado anteriormente.

30 La presente invención se describirá específicamente con referencia a los Ejemplos ilustrados a continuación. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos Ejemplos, y estos Ejemplos no deben ser interpretados como una limitación en ningún sentido. Los reactivos, los disolventes, y los materiales de partida descritos en la presente especificación son fácilmente disponibles de fuentes comerciales, a menos que se especifique lo contrario.

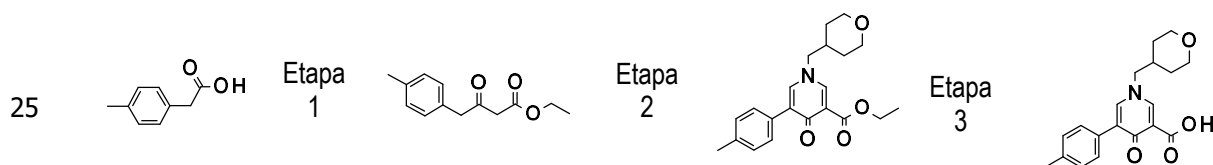
EJEMPLOS

Abreviaturas

- 5 DMF: N,N-dimetilformamida
 THF: tetrahidrofurano
 HATU: Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
 HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
 10 COMU: Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminoxi)dimetilamino-
 morfolino-carbenio
 TFA: ácido trifluoroacético
 EDC-HCl: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
 15 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
 PLC: cromatografía en capa fina preparativa
 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

- 20 (Intermediario 1a) Ácido 5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-
dihidropiridin-3-carboxílico

Fórmula 47



(Etapa 1) 4-(4-Metilfenil)-3-oxobutanoato de etilo

- Ácido (4-metilfenil)acético (75.0 g, 499 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (1.00 l). A la solución, se le agregó carbonildiimidazol (105 g, 649 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se le agregaron sal potásica de éster monoetílico del ácido malónico (111 g, 649 mmol) y cloruro de magnesio anhidro (57.1 g, 599 mmoles), y la mezcla se calentó con agitación a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó acetato de etilo (2.00 l), seguido de lavado con ácido clorhídrico 1 N (1.00 l). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y solución salina en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a
- 30
- 35

continuación, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El aceite obtenido se sometió a destilación azeotrópica con tolueno bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (86.8 g, rendimiento: 78.8%) como un aceite.

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7.18-7.07 (4H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.78 (2H, s), 3.43 (2H, s), 2.33 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz).
EM (ESI) m/z : 221 [(M+H)⁺].

(Etapas 2) 5-(4-Metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

4-(4-Metilfenil)-3-oxobutanoato de etilo (43.0 g, 195 mmoles) se disolvió en tolueno (390 ml). A la solución, se le agregó N,N-dimetilformamida dimetil acetal (130 ml, 976 mmoles), y la mezcla se calentó con agitación a 100°C durante 5 horas mientras que el metanol formado se atrapó en un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (390 ml). A la solución, se le agregó tetrahydro-2H-piran-4-ilmetanamina (26.0 ml, 215 mmoles), y la mezcla se calentó con agitación a 60°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Shoko Scientific Co., Ltd., disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo = 75/25 -> 20/80) para obtener el compuesto del título (36.9 g, rendimiento: 53.2%) como una sustancia similar al caramelo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.02 (2H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 3.74 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, td, J = 11.5, 2.0 Hz), 2.08-2.00 (1H, m), 1.63-1.56 (2H, m), 1.35-1.42 (5H, m).
EM (APCI) m/z : 356 [(M+H)⁺].

(Etapas 3) Ácido 5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

5-(4-Metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (36.9 g, 104 mmoles) se disolvió en metanol (519 ml). A la solución, se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo, se le agregó ácido clorhídrico 1 N (400 ml), seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se lavó con metanol mediante el método en suspensión para obtener el

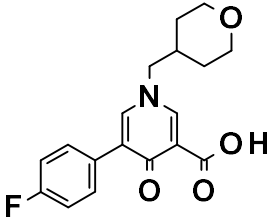
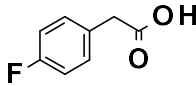
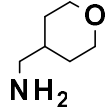
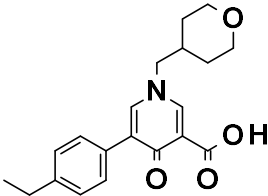
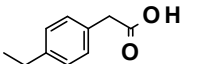
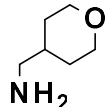
compuesto del título (31.6 g, rendimiento: 92.9%) como un sólido.

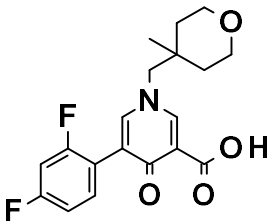
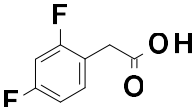
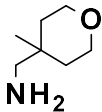
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.03 (2H, dd, $J = 11.3, 4.0$ Hz), 3.89 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 11.3$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.62-1.53 (3H, m), 1.49-1.37 (2H, m).

5 EM (APCI) m/z : 328 $[(M+H)^+]$.

De forma similar, los intermediarios del Cuadro 1 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida A y B.

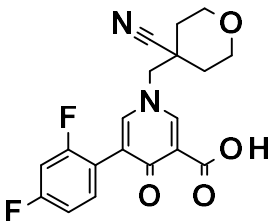
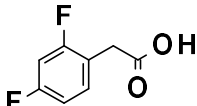
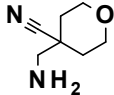
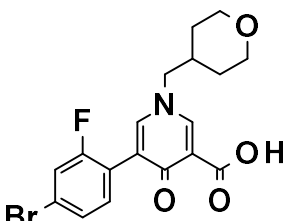
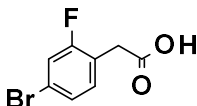
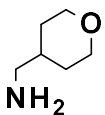
CUADRO 1-1

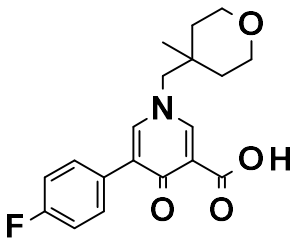
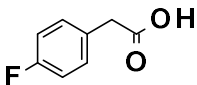
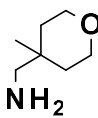
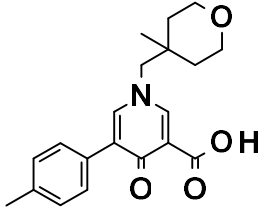
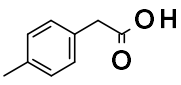
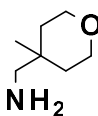
No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida A	Fórmula estructural de material de partida B
Intermediario 1b	 ^1H-RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 8.78 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.76-7.72 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 4.14 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (2H, dd, $J = 11.5, 3.0$ Hz), 3.28-3.21 (2H, m), 2.17-2.06 (1H, m), 1.46-1.40 (2H, m), 1.35-1.23 (2H, m). EM (ESI) m/z : 332 $[(M+H)^+]$		
Intermediario 1c	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 8.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.03 (2H, dd, $J = 11.5, 4.0$ Hz), 3.90 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.38 (2H, td, $J = 11.5, 2.0$ Hz), 2.70 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.16-2.04 (1H, m), 1.61-1.55 (2H, m), 1.49-1.37 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz). EM (APCI) m/z : 342 $[(M+H)^+]$.		

5	Intermediario 1d	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 8.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, td, J = 8.5, 7.3 Hz), 7.40 (1H, td, J = 10.0, 2.4 Hz), 7.22 (1H, td, J = 8.2, 2.4 Hz), 4.15 (2H, d, J = 9.7 Hz), 3.75-3.66 (2H, m), 3.55-3.45 (2H, m), 3.34 (1H, s), 1.60-1.49 (2H, m), 1.27-1.19 (2H, m), 1.02 (3H, s). EM (ESI) m/z : 364 [(M+H)$^+$]		
---	------------------	--	---	---

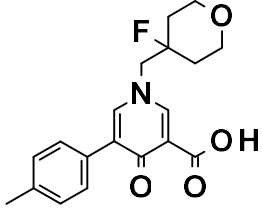
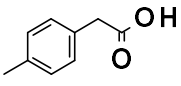
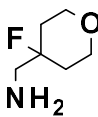
15

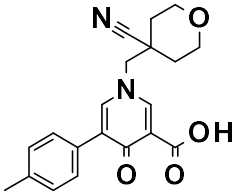
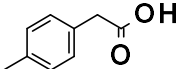
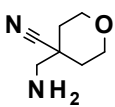
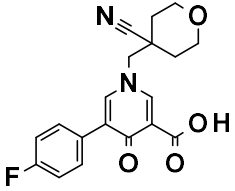
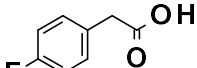
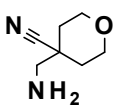
CUADRO 1-2

20	Intermediario 1e	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 8.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57-7.49 (1H, m), 7.41 (1H, td, J = 10.0, 2.4 Hz), 7.24 (1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 4.59 (2H, s), 3.99-3.91 (2H, m), 3.50-3.39 (2H, m), 3.34 (1H, s), 1.84-1.76 (4H, m). EM (ESI) m/z : 375 [(M+H)$^+$]		
30	Intermediario 1f	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 8.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.7, 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.49-7.45 (1H, m), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.85 (2H, dd, J = 11.5, 3.0 Hz), 3.25 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.11-2.05 (1H, m), 1.44 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.33-1.23 (2H, m). EM (APCI) m/z : 410 [(M+H)$^+$].		
35				

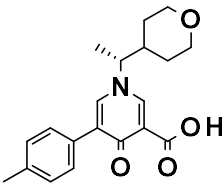
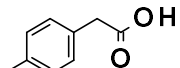
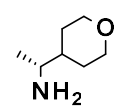
5	Intermediario 1g	 1H-RMN (CDCl₃) δ: 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59-7.51 (3H, m), 7.17 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.89-3.83 (4H, m), 3.63 (2H, td, J = 11.7, 2.0 Hz), 1.67 (2H, td, J = 12.7, 5.0 Hz), 1.36 (2H, d, J = 13.7 Hz), 1.16 (3H, s). EM (APCI) m/z :346 [(M+H)⁺].		
10				
15	Intermediario 1h	 1H-RMN (CDCl₃) δ: 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.89-3.81 (4H, m), 3.63 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.41 (3H, s), 1.70-1.61 (2H, m), 1.39-1.32 (2H, m), 1.15 (3H, s). EM (APCI) m/z :342 [(M+H)⁺].		
20				

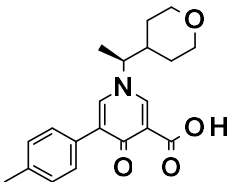
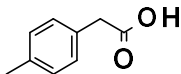
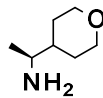
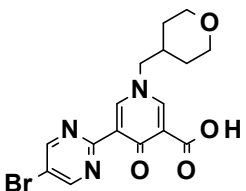
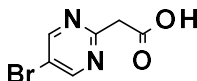
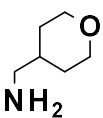
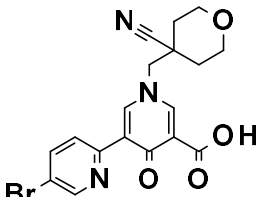
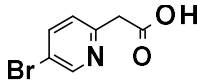
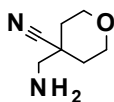
CUADRO 1-3

25	Intermediario 1i	 1H-RMN (CDCl₃) δ: 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.13 (2H, d, J = 21.0 Hz), 3.92 (2H, dd, J = 12.0, 5.0 Hz), 3.70 (2H, td, J = 12.0, 3.0 Hz), 2.40 (3H, s), 1.92-1.65 (4H, m). EM (APCI) m/z :346 [(M+H)⁺].		
30				

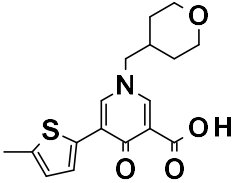
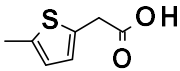
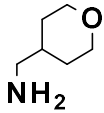
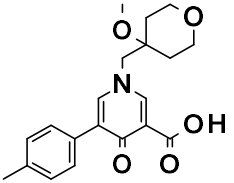
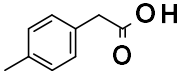
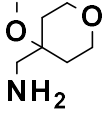
5	Intermediario 1j	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.61 (2H, s), 3.99-3.91 (2H, m), 3.48-3.39 (2H, m), 3.34 (1H, s), 2.36 (3H, s), 1.87-1.74 (4H, m). EM (ESI) m/z :353 [(M+H)$^+$].	 
15	Intermediario 1k	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 8.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74-7.67 (2H, m), 7.38-7.30 (2H, m), 4.61 (2H, s), 3.99-3.91 (2H, m), 3.48-3.39 (2H, m), 3.34 (1H, s), 1.87-1.75 (4H, m). EM (ESI) m/z :357 [(M+H)$^+$].	 

CUADRO 1-4

25	Intermediario 1l	Isómero R  EM (ESI) m/z :342 [(M+H)$^+$].	 
----	---------------------	--	---

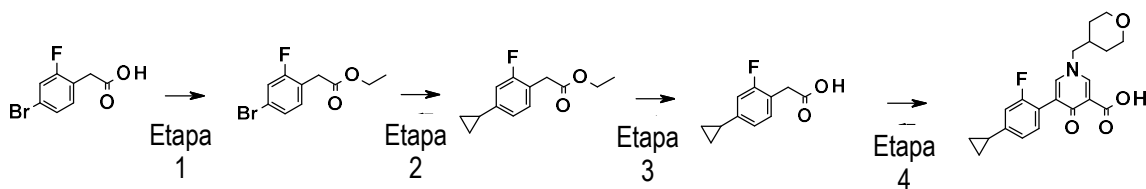
5	Intermediario 1m	Isómero S  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 8.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 11.8, 3.9$ Hz), 4.00-3.94 (1H, m), 3.83-3.74 (1H, m), 3.35 (2H, tdd, $J = 23.9, 12.1, 2.2$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.97-1.88 (1H, m), 1.75 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 1.62 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.49-1.22 (4H, m). EM (ESI) m/z : 342 $[(M+H)^+]$		
15	Intermediario 1n	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 9.15-9.13 (2H, m), 8.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.18 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88-3.81 (2H, m), 3.28-3.19 (3H, m), 2.12-1.99 (1H, m), 1.47-1.39 (2H, m), 1.34-1.22 (2H, m). EM (ESI) m/z : 394 $[(M+H)^+]$		
25	Intermediario 1o	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 8.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 4.73 (2H, s), 3.97-3.92 (2H, m), 3.46-3.39 (2H, m), 1.86-1.76 (4H, m). EM (APCI) m/z : 418 $[(M+H)^+]$.		
30				

CUADRO 1-5

5	Intermediario 1p	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.80-6.79 (1H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.8, 3.9 Hz), 3.92 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, td, J = 11.8, 1.8 Hz), 2.54 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.60-1.56 (2H, m), 1.48-1.38 (2H, m). EM (APCI) m/z : 334 [(M+H)⁺].		
15	Intermediario 1q	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.40-8.38 (1H, m), 7.54-7.52 (1H, m), 7.47 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.00 (2H, s), 3.82-3.77 (2H, m), 3.71-3.65 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.70-1.57 (4H, m). EM (APCI) m/z : 358 [(M+H)⁺].		

(Intermediario 2) Ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

Fórmula 48



(Etapa 1) Acetato de (4-bromo-2-fluorofenil)etilo

A una solución de ácido (4-bromo-2-fluorofenil)acético (2.00 g, 8.58 mmoles) en cloruro de metileno (40.0 ml), se le agregaron etanol (0.969 ml, 0.791 g, 17.2 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0.105 g, 0.858 mmol), y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC·HCl) (1.97 g, 10.3 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le agregó ácido clorhídrico 1 N, seguido de

extracción con cloruro de metileno tres veces. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y solución salina en este orden y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., n-hexano/acetato de etilo = (100/0-> 87/13) para obtener el compuesto del título (1.96 g, rendimiento: 87.5%) como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.27-7.24 (2H, m), 7.18-7.14 (1H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.62 (2H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz).

10 (Etapla 2) Acetato de (4-ciclopropil-2-fluorofenil)etilo

A una suspensión de acetato de (4-bromo-2-fluorofenil)etilo (1.95 g, 7.47 mmoles) sintetizado en la etapa 1 en tolueno (30.0 ml), se le agregaron ácido ciclopropilborónico (0.962 g, 11.2 mmoles), triciclohexilfosfina (0.419 g, 1.49 mmol), fosfato de tripotasio (5.55 g, 26.1 mmoles), y agua (6.00 ml), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. A continuación, se agregó acetato de paladio (II) (0.168 g, 0.747 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación se le agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., n-hexano/acetato de etilo = 100/0 -> 87/13) y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., n-hexano/acetato de etilo = 100/0 -> 87/13) para obtener el compuesto del título (1.59 g, rendimiento: 95.8%) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.12 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.84-6.82 (1H, m), 6.76-6.72 (1H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.61 (2H, s), 1.90-1.83 (1H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.00-0.95 (2H, m), 0.70-0.66 (2H, m).

EM (APCI) m/z : 223 $[(M+H)^+]$.

(Etapla 3) Ácido (4-ciclopropil-2-fluorofenil)acético

A una solución de acetato de (4-ciclopropil-2-fluorofenil)etilo (1.59 g, 7.15 mmoles) sintetizado en la etapa 2 en tetrahidrofurano (30.0 ml), se le agregaron metanol (15.0 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (14.3 ml, 14.3 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se separó por destilación bajo presión reducida y, a continuación, se agregó agua al residuo, seguido de lavado con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre

sulfato de sodio anhidro. Se llevaron a cabo filtración y concentración bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1.36 g, 7.00 mmoles) como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.11 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 11.2, 1.8$ Hz), 3.65 (2H, s), 1.90-1.83 (1H, m), 1.00-0.95 (2H, m), 0.70-0.66 (2H, m).

5

(Etapa 4) Ácido 5-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido mediante el uso de ácido (4-ciclopropil-2-fluorofenil)acético en lugar del ácido (4-metilfenil)acético en la etapa 1 del intermedio 1a y la realización de las mismas reacciones posteriores que en la etapa 1 a la etapa 3 del intermedio 1a.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 8.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.34 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.03-6.99 (2H, m), 4.12 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (2H, dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz), 3.24 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.12-1.97 (2H, m), 1.43 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.33-1.22 (2H, m), 1.04-0.99 (2H, m), 0.77-0.73 (2H, m).

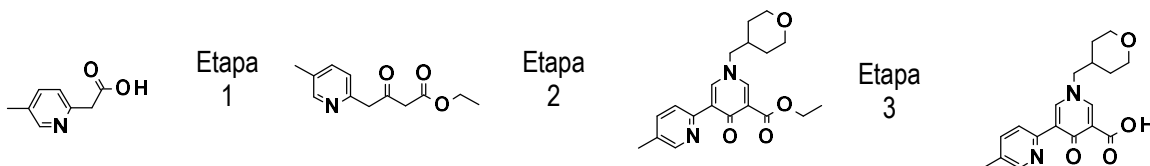
15

EM (APCI) m/z : 372 $[(M+H)^+]$.

(Intermediario 3) Ácido 5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxílico

20

Fórmula 49



25

(Etapa 1) 4-(5-Metilpiridin-2-il)-3-oxobutanoato de etilo

A una solución de ácido (5-metilpiridin-2-il)acético (0.500 g, 3.31 mmoles) en tetrahidrofurano (15.0 ml), se le agregó 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0.805 g, 4.96 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. En otro recipiente de reacción, malonato de monoetilo y potasio (1.69 g, 9.92 mmoles) y cloruro de magnesio (0.945 g, 9.92 mmol) se suspendieron en tetrahidrofurano (25.0 ml). A la suspensión, se le agregó trietilamina (2.38 ml, 1.74 g, 17.2 mmoles) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y a continuación se enfrió de nuevo con hielo. La solución de éster activo preparada anteriormente se agregó a la misma, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le agregó una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, seguido de extracción con acetato de etilo cinco veces. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y solución salina en este orden y a continuación se secó sobre

35

sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., disolvente de elución: n-hexano/acetato de etilo = 57/43 -> 36/64) para obtener el compuesto del título (0.634 g, rendimiento: 86.6%) como un aceite.

5 EM (APCI) m/z : 222 [(M+H)⁺].

(Etapas 2 y 3) Ácido 5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxílico

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido mediante el uso de 4-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxobutanoato de etilo en lugar de 4-(4-metilfenil)-3-oxobutanoato de etilo en la etapa 2 del intermediario 1a y la realización de las mismas reacciones posteriores que en la etapa 2 y la etapa 3 del intermediario 1a.

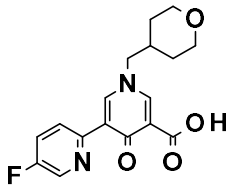
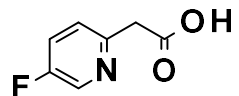
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 4.24 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, dd, J = 11.2, 3.3 Hz), 3.24 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.35 (3H, s), 2.11-2.01 (1H, m), 1.44 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.35-1.24 (2H, m).

15 EM (APCI) m/z : 329 [(M+H)⁺].

De forma similar, el intermediario del Cuadro 2 se sintetizó a partir del correspondiente material de partida.

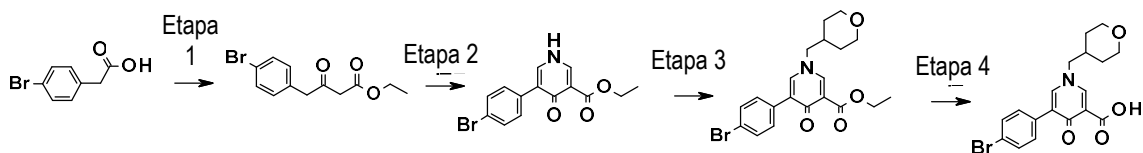
20

CUADRO 2

No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida
25 Intermediario 3b	 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 8.83 (2H, q, J = 2.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 8.8, 4.6 Hz), 7.86 (1H, td, J = 8.8, 3.0 Hz), 4.24 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.84 (2H, dd, J = 11.2, 3.3 Hz), 3.28-3.21 (2H, m), 2.10-2.02 (1H, m), 1.44 (2H, br d, J = 10.3 Hz), 1.34-1.24 (2H, m). EM (APCI) m/z :333 [(M+H)⁺].	
30		

35 (Intermediario 4a) Ácido 5-(4-bromofenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

Fórmula 50



5

(Etapa 1) 4-(4-Bromofenil)-3-oxobutanoato de etilo

El compuesto del título se obtuvo como un aceite mediante el uso de ácido 2-(4-bromofenil)acético en lugar del ácido (4-metilfenil)acético en la etapa 1 del intermedio 1a y la realización de las reacciones posteriores mediante la misma operación.

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.47 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.81 (2H, s), 3.46 (2H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

(Etapa 2) 5-(4-Bromofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

A una solución de 4-(4-bromofenil)-3-oxobutanoato de etilo (5.00 g, 17.5 mmoles) sintetizado en la etapa 1 en etanol (50.0 ml), se le agregaron 1,3,5-triazina (1.56 g, 19.3 mmoles) y etóxido de sodio (1.43 g, 21.0 mmoles), y la mezcla se agitó a 85°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, y a continuación, el sólido depositado se recogió mediante filtración, a continuación se lavó con acetona, y se secó para obtener un producto crudo del compuesto del título (3.73 g) como un sólido.

EM (APCI) m/z : 322 $[(M+H)^+]$.

20

(Etapa 3) 5-(4-Bromofenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

25

A una suspensión del producto crudo de 5-(4-bromofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (0.322 g) sintetizado en la etapa 2 en N,N -dimetilformamida (45.0 ml), se le agregó carbonato de cesio (0.977 g, 3.00 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 minutos. A continuación, se agregó éster tetrahidro-2H-piran-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico (0.583 g, 3.00 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación se le agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., disolvente de elución: n -hexano/acetato de etilo = 57/43 $\rightarrow$ 36/64) para obtener el compuesto del título (0.234 g, rendimiento en 2 etapas: 36.7%) como un sólido amorfo.

30

35

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.59 (4H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.92 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (2H, dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz), 3.25 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.09-1.99 (1H, m), 1.43 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.32-1.24 (5H, m).

EM (APCI) m/z : 420 $[(M+H)^+]$.

5

(Etapla 4) Ácido 5-(4-bromofenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como un sólido mediante el uso de 5-(4-bromofenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo en lugar de 5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo en la etapa 3 del intermediario 1a y la realización de las reacciones posteriores mediante la misma operación.

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 8.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.70-7.65 (4H, m), 4.14 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (2H, dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz), 3.24 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.16-2.06 (1H, m), 1.43 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.34-1.24 (2H, m).

15

EM (APCI) m/z : 392 $[(M+H)^+]$.

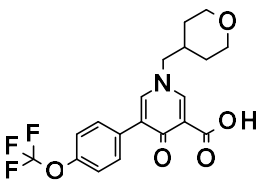
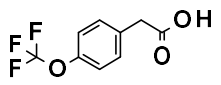
De forma similar, los intermediarios del Cuadro 3 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida.

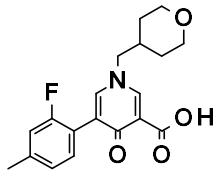
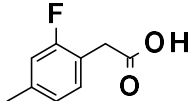
20

CUADRO 3

25

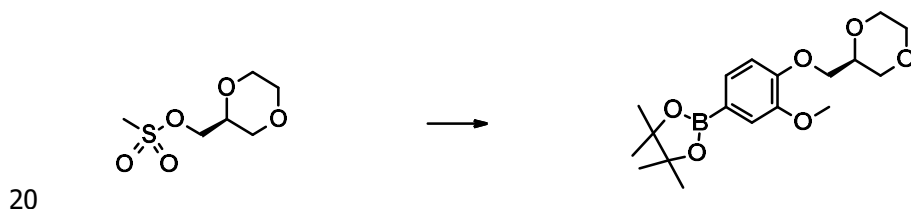
30

No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida
Intermediario 4b	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 8.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.14 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (2H, dd, $J = 11.5, 3.0$ Hz), 3.28-3.21 (2H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 1.44 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.34-1.24 (2H, m). EM (APCI) m/z : 398 $[(M+H)^+]$.	

5 10	Intermediario 4c  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 8.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.16-7.11 (2H, m), 4.12 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.85 (2H, dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz), 3.25 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.12-2.04 (1H, m), 1.43 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.33-1.23 (2H, m). EM (APCI) m/z : 346 $[(M+H)^+]$.	
--------------------	--	---

(Intermediario 5a) (2S)-2-{[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}-1,4-dioxano

15 Fórmula 51



25 2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0.500 g, 1.99 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10.0 ml). A la solución, se le agregó ácido (2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil metanosulfónico (0.401 g, 2.04 mmoles), y la mezcla se agitó a 90°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separó en capas orgánica y acuosa mediante la adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage Japan Ltd., disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 100/0 -> 50/50) para obtener el compuesto del título (0.451 g, rendimiento: 64.4%) como un aceite.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.09-4.03 (2H, m), 4.00-3.93 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.86-3.63 (4H, m), 3.57-3.50 (1H, m), 1.34 (12H, s).

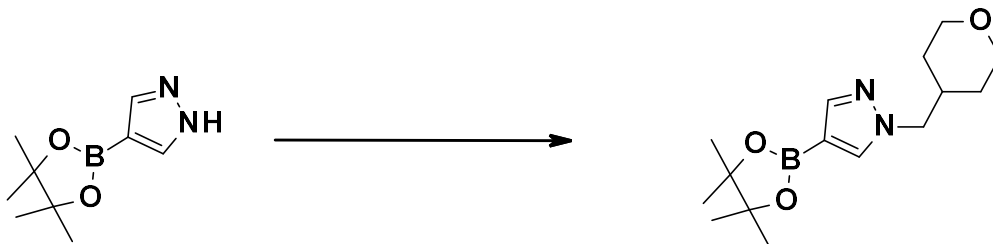
De forma similar, el intermediario del Cuadro 4 se sintetizó a partir del correspondiente material de partida.

35

10

15

Fórmula 52



25

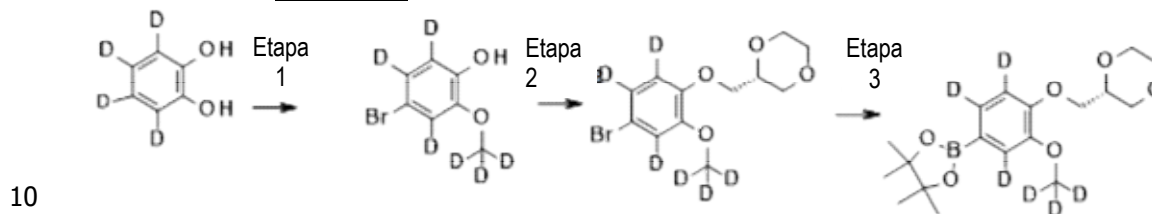
30

EM (APCI) m/z : 293 [(M+H)⁺].

(Intermediario 7) (2R)-2-[(2-[(²H₃)Metoxi]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)(²H₃)fenil}oxi)metil]-1,4-dioxano

5

Fórmula 53



10

(Etapa 1) 4-Bromo-2,3,5-trideuterio-6-(trideuteriomethoxy)phenol 4-bromo-2-[(²H₃)metoxi](²H₃)fenol

(²H₄)Benceno-1,2-diol (12.0 g, 105 mmoles se suspendió en diclorometano (105 ml).

- 15 A la suspensión, se le agregaron 3,4-dihidro-2H-pirano (9.53 ml, 105 mmoles) y sal de piridina del ácido p-toluenosulfónico (396 mg, 1.58 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó por destilación bajo presión
- 20 reducida. El aceite obtenido se disolvió en acetona (207 ml). A la solución, se le agregaron carbonato de potasio (45.8 g, 330 mmoles) y yoduro de trideuteriometilo (14.4 ml, 228 mmoles), y la mezcla se calentó con agitación a 40°C durante 24 horas bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró con un embudo tipo Kiriya, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo, se le agregó hexano, y la mezcla se filtró
- 25 de nuevo con un embudo tipo Kiriya. A continuación, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite obtenido se disolvió en etanol (181 ml). A la solución, se le agregó sal de piridina del ácido p-toluenosulfónico (341 mg, 1.36 mmoles), y la mezcla se calentó con agitación a 65°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en N, N-dimetilformamida (90.0 ml). A la
- 30 solución, se le agregó N-bromosuccinimida (16.1 g, 90.6 mmoles) en pequeñas porciones bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción, se le agregó éter dietílico (500 ml), y a continuación, se terminó la reacción mediante la adición de una solución acuosa de tiosulfato de sodio 8.85 mol/l (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se
- 35 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Shoko Scientific Co., Ltd., disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 90/10 -> 55/45) para obtener el compuesto del título (6.97 g, rendimiento: 28.3%) como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5.57 (1H, s).

EM (CI) m/z : 207 $[(\text{M}-\text{H})^+]$.

(Etapla 2) (2R)-2-[(4-Bromo-2-[($^2\text{H}_3$)metoxi]($^2\text{H}_3$)fenil}oxi)metil]-1,4-dioxano

5 4-Bromo-2-[($^2\text{H}_3$)metoxi]($^2\text{H}_3$)fenol (2.00 g, 9.57 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (48.0 ml). A la solución, se le agregaron carbonato de potasio (2.64 g, 19.1 mmoles) y ácido (2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil metanosulfónico (1.88 g, 9.57 mmoles), y la mezcla se calentó con agitación a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó acetato de etilo a la misma. La materia insoluble se separó por filtración. El
10 filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Shoko Scientific Co., Ltd., disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 100/0 -> 70/30) para obtener el compuesto del título (1.75 g, rendimiento: 59.2%) como un sólido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4.06-3.48 (9H, m).

EM (APCI) m/z : 309 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

15

(Etapla 3) (2R)-2-[(2-[($^2\text{H}_3$)metoxi]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)($^2\text{H}_3$)fenil}oxi)metil]-1,4-dioxano

(2R)-2-[(4-Bromo-2-[($^2\text{H}_3$)metoxi]($^2\text{H}_3$)fenil}oxi)metil]-1,4-dioxano (800 mg, 2.59 mmoles) se suspendió en tolueno (5.20 ml). A la suspensión, se le agregaron cloruro de 1,3-bis(difenilfosfino)propano]-níquel (II) (140 mg, 259 μmoles), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (107 mg, 0.259 mmol), pinacol boro (0.744 ml, 5.17 mmoles), y trietilamina (1.10 ml, 7.76 mmoles), y la
20 mezcla se calentó con agitación a 100°C durante 16 horas bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, y a continuación, la materia insoluble se separó por filtración a través de celite. El filtrado se concentró
25 bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Shoko Scientific Co., Ltd., disolvente de elución: hexano/acetato de etilo = 100/0 -> 85/15) para obtener el compuesto del título 840 mg, 91.1%) en forma de un sólido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4.15-4.02 (2H, m), 4.00-3.93 (2H, m), 3.87-3.62 (4H, m), 3.57-3.49 (1H, m), 1.34 (12H, s).

30 EM (ESI) m/z : 357 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

(Intermediario 8)

3-(4-Aminofenil)-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-2-amina

Fórmula 54



5

3-(4-Aminofenil)-5-bromopiridin-2-amina (0.510 g, 1.93 mmoles) sintetizada mediante el método descrito en la patente (WO2013/115280 A1) se disolvió en 1,4-dioxano (5.00 ml). A la solución, se le agregaron agua (1.00 ml), (2S)-2-{[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}-1,4-dioxano (0.451 g, 1.29 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.0744 g, 0.0644 mmol), y carbonato de potasio (0.356 g, 2.58 mmoles), y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se separó en capas orgánica y acuosa mediante la adición de diclorometano y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage Japan Ltd., disolvente de elución: acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 90/10) para obtener el compuesto del título (0.139 g, rendimiento: 26.5%) como un aceite.

10

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.24-8.22 (1H, m), 7.53-7.51 (1H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.07-6.99 (2H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 6.81-6.76 (2H, m), 4.62-4.58 (2H, m), 4.14-4.01 (3H, m), 4.01-3.93 (3H, m), 3.92-3.63 (7H, m), 3.59-3.50 (1H, m).

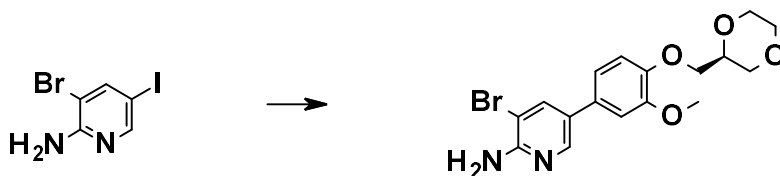
20

EM (ESI) m/z : 408 $[(M+H)^+]$

(Intermediario 9a) 3-Bromo-5-{4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-2-amina

25

Fórmula 55



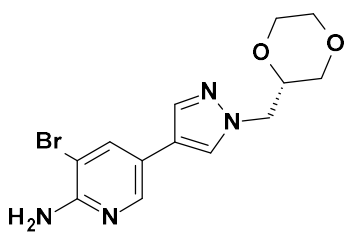
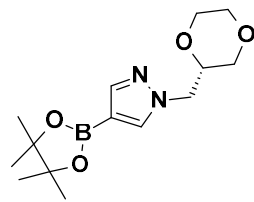
30

A 3-bromo-5-yodopiridin-2-amina (0.533 g, 1.79 mmoles), (2S)-2-{[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}-1,4-dioxano (0.625 g, 1.79 mmoles), carbonato de sodio (0.378 g, 3.57 mmoles), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.103 g, 0.0892 mmol), se les agregaron 1,4-dioxano (9.00 ml) y agua (1.80 m), y la mezcla se agitó a 90°C durante 7 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura

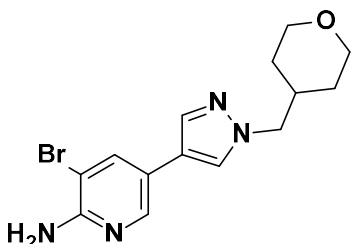
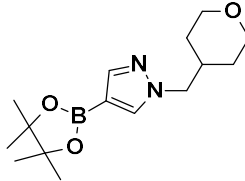
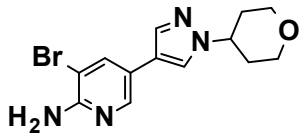
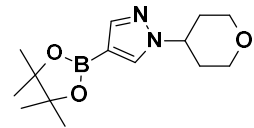
35

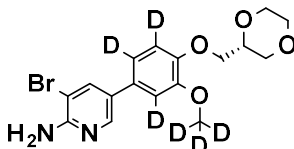
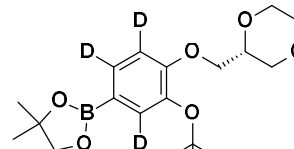
15

30

Intermediario 9d	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 8.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.62 (1H, s), 4.90 (2H, br s), 4.18-4.15 (2H, m), 4.01-3.97 (1H, m), 3.84-3.69 (4H, m), 3.60 (1H, dd, $J = 11.0$, 3.0 Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 11.0$, 9.0 Hz), 1.24 (9H, s). EM (APCI) m/z :339 $[(M+H)^+]$.	
---------------------	--	---

CUADRO 5-2

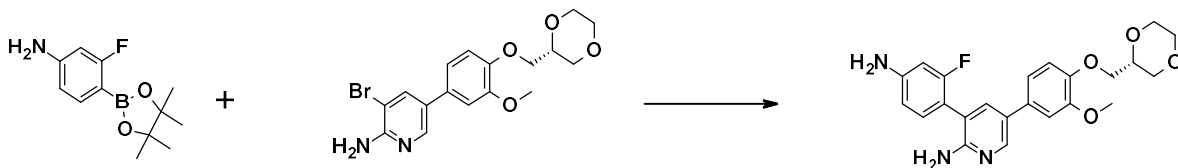
Intermediario 9e	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 8.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.52 (1H, s), 4.91 (2H, br s), 4.03-3.95 (4H, m), 3.38 (2H, td, $J = 12.0$, 2.0 Hz), 2.24-2.13 (1H, m), 1.53 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.44-1.33 (2H, m). EM (APCI) m/z :337 $[(M+H)^+]$.	
Intermediario 9f	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 8.16 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, s), 4.89 (1H, br s), 4.42-4.33 (1H, m), 4.16-4.10 (2H, m), 3.56 (2H, td, $J = 11.5$, 3.5 Hz), 2.17-2.04 (4H, m). EM (APCI) m/z :323 $[(M+H)^+]$.	

Intermediario 9g	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 8.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.95 (2H, s), 4.16-4.16 (4H, m), 3.89-3.64 (4H, m), 3.59-3.51 (1H, m). EM (APCI) m/z : 401 $[(M+H)^+]$.	
-----------------------------	--	---

10 (Intermediario 10a)

3-(4-Amino-2-fluorofenil)-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-2-
amina

15 Fórmula 56



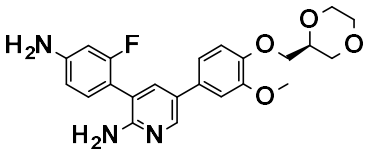
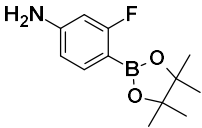
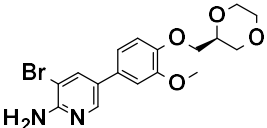
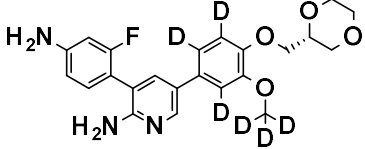
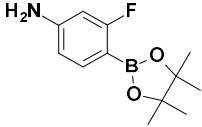
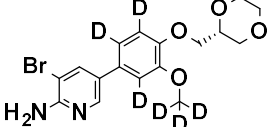
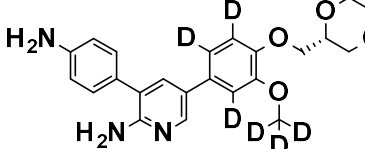
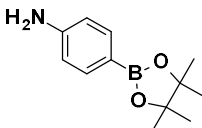
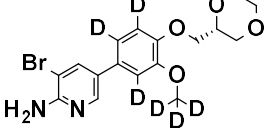
20

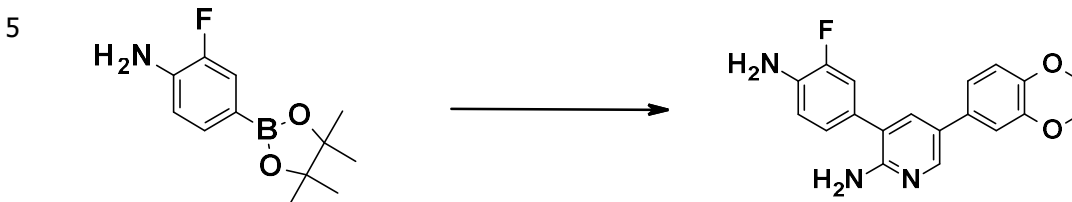
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el intermediario 8 mediante el uso de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina y 3-bromo-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-2-amina sintetizada mediante el método descrito en la patente (WO2013/115280 A1) como materiales de partida, 1,4-dioxano y agua como un
25 disolvente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) como un catalizador, y carbonato de potasio como una base y la realización de calentamiento con agitación a una temperatura de reacción de 100°C durante 5 horas.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.06-7.01 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz), 4.52 (2H, br s), 4.13-3.52 (12H, m).
30 EM (APCI) m/z : 426 $[(M+H)^+]$.

De forma similar, los intermediarios del Cuadro 6 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida A y B.

CUADRO 6

	No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida A	Fórmula estructural de material de partida B
5	Intermediario 10b	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.09-6.97 (3H, m), 6.49-6.40 (2H, m), 5.55 (2H, s), 5.48 (2H, s), 3.97-3.75 (8H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m). EM (APCI) m/z :426 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.		
15	Intermediario 10c	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 8.27 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.57-6.48 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.16-3.49 (9H, m). EM (APCI) m/z :432 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.		
25	Intermediario 10d	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.60 (2H, br s), 4.15-3.51 (9H, m). EM (APCI) m/z :414 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.		
30				

(Intermediario 11a) 3-(4-Amino-3-fluorofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-aminaFórmula 57

10 A 3-bromo-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-amina (1.30 g, 4.20 mmoles) sintetizada mediante el método descrito en la patente (WO2013/115280 A1), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1.20 g, 5.06 mmoles), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (0.340 g, 0.416 mmoles), y carbonato de cesio (4.10 g, 12.6 mmoles), se les agregaron 1,4-dioxano (25.0 ml) y agua (5.00 ml), y la mezcla se

15 agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se agregaron agua y cloruro de metileno a la misma. La materia insoluble se separó por filtración a través de celite, y el filtrado se sometió a extracción con cloruro de metileno tres veces. A continuación, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía

20 en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., cloroformo/acetato de etilo = 50/50 -> 0/100) y a continuación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., n-hexano/acetato de etilo = 25/75 -> 0/100) -> acetato de etilo/metanol = 100/0 -> 90/10). Después de la concentración bajo presión reducida, el sólido obtenido se suspendió en éter dietílico, se recogió mediante filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (0.928 g, rendimiento:

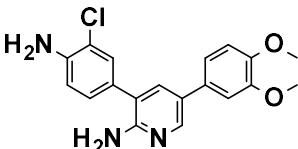
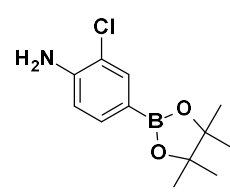
25 65.1%) como un sólido.

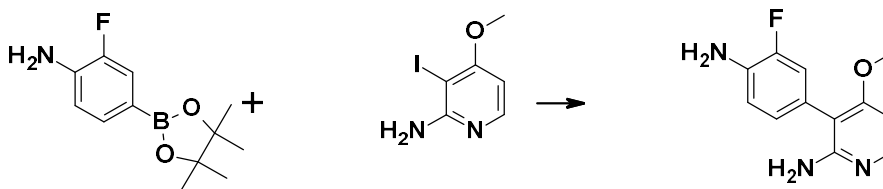
^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.18-7.11 (3H, m), 7.06 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87-6.83 (1H, m), 5.61 (2H, s), 5.30 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.77 (3H, s).

EM (APCI) m/z : 340 [(M+H) $^+$].

30 De forma similar, el intermediario del Cuadro 7 se sintetizó a partir del correspondiente material de partida.

CUADRO 7

No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida
Intermediario 11b	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 8.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.60-4.55 (2H, m), 4.20-4.16 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s). EM (ESI) m/z :356 $[(M+H)^+]$.	

(Intermediario 12a) 3-(4-Amino-3-fluorofenil)-4-metoxipiridin-2-aminaFórmula 58

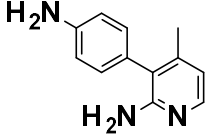
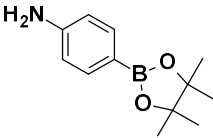
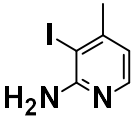
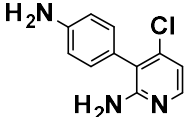
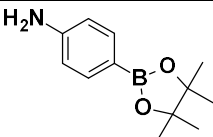
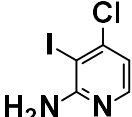
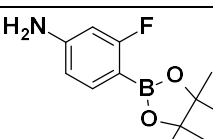
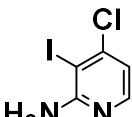
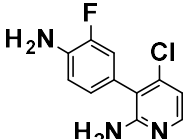
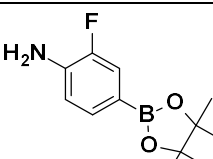
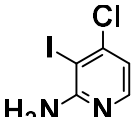
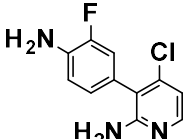
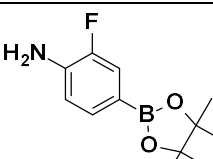
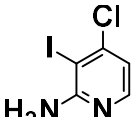
A 3-yodo-4-metoxipiridin-2-amina (0.500 g, 2.00 mmoles), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.498 g, 2.10 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.231 g, 0.200 mmoles), y carbonato de sodio (0.636 g, 6.00 mmoles), se les agregaron 1,4-dioxana (10.0 ml) y agua (2.00 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación se le agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 100/0 -> 90/10) y a continuación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 100/0 -> 90/10) para obtener el compuesto del título (0.177 g, rendimiento: 38.0%) como un sólido.

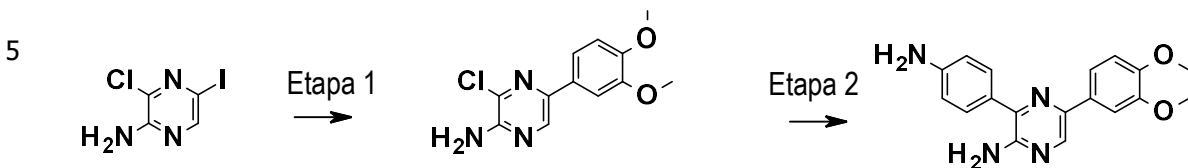
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ : 7.83 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.65-7.53 (1H, m), 6.83-6.72 (3H, m), 6.39 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.18 (2H, s), 5.10 (2H, s), 3.65 (3H, s).

EM (APCI) m/z : 234 $[(M+H)^+]$.

De forma similar, los intermediarios del Cuadro 8 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida A y B.

CUADRO 8

5	No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida A	Fórmula estructural de material de partida B
10	Intermediario 12b	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 7.74 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.18 (2H, s), 4.95 (2H, s), 1.91 (3H, s). EM (APCI) m/z : 200 $[(M+H)^+]$.		
15	Intermediario 12c	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 7.90 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.12-7.08 (2H, m), 6.81-6.75 (3H, m), 4.49 (2H, br s), 3.81 (2H, br s). EM (ESI) m/z : 220 $[(M+H)^+]$		
20	Intermediario 12d	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 7.95 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.04 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.79 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.59-6.48 (2H, m), 4.50 (2H, br s), 3.94 (2H, br s). EM (ESI) m/z : 238 $[(M+H)^+]$		
25	Intermediario 12e	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 7.92 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.99-6.95 (1H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.49 (2H, br s), 3.88 (2H, br s). EM (ESI) m/z : 238 $[(M+H)^+]$		
30	Intermediario 12e	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 7.92 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.99-6.95 (1H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 5.5 Hz), 4.49 (2H, br s), 3.88 (2H, br s). EM (ESI) m/z : 238 $[(M+H)^+]$		

(Intermediario 13) 3-(4-Aminofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)pirazin-2-aminaFórmula 59(Etapa 1) 3-Cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)pirazin-2-amina

10 A 3-cloro-5-yodopirazin-2-amina (0.510 g, 2.00 mmoles) sintetizada de conformidad con el método descrito en la patente (WO2011/110545 A1), ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico (0.363 g, 2.00 mmoles), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (0.163 g, 0.200 mmol), y carbonato de cesio (1.30 g, 4.00 mmoles), se les agregaron 1,4-dioxano (7.50 ml) y agua (2.50 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La

15 mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se le agregó agua, seguido de extracción con cloruro de metileno tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., cloroformo/acetato de etilo = 100/0 -> 90/10) y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de gel de sílice

20 amino (Yamazen Corp., n-hexano/acetato de etilo = 25/75 -> 0/100) para obtener el compuesto del título (0.412 g, rendimiento: 77.7%) como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 8.57 (1H, s), 7.47-7.45 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.85 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s).

EM (APCI) m/z : 266 $[(M+H)^+]$.

25

(Etapa 2) 3-(4-Aminofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)pirazin-2-amina

A 3-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)pirazin-2-amina (0.0800 g, 0.301 mmol) sintetizada en la etapa 1, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.0990 g, 0.452 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (0.0246 g, 0.030

30 mmol), y carbonato de cesio (0.294 g, 0.903 mmol), se les agregaron 1,4-dioxano (2.00 ml) y agua (0.200 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se le agregó agua, seguido de extracción con cloruro de metileno tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en

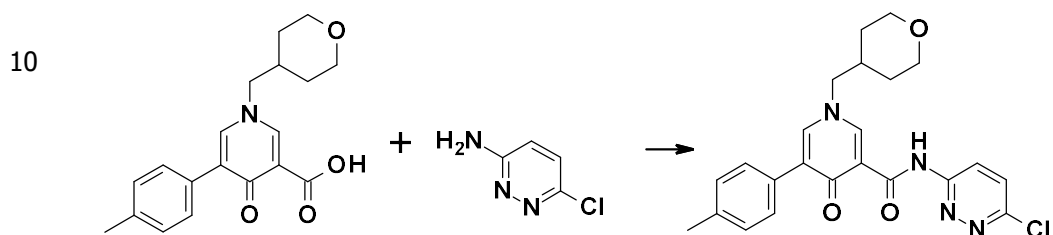
35 columna de gel de sílice (Yamazen Corp., acetato de etilo solo) para obtener el compuesto del título (0.0940 g, rendimiento: 96.8%) como un sólido amorfo.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 8.39 (1H, s), 7.54-7.50 (4H, m), 7.01 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.00 (2H, s), 5.44 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s).

EM (APCI) m/z : 323 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

5 (Intermediario 14a) N-(6-Cloropiridazin-3-il)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 60



15 Ácido 5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (3.00 g, 9.16 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (30.0 ml). A la solución, se le agregó hexafluorofosfato de N-[1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoamino)dimetilamino(morfolino)]uronio (COMU) (4.32 g, 10.1 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se agregó 3-amino-6-cloropiridazina

20 (1.31 g, 10.1 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y a continuación, se agregó ácido clorhídrico 1 N a la misma. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y solución salina en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

25 sílice (Shoko Scientific Co., Ltd., acetato de etilo/metanol = 100/0 $\rightarrow$ 96/4) para obtener un sólido amorfo. Este sólido se lavó con metanol mediante el método en suspensión para obtener el compuesto del título (2.10 g, rendimiento: 52.2%) como un sólido.

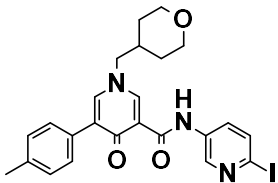
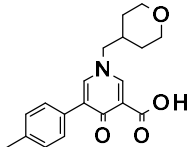
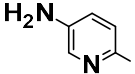
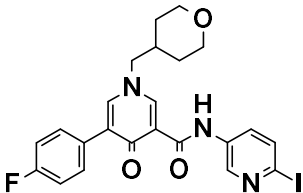
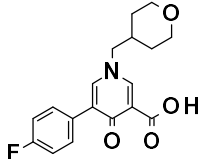
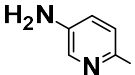
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 13.68 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.51-7.46 (4H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.03 (2H, dd, $J = 11.5, 4.0$ Hz), 3.87 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.39 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.64-1.55 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m).

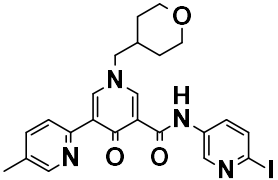
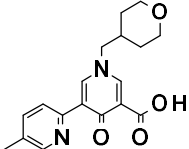
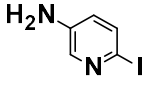
30

EM (APCI) m/z : 439 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

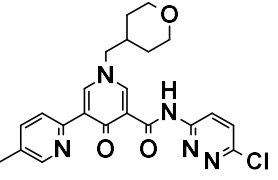
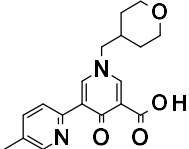
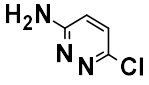
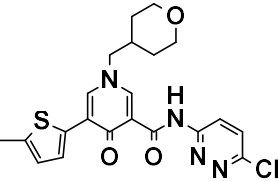
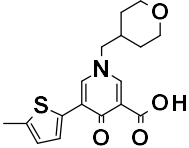
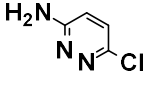
De forma similar, los intermediarios del Cuadro 9 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida A y B.

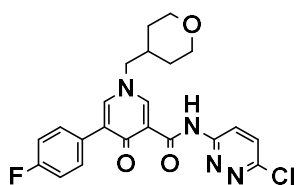
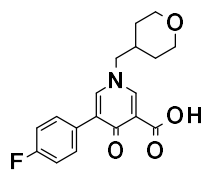
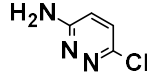
CUADRO 9-1

	No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida A	Fórmula estructural de material de partida B
5	Intermediario 14b	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.98 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.49-7.40 (3H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 4.03 (2H, d, J = 11.6 Hz), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, t, J = 11.6 Hz), 2.40 (3H, s), 2.16-2.02 (1H, m) 1.65-1.36 (4H, m). EM (ESI) m/z :530 [(M+H)⁺].		
15	Intermediario 14c	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.87 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56-7.51 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.6, 3.1 Hz), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, td, J = 11.7, 2.0 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.63-1.53 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m). EM (ESI) m/z :534 [(M+H)⁺].		

5	Intermediario 14d	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.92 (1H, br s), 8.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.54 (1H, s), 8.49-8.42 (3H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.01 (2H, dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz), 3.95 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.42-3.33 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.22-2.09 (1H, m), 1.62-1.38 (4H, m). EM (ESI) m/z :531 $[(M+H)^+]$.		
10				

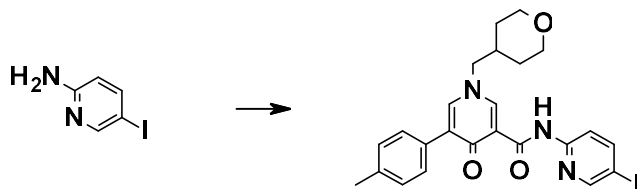
CUADRO 9-2

15	Intermediario 14e	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 13.79 (1H, s), 8.61 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.48 (2H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.44 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.02 (2H, dd, $J = 11.5, 3.6$ Hz), 3.93 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.39 (2H, td, $J = 11.5, 1.8$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.21-2.10 (1H, m), 1.62-1.59 (2H, m), 1.51-1.40 (2H, m). EM (APCI) m/z :440 $[(M+H)^+]$.		
20				
25	Intermediario 14f	 ^1H-RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 13.77 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.14 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (2H, dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz), 3.26 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.49 (3H, s), 2.18-2.08 (1H, m), 1.44 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :445 $[(M+H)^+]$.		
30				
35				

Intermediario 14g	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.87 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.73-7.69 (2H, m), 7.27 (2H, t, J = 9.1 Hz), 4.08 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.83 (2H, dd, J = 11.5, 3.0 Hz), 3.22 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.11-2.05 (1H, m), 1.43-1.40 (2H, m), 1.44-1.22 (2H, m). EM (APCI) m/z: 443 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.		
------------------------------	---	---	---

(Intermediario 16a) N-(5-yodopiridin-2-il)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 61



A una solución de ácido 5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (300 mg, 0.916 mmol) en dimetilacetamida (1 ml), se le agregó cloruro de tionilo (0.087 ml, 1.19 mmoles) en un baño de agua con hielo. Después de la agitación durante 0.5 horas, 5-yodopiridin-2-amina (201 mg, 0.916 mmol) y diisopropiletilamina (0.23 ml, 1.37 mmoles) se agregaron a la misma en un baño de agua con hielo, y la temperatura de la mezcla de reacción se elevó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y a continuación, se agregó agua a la misma. La materia insoluble se recogió mediante filtración. El producto obtenido se lavó con hexano y a continuación se secó a 50°C durante 1 hora bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1 - 95/5) para obtener el compuesto del título (302 mg, rendimiento: 62.3%) como un sólido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 13.19 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28-7.23 (2H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.0, 3.7 Hz), 3.85 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.42-3.34 (2H,

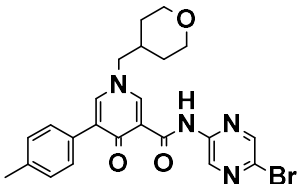
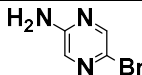
m), 2.40 (3H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.49-1.37 (2H, m).

EM (ESI/APCI) m/z : 530 [(M+H)⁺].

De forma similar, el intermediario del Cuadro 10 se sintetizó a partir del correspondiente material de partida.

5

CUADRO 10

No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida
10 Intermediario 16b	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 13.37 (1H, s), 9.42 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.48 (3H, m), 7.27-7.25 (2H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.5, 3.6 Hz), 3.86 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.38 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.40 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.62-1.56 (2H, m), 1.49-1.38 (2H, m). EM (APCI) m/z : 483 [(M+H)⁺].	

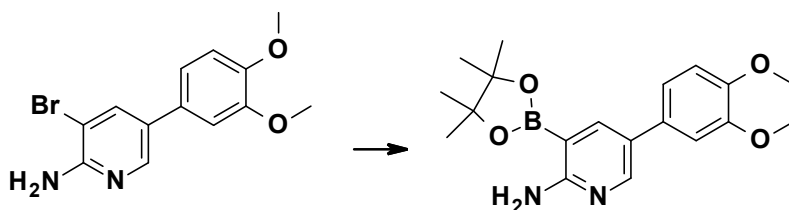
15

20

(Intermediario 17a) 5-(3,4-Dimetoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

Fórmula 62

25



30

A 3-bromo-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-amina (2.48 g, 8.02 mmoles) sintetizada mediante el método descrito en la patente (WO2013/115280 A1), bis(pinacolato)diboro (3.05 g, 12.0 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) (0.441 g, 0.481 mmol), triciclohexilfosfina (0.315 g, 1.12 mmoles), y acetato de potasio (1.18 g, 12.0 mmoles), se les agregó 1,4-dioxano (40.0 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 6.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación se le agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el sólido obtenido se suspendió en éter dietílico, se recogió

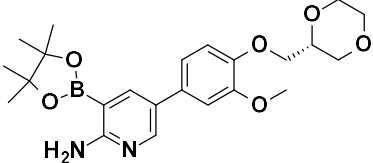
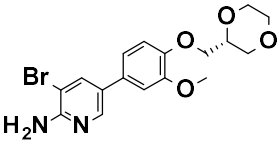
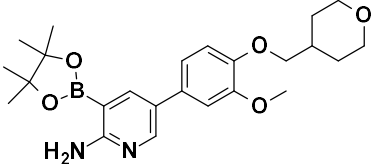
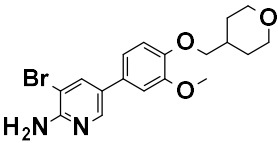
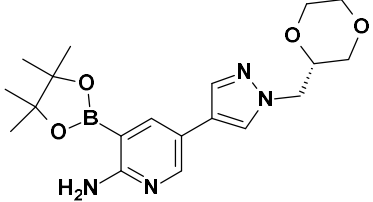
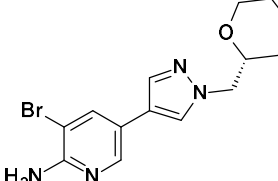
35

mediante filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (2.20 g, rendimiento: 77.0%) como un sólido amarillo.

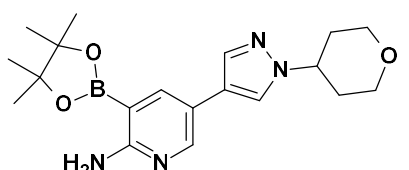
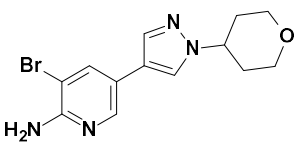
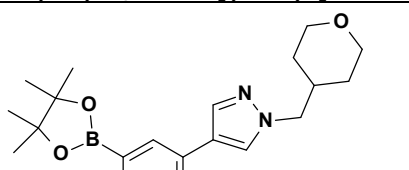
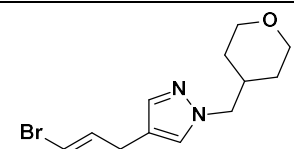
^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.36 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.09-6.97 (3H, m), 6.18 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.77 (3H, s), 1.32 (12H, s).

5 De forma similar, los intermediarios del Cuadro 11 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida.

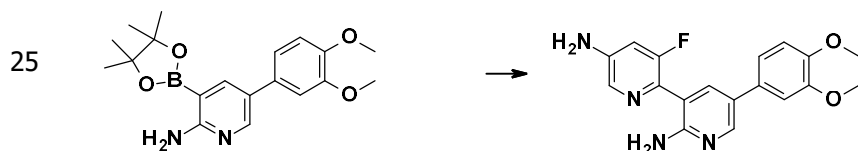
CUADRO 11-1

10	No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida
15	Intermediario 17b	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.07-6.96 (3H, m), 5.54 (2H, s), 4.12-3.54 (12H, m), 1.39 (12H, s).	
20	Intermediario 17c	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.05-7.01 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.50 (2H, s), 4.02 (2H, dd, J = 11.5, 3.6 Hz), 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.45 (2H, td, J = 11.5, 1.6 Hz), 2.23-2.12 (1H, m), 1.82 (2H, br d, J = 13.1 Hz), 1.51-1.40 (2H, m), 1.36 (12H, s).	
30	Intermediario 17d	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.64 (1H, s), 5.47 (2H, br s), 4.16 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.01-3.94 (1H, m), 3.85-3.54 (5H, m), 3.31 (1H, dd, J = 11.5, 10.5 Hz), 1.36 (12H, s). EM (ESI) m/z : 387 [(M+H)$^+$].	

CUADRO 11-2

5 Intermediario 17e	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)δ: 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.62 (1H, s), 5.49 (2H, s), 4.41-4.31 (1H, m), 4.13 (2H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.56 (2H, td, $J = 11.5, 2.5$ Hz), 2.17-2.07 (4H, m), 1.36 (12H, s). EM (ESI) m/z :371 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.	
10 Intermediario 17f	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)δ: 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.55 (1H, s), 5.71 (2H, br s), 4.02-3.95 (4H, m), 3.38 (2H, td, $J = 12.0, 2.0$ Hz), 2.25-2.13 (1H, m), 1.52 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.44-1.31 (2H, m), 1.24 (12H, s). EM (ESI) m/z :385 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.	

(Intermediario 18) 5'-(3,4-Dimetoxifenil)-3-fluoro-2,3'-bipiridin-2',5-diamina

Fórmula 63

30 A 6-cloro-5-fluoropiridin-3-amina (0.0300 g, 0.205 mmol), 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0.109 g, 0.307 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1:1) (0.0167 g, 0.0205 mmol), y carbonato de cesio (0.200 g, 0.614 mmol), se les agregaron 1,4-dioxano (2.00 ml) y agua (0.200 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se le agregó agua, seguido de extracción con cloruro de metileno tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en

35

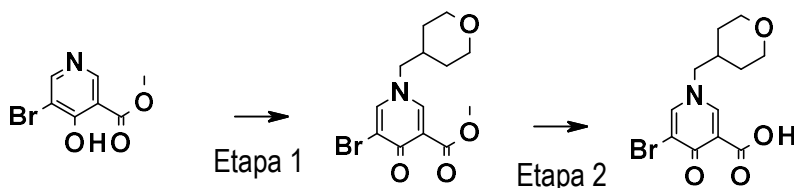
columna de gel de sílice (Shoko Scientific Co., Ltd., acetato de etilo/metanol = (100/0-> 85/15) para obtener el compuesto del título (0.0690 g, rendimiento: 99.0%) como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98-7.95 (2H, m), 7.10-7.04 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 12.1, 2.4$ Hz), 5.99 (2H, s), 3.99-3.92 (8H, m).

5 EM (APCI) m/z : 341 $[(M+H)^+]$.

(Intermediario 19) Ácido 5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

10 Fórmula 64



15

(Etapa 1) 5-Bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

A 5-bromo-4-hidroxipiridin-3-carboxilato de metilo (2.36 g, 10.2 mmoles) sintetizado de conformidad con el método descrito en la literatura (J. Med. Chem. 2008, 51, 5330-5341), se le
 20 agregaron carbonato de cesio (9.94 g, 30.5 mmoles) y N,N-dimetilformamida (30.0 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 15 minutos. A continuación, se agregó 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (5.46 g, 30.5 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó a 80°C durante 11 horas y a continuación se dejó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le agregaron agua y solución salina, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces y a continuación extracción con
 25 cloruro de metileno cinco veces. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., disolvente de elución: acetato de etilo/metanol = 100/0 -> 85/15) para obtener un compuesto crudo del compuesto del título (2.83 g) como un aceite.

30 EM (APCI) m/z : 330 $[(M+H)^+]$.

(Etapa 2) Ácido 5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

A una solución del producto crudo de 5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (2.83 g) sintetizado en la etapa 1 en
 35

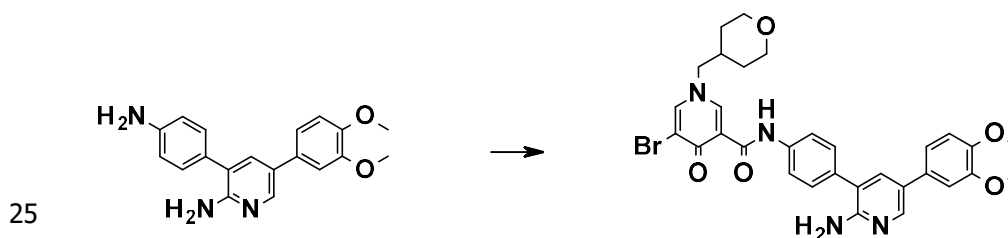
tetrahidrofurano (50.0 ml), se le agregaron metanol (25.0 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (25.7 ml, 25.7 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se separó por destilación bajo presión reducida, y a continuación, se agregó agua al residuo, seguido de lavado con acetato de etilo dos veces. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, y a continuación, se agregó acetato de etilo a la misma. El sólido depositado se recogió mediante filtración, y a continuación, el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el sólido obtenido se suspendió en éter dietílico y se recogió mediante filtración. Este sólido se combinó con el sólido obtenido preliminarmente y se secó para obtener el compuesto del título (1.93 g, rendimiento en 2 etapas: 60.0%) como un sólido.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 8.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.08 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.84 (2H, dd, $J = 11.6, 3.4$ Hz), 3.23 (2H, t, $J = 11.6$ Hz), 2.10-2.00 (1H, m), 1.40 (2H, br d, $J = 10.4$ Hz), 1.30-1.20 (2H, m).

EM (APCI) m/z : 316 $[(M+H)^+]$.

(Intermediario 20) N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 65



A ácido 5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (0.754 g, 2.39 mmoles), 3-(4-aminofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-amina (0.730 g, 2.27 mmoles) sintetizada mediante el método descrito en la patente (WO2013/115280 A1), y hexafluorofosfato de N-[1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminooxi)dimetilamino(morfolino)]uronio (COMU) (1.27 g, 2.95 mmoles), se les agregó N,N-dimetilformamida (12.0 ml), a continuación se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.593 ml, 0.440 g, 3.41 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y a continuación, se agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato sódico al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a

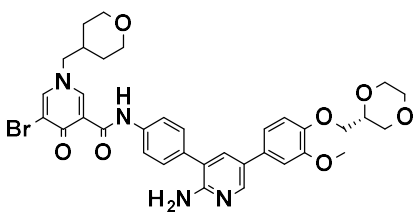
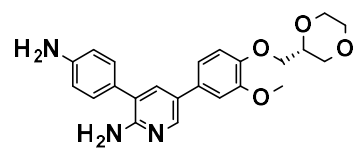
continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., disolvente de elución: acetato de etilo/metanol = 100/0 -> 85/15). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se solidificó mediante la adición de éter dietílico, y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título (0.724 g, rendimiento: 51.5%) como un sólido.

^1H -RMN (DMSO-D_6) δ : 12.61 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.77 (2H, s), 4.07 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.87-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.26 (2H, t, J = 10.7 Hz), 2.11-2.02 (1H, m), 1.42 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.33-1.23 (2H, m).

EM (APCI) m/z : 619 [(M+H)⁺].

De forma similar, el intermediario del Cuadro 12 se sintetizó a partir del correspondiente material de partida.

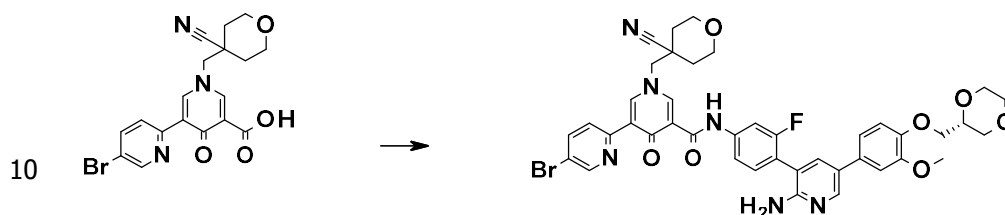
CUADRO 12

No. de intermediario	Fórmula estructural de intermediario Datos instrumentales sobre intermediario	Fórmula estructural de material de partida
Intermediario 20b	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 12.61 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.70 (2H, s), 4.07 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.12-2.02 (1H, m), 1.42 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.33-1.24 (2H, m). EM (APCI) m/z : 705 [(M+H)⁺].	

(Intermediario 21) N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-bromo-1'-[(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-4'-oxo-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida

5

Fórmula 66



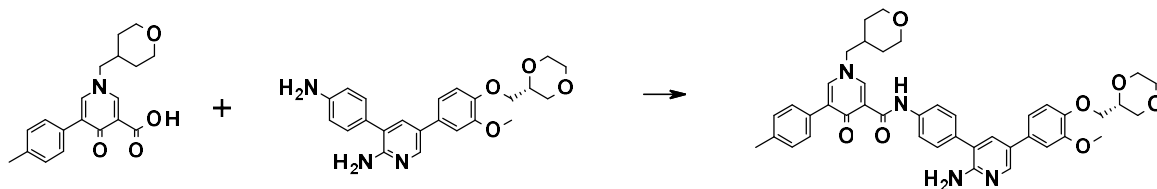
A una suspensión de ácido 5-bromo-1'-[(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-4'-oxo-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxílico (0.168 g, 0.401 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.00 ml), se le agregaron hexafluorofosfato de N-[1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminoxidimetilamino(morfolino)]uronio (COMU) (0.172 g, 0.401 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.0825 ml, 0.0612 g, 0.474 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En esta operación, la mezcla de reacción se volvió homogénea. 3-(4-Amino-2-fluorofenil)-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-2-amina (0.155 g, 0.364 mmol) se agregó a la misma, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y a continuación, se agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato sódico al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 85/15) y a continuación se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 93/7) para obtener el compuesto del título (0.238 g, rendimiento: 79.1%) como un sólido amorfo.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.95 (1H, s), 8.89-8.80 (3H, m), 8.59 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.96-7.92 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51-7.42 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.71 (2H, s), 3.97-3.75 (10H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.53-3.30 (4H, m), 1.88-1.78 (4H, m).

EM (APCI) m/z : 825 [(M+H)⁺].

EJEMPLO 1**N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**

Fórmula 67



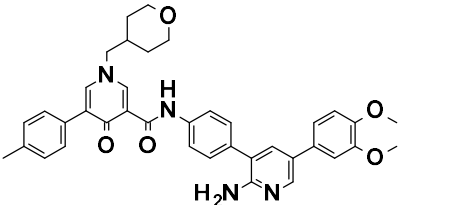
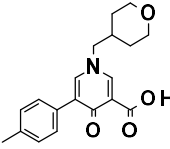
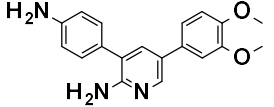
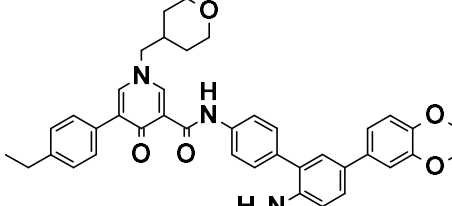
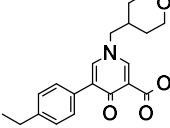
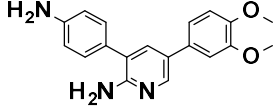
Ácido 5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (0.121 g, 0.367 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3.00 ml). A la solución, se le agregó hexafluorofosfato de N-[1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminoxil)dimetilamino(morfolino)]uronio (COMU) (0.236 g, 0.367 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, 3-(4-aminofenil)-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-2-amina (0.149 g, 0.367 mmol) sintetizada mediante el método descrito en la patente (WO2013/115280 A1) se agregó a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se agregó agua, y los sólidos depositados se recogieron mediante filtración. Este sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage Japan Ltd., disolvente de elución: diclorometano/metanol = 99/1 -> 95/5) para obtener el compuesto del título (0.18 g, rendimiento: 69.8%) como una espuma.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.47 (5H, dd, $J = 8.2, 5.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08-7.02 (2H, m), 6.98-6.94 (1H, m), 4.71 (2H, s), 4.11-3.94 (6H, m), 3.93-3.79 (8H, m), 3.79-3.63 (1H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.51-1.35 (2H, m).

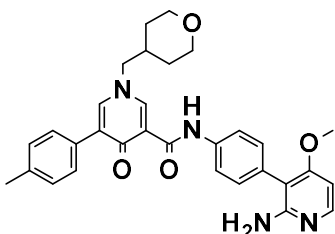
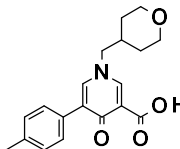
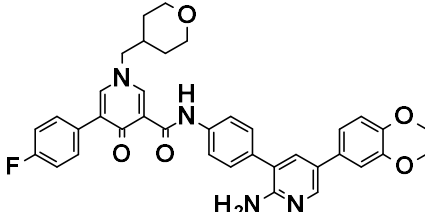
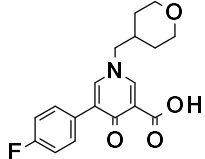
EM (ESI) m/z : 717 $[(M+H)^+]$

De forma similar, los compuestos finales del Cuadro 13 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida A y B.

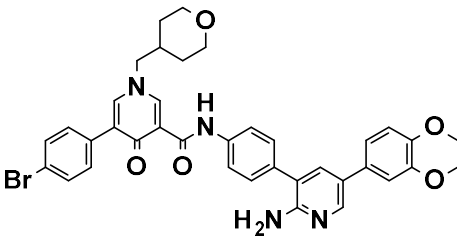
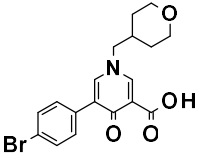
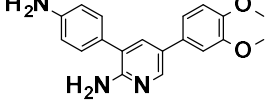
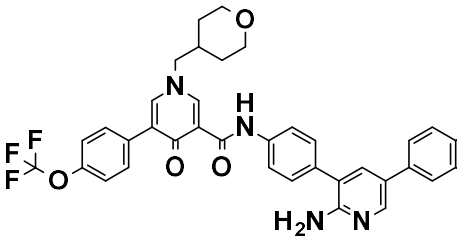
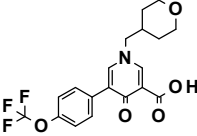
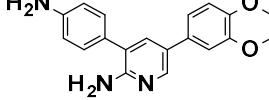
CUADRO 13-1

No. de ejemplo	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida A	Fórmula estructural de material de partida B
5	Ejemplo 2  ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51-7.44 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.64 (2H, s), 4.03 (2H, dd, J = 11.5, 4.3 Hz), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.41 (3H, s), 2.19-2.07 (1H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m). EM (ESI) m/z :631 [(M+H)⁺].		
20	Ejemplo 3  ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 (5H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.03 (2H, dd, J = 11.5, 4.0 Hz), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.18-2.06 (1H, m), 1.50-1.38 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz). EM (APCI) m/z :645 [(M+H)⁺].		

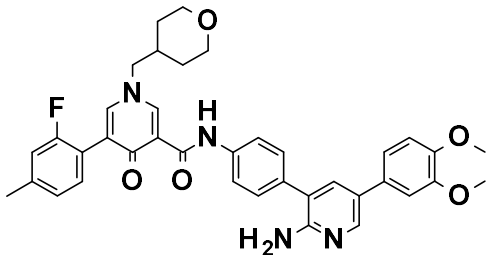
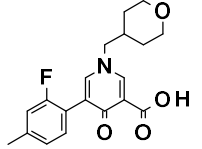
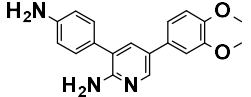
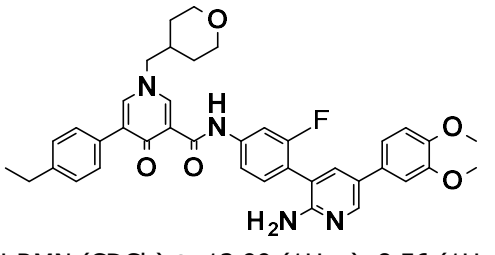
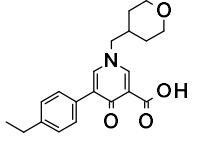
CUADRO 13-2

5 10 15	Ejemplo 4  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.78 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.49-7.43 (3H, m), 7.34-7.23 (4H, m), 6.39 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.37 (2H, s), 4.07-4.00 (2H, m), 3.86 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.44-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.65-1.56 (3H, m), 1.50-1.38 (1H, m). EM (ESI) m/z :525 $[(M+H)^+]$.		
20 25	Ejemplo 5  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.76 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.60-7.53 (3H, m), 7.52-7.46 (3H, m), 7.21-7.14 (2H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.65 (2H, s), 4.04 (2H, dd, $J = 11.5, 3.6$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.92(3H, s), 3.89 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.44-3.35 (2H, m), 2.19-2.05 (1H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 1.53-1.38 (2H, m). EM (ESI) m/z :635 $[(M+H)^+]$.		

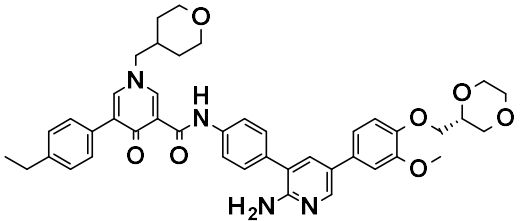
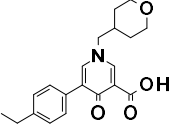
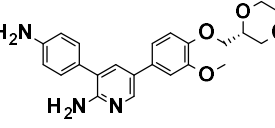
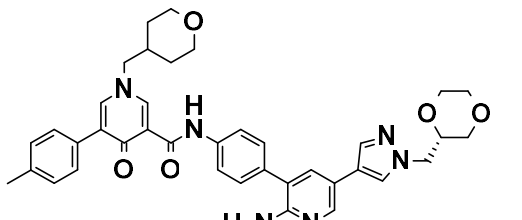
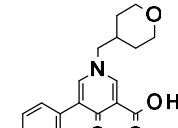
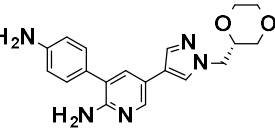
CUADRO 13-3

Ejemplo 6	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.00 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26-8.25 (2H, m), 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.67 (4H, s), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.5$, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.68 (2H, s), 4.11 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.30-3.24 (2H, m), 2.16-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, $J = 11.5$ Hz), 1.36-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z : 695 $[(M+H)^+]$.		
Ejemplo 7	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.00 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.27 (2H, dd, $J = 11.8$, 2.4 Hz), 7.82 (4H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19-7.13 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.68 (2H, s), 4.11 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.89-3.82 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.30-3.24 (2H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 11.5$ Hz), 1.37-1.27 (2H, m). EM (APCI) m/z : 701 $[(M+H)^+]$.		

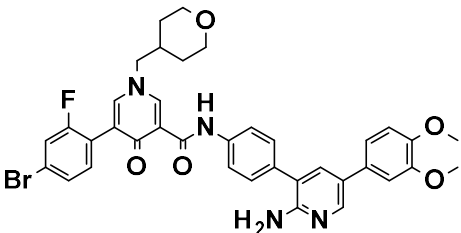
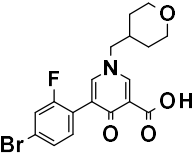
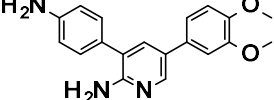
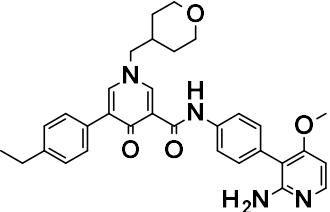
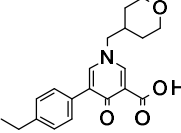
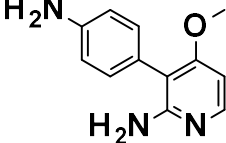
CUADRO 13-4

Ejemplo 8	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 12.95 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.19-7.09 (4H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.67 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.89-3.82 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.31-3.24 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.14-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 11.5$ Hz), 1.36-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z : 649 $[(M+H)^+]$.		
Ejemplo 9	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.99 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 12.1, 1.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.51-7.44 (4H, m), 7.40-7.29 (3H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.56 (2H, s), 4.07-4.00 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.39 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.71 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.18-2.07 (1H, m), 1.66-1.58 (1H, m), 1.51-1.38 (2H, m), 1.31-1.24 (4H, m). EM (ESI) m/z : 663 $[(M+H)^+]$		

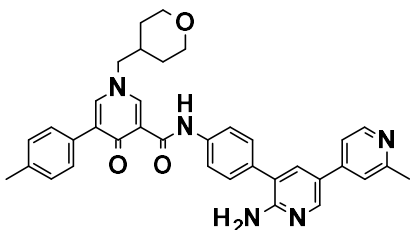
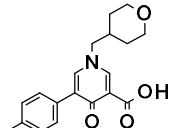
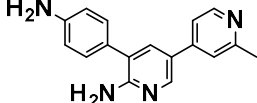
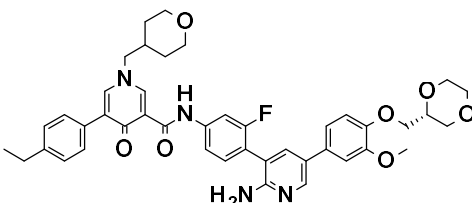
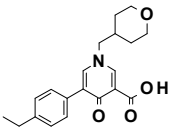
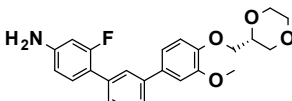
CUADRO 13-5

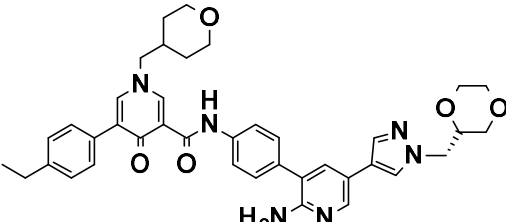
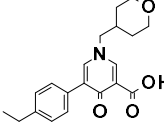
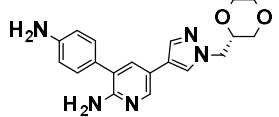
Ejemplo 10	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.86 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.51-7.46 (5H, m), 7.32 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08-7.02 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.66 (2H, s), 4.10-3.94 (7H, m), 3.91 (3H, s), 3.90-3.80 (4H, m), 3.79-3.64 (2H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.71 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 2.18-2.05 (1H, m), 1.69-1.58 (1H, m), 1.51-1.39 (2H, m), 1.27 (3H, t, $J = 7.6$ Hz). EM (ESI) m/z : 731 [(M+H)$^+$]		
Ejemplo 11	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.50-7.43 (6H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.61 (2H, s), 4.17 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.07-3.95 (3H, m), 3.88 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.84-3.78 (2H, m), 3.77-3.67 (2H, m), 3.62-3.54 (1H, m), 3.44-3.27 (3H, m), 2.41 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.69-1.56 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m). EM (ESI) m/z : 661 [(M+H)$^+$]		

CUADRO 13-6

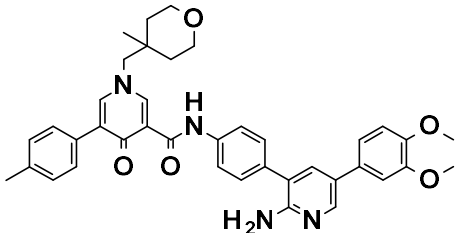
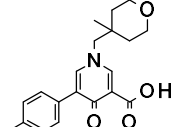
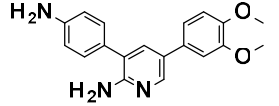
Ejemplo 12 5 10 15	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 12.85 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 9.1, 1.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.55-7.52 (3H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.67 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.89-3.82 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.13-2.04 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.35-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z : 713 $[(M+H)^+]$.		
Ejemplo 13 20 25	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.78 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.87-7.81 (2H, m), 7.51-7.45 (3H, m), 7.31 (4H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.38 (2H, s), 4.06-4.00 (2H, m), 3.86 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.39 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.70 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 2.17-2.06 (1H, m), 1.49-1.40 (4H, m), 1.30-1.23 (3H, m). EM (ESI) m/z : 539 $[(M+H)^+]$		

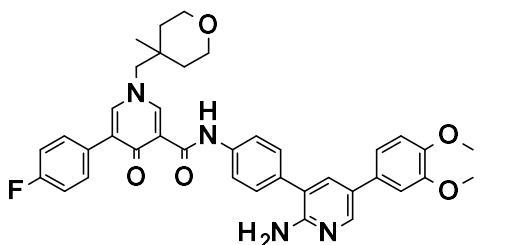
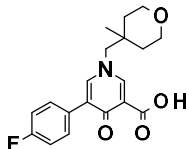
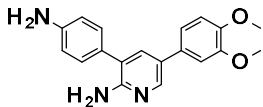
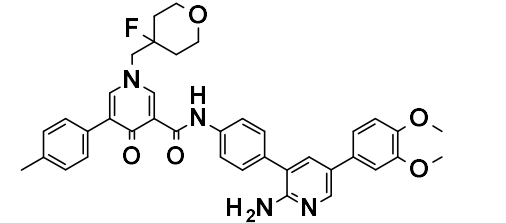
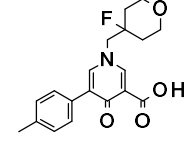
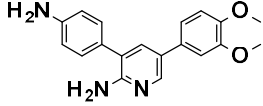
CUADRO 13-7

Ejemplo 14	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.88 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50-7.43 (5H, m), 7.34 (1H, s), 7.32-7.27 (3H, m), 4.81 (2H, s), 4.04 (2H, dd, J = 11.5, 3.6 Hz), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.61 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.68-1.57 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). EM (ESI) m/z : 586 [(M+H)⁺]		
Ejemplo 15	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.99 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51-7.43 (4H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.07-7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.57 (2H, s), 4.10-3.94 (6H, m), 3.92-3.86 (5H, m), 3.86-3.80 (2H, m), 3.79-3.63 (2H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.53-1.38 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz). EM (ESI) m/z : 749 [(M+H)⁺]		

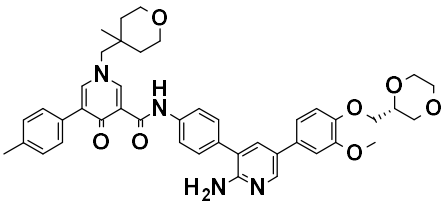
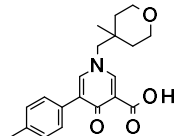
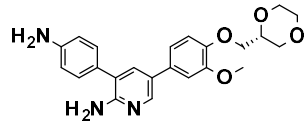
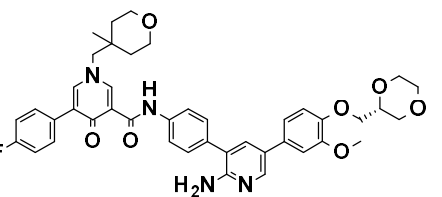
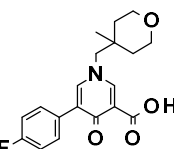
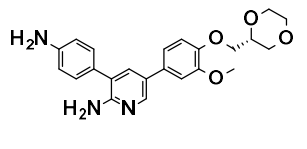
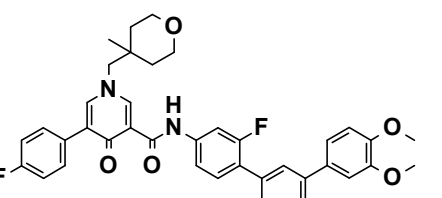
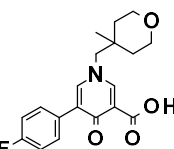
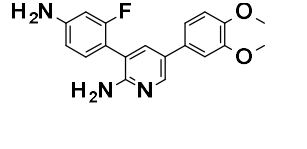
Ejemplo 16 5 10 15	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.86 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.53-7.44 (6H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.61 (2H, s), 4.17 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.08-3.94 (3H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.84-3.78 (2H, m), 3.77-3.67 (2H, m), 3.63-3.54 (1H, m), 3.44-3.27 (3H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.18-2.04 (1H, m), 1.71-1.55 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz). EM (ESI) m/z : 675 $[(M+H)^+]$		
--	--	--	---

CUADRO 13-8

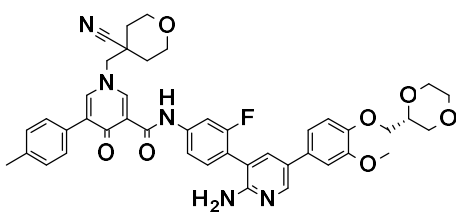
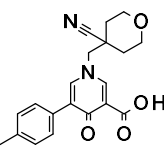
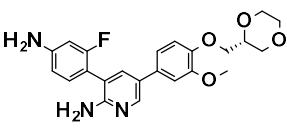
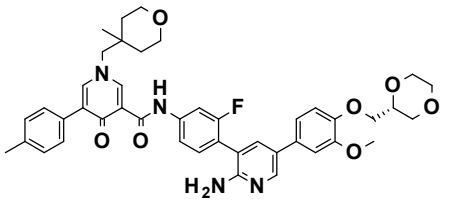
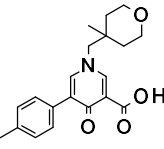
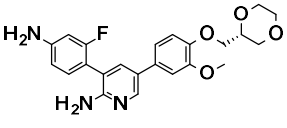
Ejemplo 17 20 25 30	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.83 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.50-7.42 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.62 (2H, br s), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.89-3.80 (4H, m), 3.64 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.41 (3H, s), 1.73-1.63 (2H, m), 1.37 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.17 (3H, s). EM (APCI) m/z : 645 $[(M+H)^+]$.		
---	--	--	---

5 10 15	Ejemplo 18  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.74 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59-7.53 (3H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.17 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.63 (1H, br s), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.89-3.82 (4H, m), 3.64 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 1.74-1.65 (2H, m), 1.38 (2H, d, $J = 13.0$ Hz), 1.18 (3H, s). EM (APCI) m/z :649 $[(M+H)^+]$.		
20 25	Ejemplo 19  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.75 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.22 (1H, t, $J = 2.5$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55-7.51 (2H, m), 7.47-7.42 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.62 (2H, s), 4.07 (2H, d, $J = 20.5$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.90-3.85 (5H, m), 3.72-3.64 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.89-1.68 (4H, m). EM (APCI) m/z :649 $[(M+H)^+]$.		

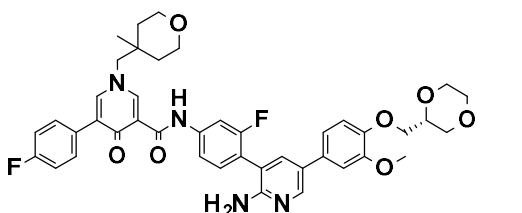
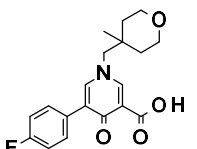
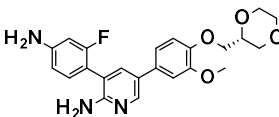
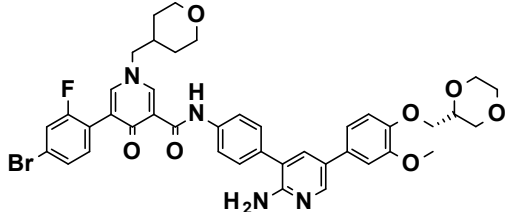
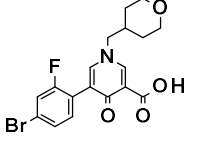
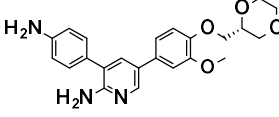
CUADRO 13-9

5	Ejemplo 20  ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.84 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.43 (5H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.02 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.67-4.61 (2H, m), 4.17-3.48 (18H, m), 2.41 (3H, s), 1.74-1.64 (2H, m), 1.38 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.17 (3H, s). EM (APCI) m/z : 731 [(M+H)⁺].	 
15	Ejemplo 21  ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.74 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58-7.44 (6H, m), 7.18 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.07-7.02 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.65-4.61 (2H, m), 4.15-3.51 (18H, m), 1.74-1.65 (2H, m), 1.38 (2H, d, J = 13.5 Hz), 1.18 (3H, s). EM (APCI) m/z : 735 [(M+H)⁺].	 
25	Ejemplo 22  ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.87 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 11.8, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57-7.52 (2H, m), 7.48-7.44 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.56-4.52 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.91-3.84 (4H, m), 3.69-3.61 (2H, m), 1.74-1.66 (2H, m), 1.39 (2H, d, J = 13.0 Hz), 1.18 (3H, s). EM (APCI) m/z : 667 [(M+H)⁺].	 

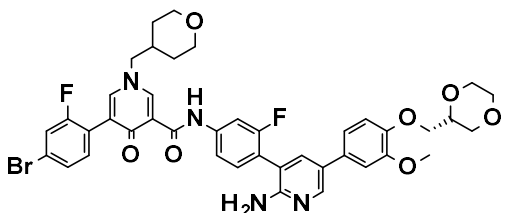
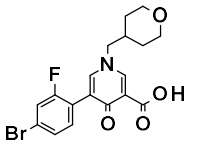
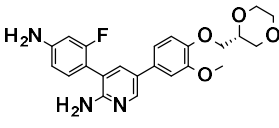
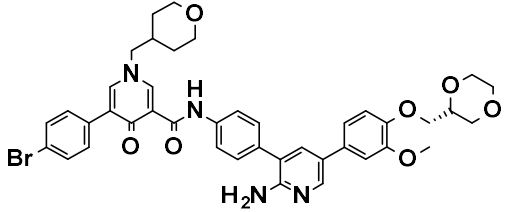
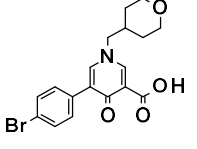
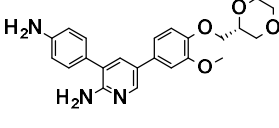
CUADRO 13-10

5 10 15	Ejemplo 23  ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.83 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 12.2, 1.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.32-7.24 (2H, m), 7.08-7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.57 (1H, br s), 4.16-4.02 (6H, m), 4.02-3.93 (2H, m), 3.92-3.80 (5H, m), 3.78-3.64 (5H, m), 3.62-3.51 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.94-1.87 (2H, m), 1.86-1.75 (2H, m). EM (ESI) m/z : 760 $[(M+H)^+]$		
20 25	Ejemplo 24  ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.97 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 12.2, 1.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.49-7.42 (4H, m), 7.36 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07-7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.59-4.54 (1H, m), 4.10-4.03 (2H, m), 4.01-3.95 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.89-3.80 (6H, m), 3.79-3.51 (5H, m), 2.41 (3H, s), 1.74-1.61 (2H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 1.41-1.34 (2H, m), 1.17 (3H, s). EM (ESI) m/z : 749 $[(M+H)^+]$		

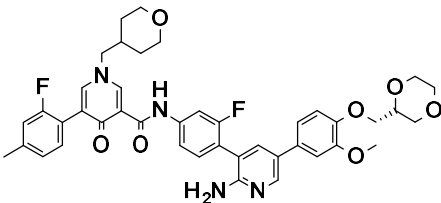
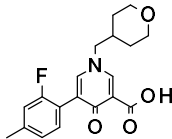
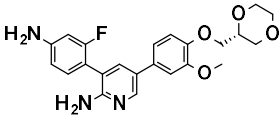
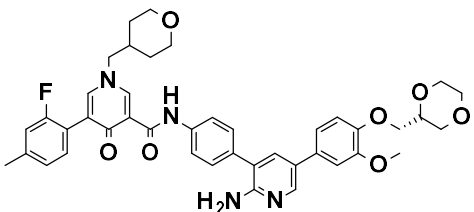
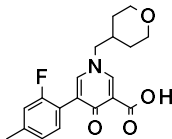
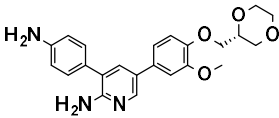
CUADRO 13-11

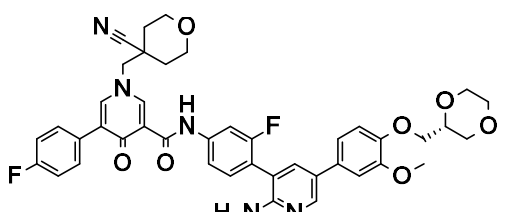
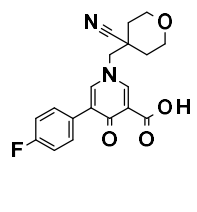
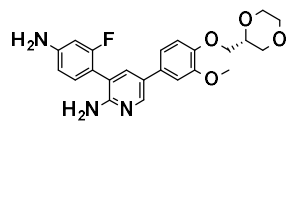
5 10 15	Ejemplo 25  ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.87 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 12.2, 1.8$ Hz), 7.61-7.51 (3H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.36 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.18 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.06-7.00 (2H, m), 6.98-6.94 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.11-4.03 (2H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.90-3.82 (6H, m), 3.79-3.60 (5H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 1.74-1.61 (1H, m), 1.55-1.34 (3H, m), 1.18 (3H, s). EM (ESI) m/z : 753 $[(M+H)^+]$		
20 25	Ejemplo 26  ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.61 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56-7.38 (7H, m), 7.07-6.95 (3H, m), 4.65-4.62 (2H, m), 4.10-3.95 (6H, m), 3.90-3.64 (9H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.40 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.15-2.09 (1H, m), 1.63-1.60 (2H, m), 1.50-1.41 (2H, m). EM (APCI) m/z : 799 $[(M+H)^+]$.		

CUADRO 13-12

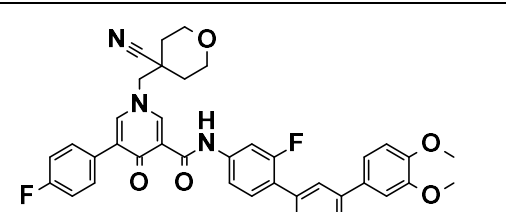
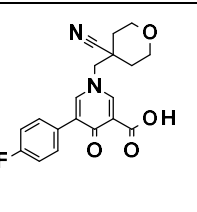
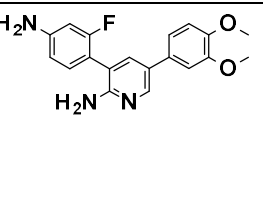
5 Ejemplo 27 10 15	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 12.99 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.91-7.88 (1H, m), 7.69-7.41 (6H, m), 7.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.70 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.98-3.74 (10H, m), 3.68-3.59 (2H, m), 3.52-3.47 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.09 (1H, s), 1.47 (2H, br d, $J = 10.3$ Hz), 1.35-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z :817 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.		
20 25 Ejemplo 28	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.72 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.62-7.46 (8H, m), 7.06-6.95 (3H, m), 4.65 (2H, s), 4.13-3.65 (15H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.39 (2H, t, $J = 11.8$ Hz), 2.17-2.07 (1H, m), 1.65-1.60 (2H, m), 1.50-1.39 (2H, m). EM (APCI) m/z :781 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.		

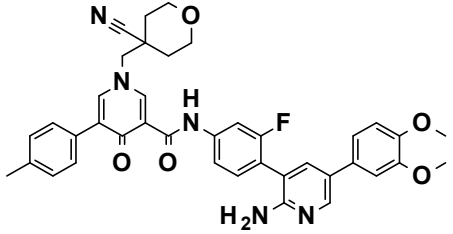
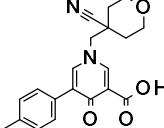
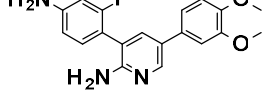
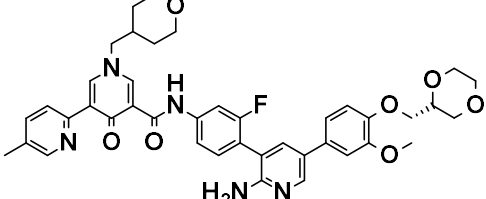
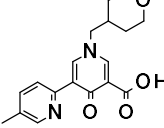
CUADRO 13-13

5	Ejemplo 29	 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.10 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91-7.88 (1H, m), 7.62-7.61 (1H, m), 7.42-7.33 (3H, m), 7.18-7.09 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.70 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.98-3.73 (10H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.38 (3H, s), 2.12-2.03 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.35-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z :753 [(M+H)⁺].		
20	Ejemplo 30	 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.95 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.15-7.09 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.70 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.53-3.47 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.27 (2H, t, J = 11.8 Hz), 2.38 (3H, s), 2.12-2.03 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.35-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z :735 [(M+H)⁺].		

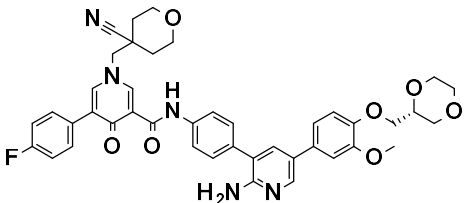
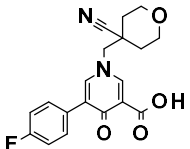
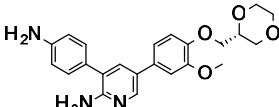
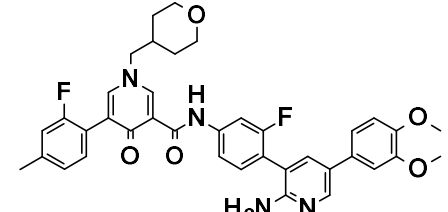
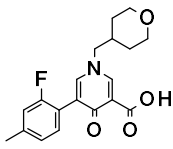
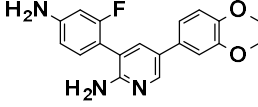
Ejemplo 31 5 10 15	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.73 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 11.5, 1.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.21-7.14 (2H, m), 7.07-7.00 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.58-4.53 (1H, m), 4.14 (3H, s), 4.12-4.02 (3H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.92-3.79 (5H, m), 3.78-3.64 (5H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 1.94-1.87 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m). EM (ESI) m/z : 764 $[(M+H)^+]$		
--	---	--	---

CUADRO 13-14

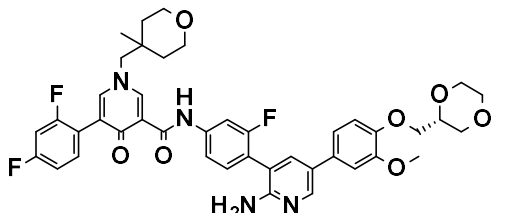
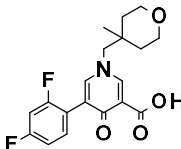
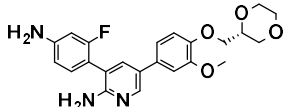
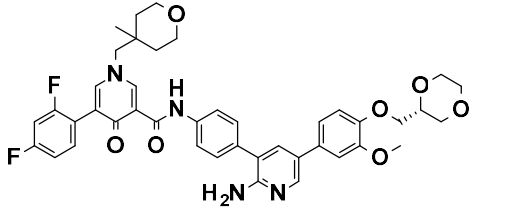
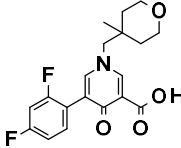
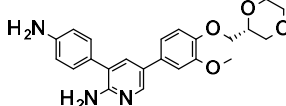
Ejemplo 32 20 25 30	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.73 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 12.1, 1.8$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.63-7.55 (3H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.17 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.56 (1H, s), 4.14 (2H, s), 4.12-4.05 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.78-3.68 (2H, m), 1.94-1.87 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m), 1.53-1.41 (1H, m). EM (ESI) m/z : 678 $[(M+H)^+]$		
---	---	--	---

5 10 15	Ejemplo 33  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.83 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.94-7.88 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.52-7.41 (3H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.11-7.05 (1H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.58 (1H, s), 4.13 (2H, s), 4.11-4.04 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 2.41 (3H, s), 1.94-1.87 (2H, m), 1.86-1.75 (2H, m), 1.53-1.41 (1H, m). EM (ESI) m/z : 674 $[(M+H)^+]$		
20 25	Ejemplo 34  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.02 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.48-8.46 (2H, m), 8.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 11.8, 2.4$ Hz), 7.64-7.59 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.07-7.03 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.56 (2H, s), 4.15-3.64 (15H, m), 3.59-3.52 (1H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.22-2.10 (1H, m), 1.62 (2H, d, $J = 18.8$ Hz), 1.51-1.41 (2H, m). EM (APCI) m/z : 736 $[(M+H)^+]$.		

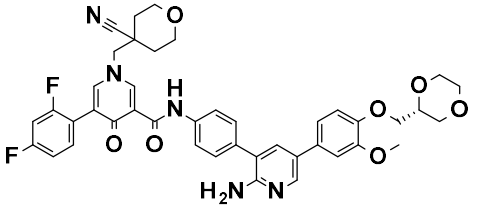
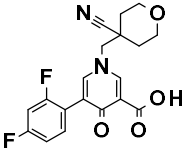
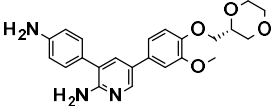
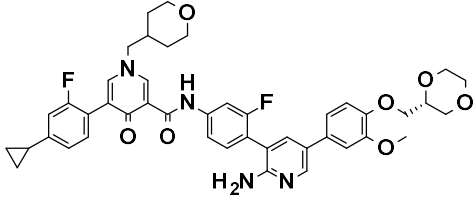
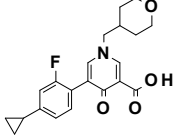
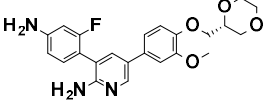
CUADRO 13-15

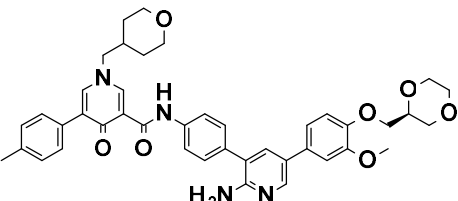
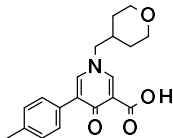
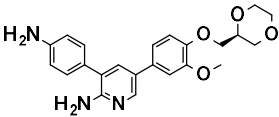
5 10 15	Ejemplo 35  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.61 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.64-7.55 (3H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21-7.15 (2H, m), 7.08-7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.68-4.63 (1H, m), 4.15-4.02 (6H, m), 4.01-3.95 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.86-3.80 (2H, m), 3.79-3.64 (5H, m), 3.59-3.52 (1H, m), 1.95-1.88 (2H, m), 1.86-1.76 (2H, m). EM (ESI) m/z : 746 $[(M+H)^+]$		
20 25 30	Ejemplo 36  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.10 (1H, s), 8.77 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.91-7.88 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.43-7.33 (3H, m), 7.17-7.09 (4H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.69 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88-3.82 (5H, m), 3.76 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 10.3$ Hz), 1.35-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z : 667 $[(M+H)^+]$.		

CUADRO 13-16

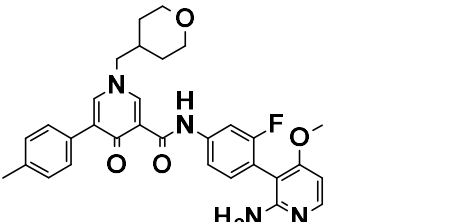
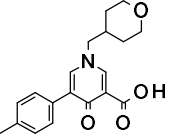
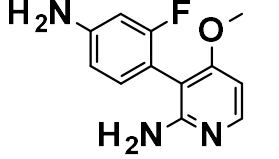
5 10	Ejemplo 37  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.75 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.94-7.87 (1H, m), 7.61-7.50 (3H, m), 7.46-7.42 (1H, m), 7.36 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.07-6.92 (5H, m), 4.57-4.51 (1H, m), 4.10-4.03 (2H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.89-3.82 (5H, m), 3.82-3.59 (6H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 1.73-1.64 (2H, m), 1.42-1.35 (2H, m), 1.18 (3H, s). EM (ESI) m/z : 771 $[(M+H)^+]$		
15 20 25	Ejemplo 38  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.63 (1H, s), 8.58-8.55 (1H, m), 8.27-8.24 (1H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.62-7.54 (2H, m), 7.50 (3H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.08-6.92 (5H, m), 4.68-4.62 (1H, m), 4.12-4.02 (2H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.89-3.82 (6H, m), 3.81-3.62 (5H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 1.74-1.56 (2H, m), 1.42-1.35 (2H, m), 1.17 (3H, s). EM (ESI) m/z : 753 $[(M+H)^+]$		

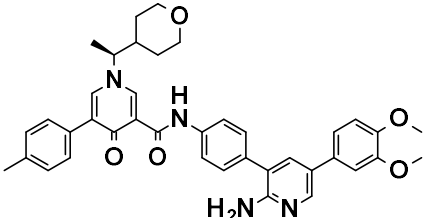
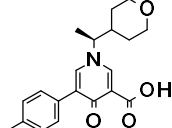
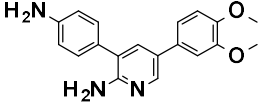
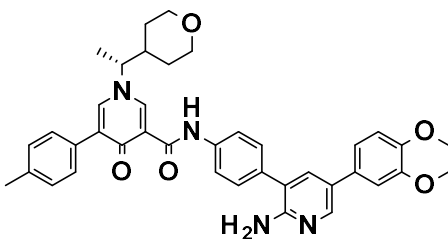
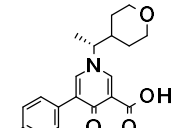
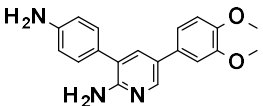
CUADRO 13-17

Ejemplo 39	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.47 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.58-7.45 (4H, m), 7.08-6.93 (5H, m), 4.68-4.62 (1H, m), 4.14 (2H, s), 4.12-4.02 (4H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.88-3.80 (2H, m), 3.79-3.64 (5H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 1.95-1.88 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m). EM (ESI) m/z : 764 $[(M+H)^+]$		
Ejemplo 40	 ^1H-RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 13.10 (1H, s), 8.77 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.42-7.41 (2H, m), 7.33 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.03-6.97 (3H, m), 5.70 (2H, s), 4.09 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.98-3.81 (9H, m), 3.78-3.74 (1H, m), 3.69-3.59 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.36 (1H, m), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.12-1.97 (2H, m), 1.46 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.35-1.26 (2H, m), 1.04-1.00 (2H, m), 0.78-0.73 (2H, m). EM (APCI) m/z : 779 $[(M+H)^+]$.		

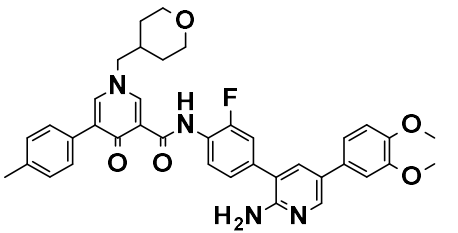
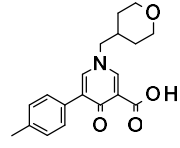
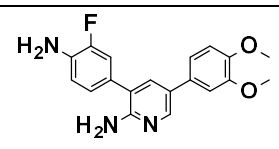
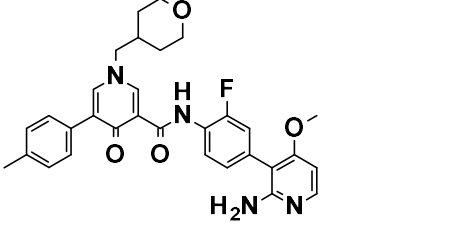
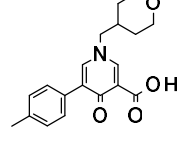
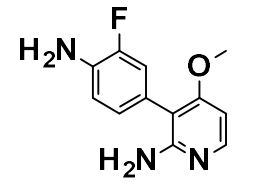
Ejemplo 41 5 10 15	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.51-7.44 (5H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08-7.02 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.68-4.62 (2H, m), 4.10-3.94 (6H, m), 3.91 (3H, s), 3.89-3.81 (4H, m), 3.79-3.64 (2H, m), 3.59-3.52 (1H, m), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.19-2.04 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m). EM (ESI) m/z : 717 [(M+H)$^+$]		
--	---	--	---

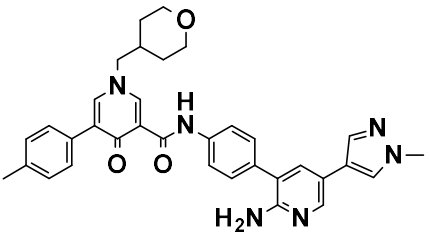
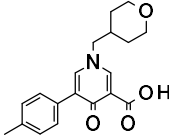
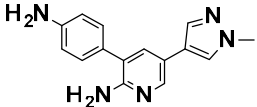
CUADRO 13-18

Ejemplo 42 20 25 30	 ^1H-RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ: 13.20 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 12.1, 2.4$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.27-7.18 (3H, m), 6.43 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.28 (2H, s), 4.11 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.86 (2H, dd, $J = 10.9, 3.3$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.14-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, $J = 10.3$ Hz), 1.36-1.26 (2H, m), 1.09 (OH, t, $J = 7.0$ Hz). EM (APCI) m/z : 543 [(M+H)$^+$].		
---	---	--	---

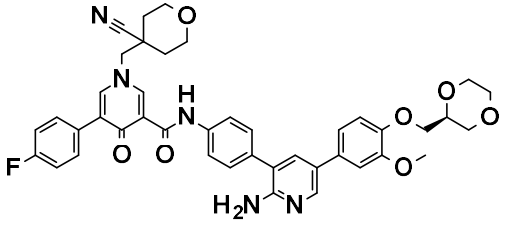
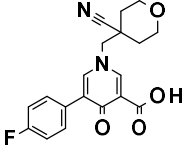
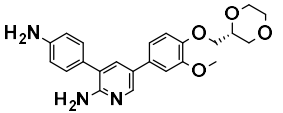
Ejemplo 43 5 10 15	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.91 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.52-7.44 (5H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.68-4.62 (1H, m), 4.11-4.04 (1H, m), 4.01-3.89 (7H, m), 3.82-3.72 (1H, m), 3.45-3.36 (1H, m), 3.36-3.28 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.00-1.87 (1H, m), 1.80-1.59 (4H, m), 1.55-1.26 (4H, m). EM (APCI) m/z : 645 $[(M+H)^+]$		
Ejemplo 44 20 25 30	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.92 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.53-7.45 (5H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11-7.06 (1H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.83-4.76 (1H, m), 4.10-4.04 (1H, m), 4.01-3.90 (7H, m), 3.82-3.73 (1H, m), 3.45-3.36 (1H, m), 3.36-3.27 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.11-1.87 (2H, m), 1.79-1.72 (1H, m), 1.62 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.48-1.29 (3H, m). EM (APCI) m/z : 645 $[(M+H)^+]$		

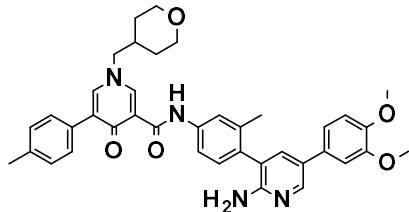
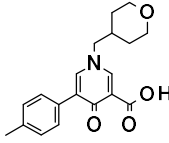
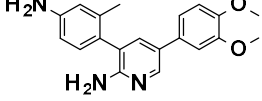
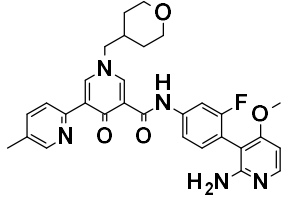
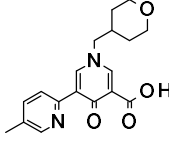
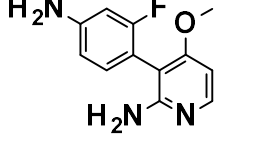
CUADRO 13-19

5 10 15	Ejemplo 45  ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 11.8, 1.5 Hz), 7.40-7.38 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.81 (2H, s), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.36-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :649 [($\text{M}+\text{H}$)$^+$].		
20 25 30	Ejemplo 46  ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.16-7.06 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.29 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.86 (2H, dd, J = 11.2, 3.0 Hz), 3.68 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.36 (3H, s), 2.15-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.36-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :543 [($\text{M}+\text{H}$)$^+$].		

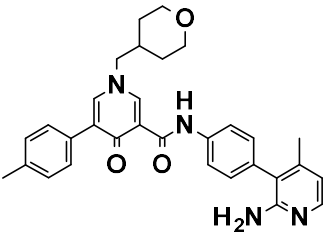
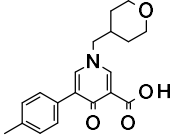
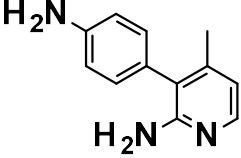
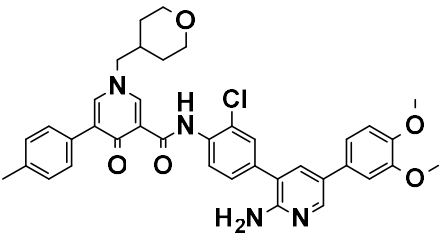
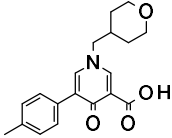
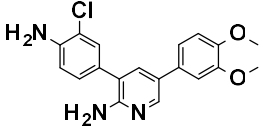
Ejemplo 47 5 10 15	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.86-12.84 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.88-7.84 (2H, m), 7.70-7.69 (1H, m), 7.56-7.55 (1H, m), 7.48-7.45 (6H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 4.60-4.55 (2H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.87 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z : 575 $[(M+H)^+]$.		
--	--	--	---

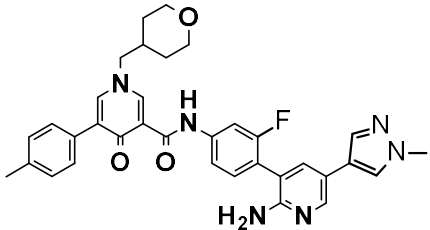
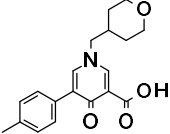
CUADRO 13-20

Ejemplo 48 20 25 30	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.61 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.64-7.55 (3H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21-7.14 (2H, m), 7.08-7.01 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.68-4.62 (2H, m), 4.17-4.03 (6H, m), 4.01-3.94 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.89-3.80 (2H, m), 3.79-3.64 (4H, m), 3.60-3.51 (1H, m), 1.95-1.88 (2H, m), 1.87-1.76 (2H, m). EM (APCI) m/z : 746 $[(M+H)^+]$		
---	---	--	---

5 10 15 20	Ejemplo 49  ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.80 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74-7.69 (2H, m), 7.51-7.45 (4H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.42-4.35 (2H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.6, 3.7 Hz), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.3 Hz), 2.41 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.66-1.57 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). EM (APCI) m/z :645 [(M+H)$^+$].		
25 30 35	Ejemplo 50  ^1H-RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 13.16 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52-8.46 (2H, m), 7.93-7.85 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 5.29 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.86 (2H, dd, J = 11.2, 3.3 Hz), 3.69 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.36 (3H, s), 2.11-2.01 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.3 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :544 [(M+H)$^+$].		

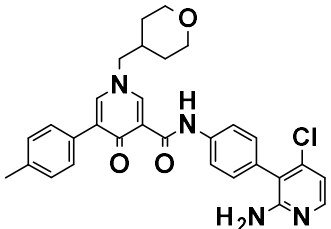
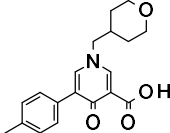
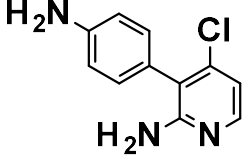
CUADRO 13-21

5	Ejemplo 51	 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.09 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82-7.80 (3H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 5.09 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.86 (2H, dd, J = 10.9, 3.0 Hz), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.14-2.05 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :509 [(M+H)⁺].	 
20	Ejemplo 52	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 13.10 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58-7.55 (2H, m), 7.51 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.47-7.43 (2H, m), 7.29-7.25 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.67-4.62 (2H, m), 4.03 (2H, dd, J = 11.6, 4.3 Hz), 3.95 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.64-1.57 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m). EM (APCI) m/z :665 [(M+H)⁺].	 

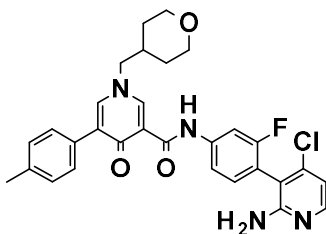
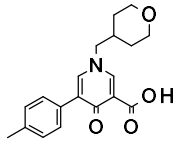
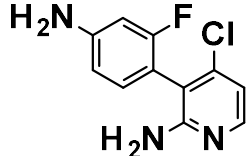
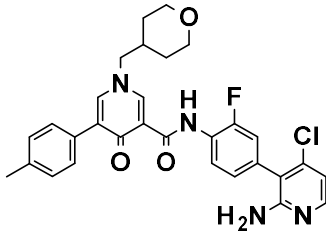
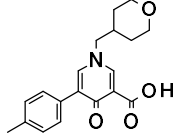
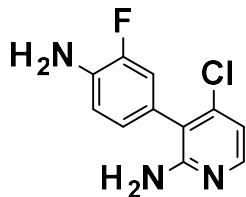
Ejemplo 53	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.98 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.49-7.42 (5H, m), 7.36-7.26 (3H, m), 4.51-4.46 (2H, m), 4.04 (2H, dd, $J = 11.5, 3.0$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.88 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.39 (2H, td, $J = 12.0, 2.0$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.51-1.39 (2H, m). EM (APCI) m/z : 593 $[(M+H)^+]$.		
-----------------------	--	--	---

20

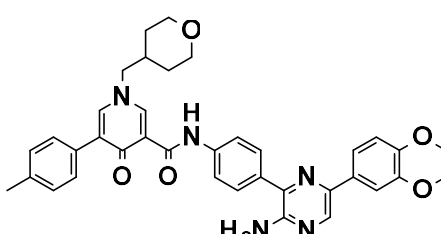
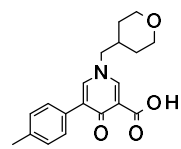
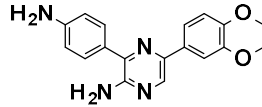
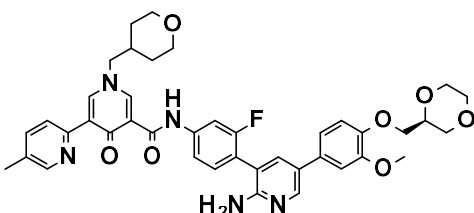
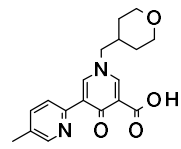
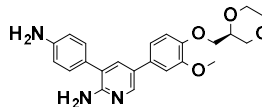
CUADRO 13-22

Ejemplo 54	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.86 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.95-7.86 (3H, m), 7.49-7.44 (3H, m), 7.32-7.27 (4H, m), 6.79 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.56-4.51 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.87 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.18-2.04 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m). EM (APCI) m/z : 529 $[(M+H)^+]$		
-----------------------	---	--	---

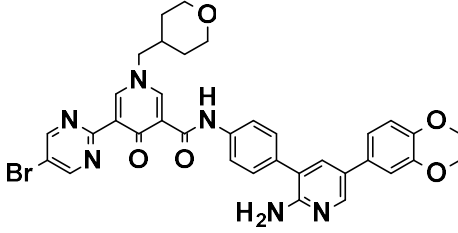
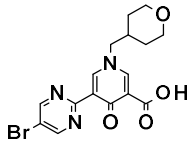
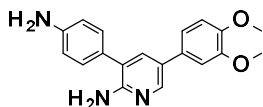
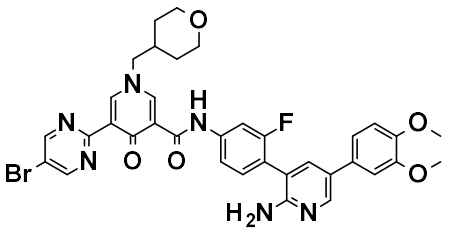
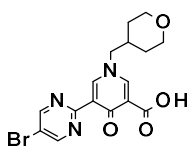
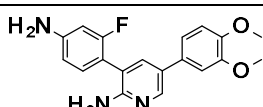
35

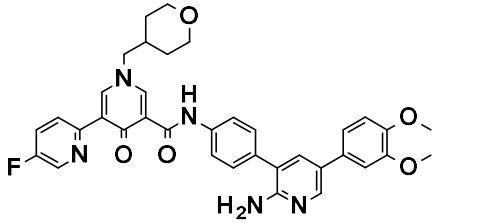
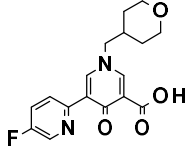
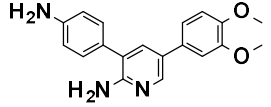
5 10 15	Ejemplo 55  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.00 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 11.5, 1.8$ Hz), 7.49-7.44 (4H, m), 7.32-7.21 (3H, m), 6.82 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.58-4.52 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.88 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.44-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.51-1.41 (2H, m). EM (APCI) m/z : 547 [(M+H)$^+$]		
20 25 30	Ejemplo 56  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.06 (1H, s), 8.63 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.52-7.45 (3H, m), 7.31-7.25 (2H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.57-4.50 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.87 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.44-3.35 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). EM (APCI) m/z : 547 [(M+H)$^+$]		

CUADRO 13-23

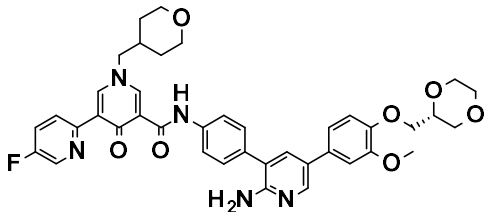
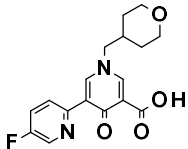
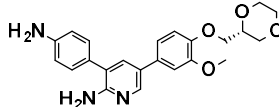
5 10 15	Ejemplo 57  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.18 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.51 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87-7.81 (4H, m), 7.60-7.53 (4H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.23 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :632 [(M+H)$^+$].		
20 25 30	Ejemplo 58  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.22 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52-8.46 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 12.1, 2.4 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49-7.41 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.68-3.59 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.36 (1H, m), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.11-2.02 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :736 [(M+H)$^+$].		

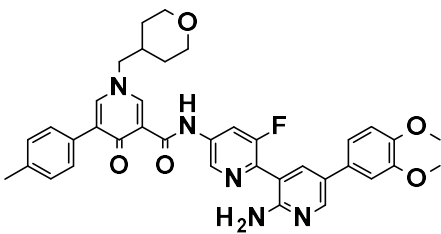
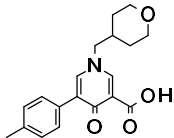
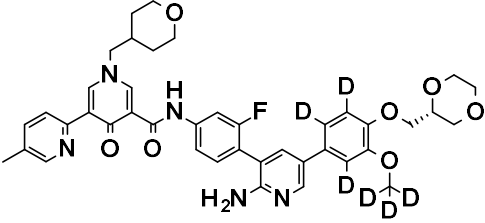
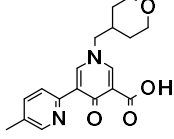
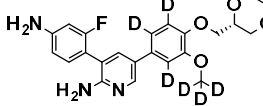
CUADRO 13-241

5	Ejemplo 59	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.72 (1H, s), 8.95 (2H, s), 8.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.29-8.25 (2H, m), 7.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11-7.07 (1H, m), 7.05-7.01 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.79-4.72 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.96-3.90 (8H, m), 3.40 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.21-2.09 (1H, m), 1.66-1.58 (2H, m), 1.53-1.41 (2H, m). EM (APCI) m/z : 697 $[(M+H)^+]$	 
20	Ejemplo 60	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.84 (1H, s), 8.95 (2H, s), 8.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (2H, dd, $J = 10.6, 2.1$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 12.1, 1.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.65-4.55 (2H, m), 4.08-4.00 (2H, m), 3.98-3.90 (8H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 1.66-1.58 (2H, m), 1.53-1.40 (2H, m).	 

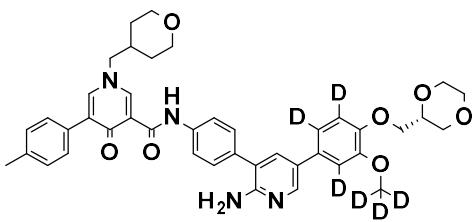
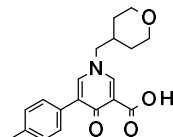
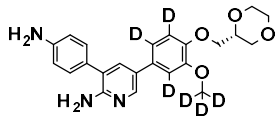
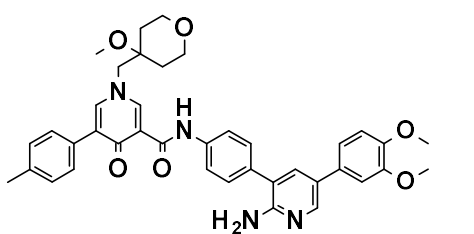
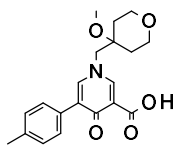
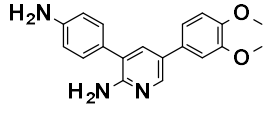
Ejemplo 61 5 10 15	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.01 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69-8.62 (3H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87-7.82 (3H, m), 7.62-7.54 (3H, m), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.70 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.77 (8H, m), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.12-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.27 (2H, m). EM (APCI) m/z :636 [(M+H)$^+$].		
--	---	--	---

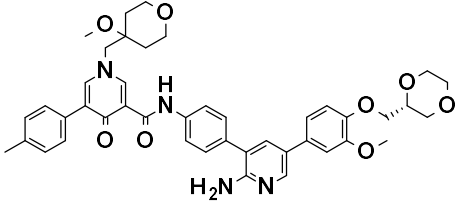
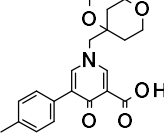
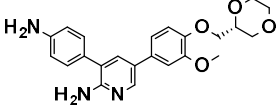
CUADRO 13-25

20 Ejemplo 62 25 30 35	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.01 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69-8.62 (3H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87-7.82 (3H, m), 7.62-7.54 (3H, m), 7.21-7.12 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.30-3.24 (2H, m), 2.12-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :722 [(M+H)$^+$].		
---	--	--	---

5 10 15	Ejemplo 63  ^1H-RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ: 13.46 (1H, s), 8.77-8.75 (2H, m), 8.43-8.35 (2H, m), 8.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.95 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18-7.12 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.51 (2H, s), 4.12 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.36-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z : 650 [(M+H)+].		
20 25 30 35	Ejemplo 64  ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 13.02 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.49-8.45 (2H, m), 8.41 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.56 (1H, br s), 4.11-3.34 (15H, m), 2.40 (3H, s), 2.22-2.10 (1H, m), 1.61 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.52-1.40 (2H, m). EM (APCI) m/z : 742 [(M+H)+].		

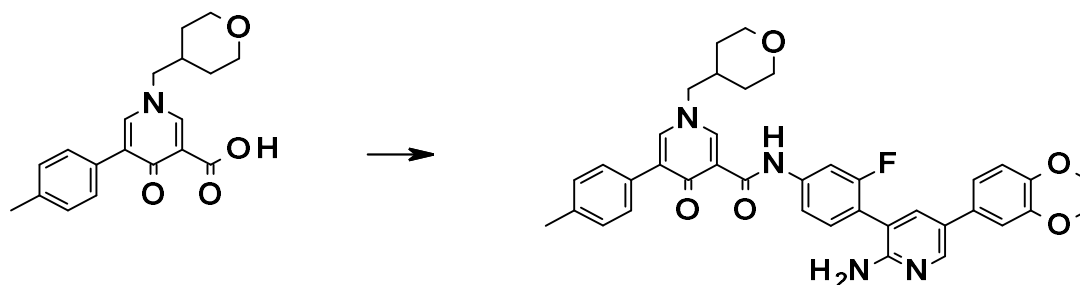
CUADRO 13-26

Ejemplo 65	 ^1H-RMN (CDCl_3)δ: 12.85 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.50-7.45 (5H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.62 (2H, br s), 4.15-3.33 (15H, m), 2.41 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, td, $J = 12.4, 4.3$ Hz). EM (APCI) m/z : 723 $[(M+H)^+]$.		
Ejemplo 66	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.83 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.49-7.44 (5H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.63-4.61 (2H, m), 3.96-3.94 (5H, m), 3.92 (3H, s), 3.83-3.78 (2H, m), 3.72-3.66 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.73-1.59 (4H, m). EM (APCI) m/z : 661 $[(M+H)^+]$.		

Ejemplo 67	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)δ: 12.83 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.49-7.44 (5H, m), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07-7.03 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.64-4.61 (2H, m), 4.10-4.03 (2H, m), 4.01-3.94 (4H, m), 3.91-3.64 (11H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 1.73-1.59 (4H, m). CL-EM (APCI): 747 (M+H)+.		
-------------------	--	---	---

EJEMPLO 68

Metanosulfonato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-3-fluorofenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida
[Fórmula 68]



Ácido 5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (0.127 g, 0.389 mmol) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (3.00 ml). A la solución, se le agregó cloruro de tionilo (0.0277 ml, 0.382 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, 3-(4-amino-2-fluorofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-amina (0.121 g, 0.354 mmol) se agregó a la misma bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a

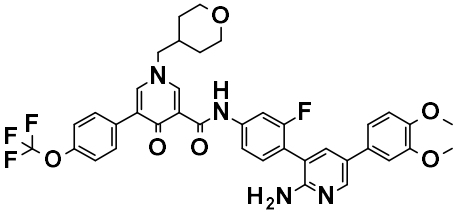
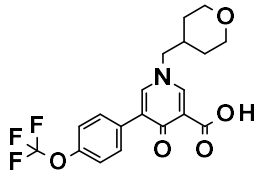
temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo con hielo y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage Japan Ltd., disolvente de elución: diclorometano/metanol = 99/1 -> 96/4) para obtener el compuesto del título (0.106 g, rendimiento: 46.2%) como una espuma.

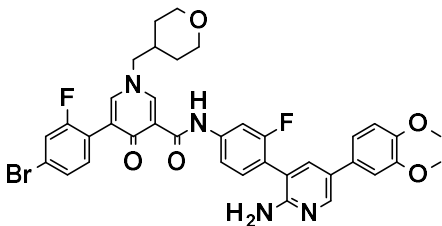
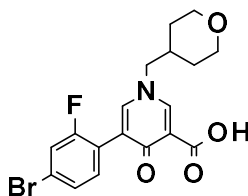
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 12.98 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 12.1, 1.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.49-7.43 (4H, m), 7.36 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.57-4.52 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.44-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.19-2.04 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m).

EM (ESI) m/z : 649 $[(M+H)^+]$

De forma similar, los compuestos finales del Cuadro 14 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida.

CUADRO 14

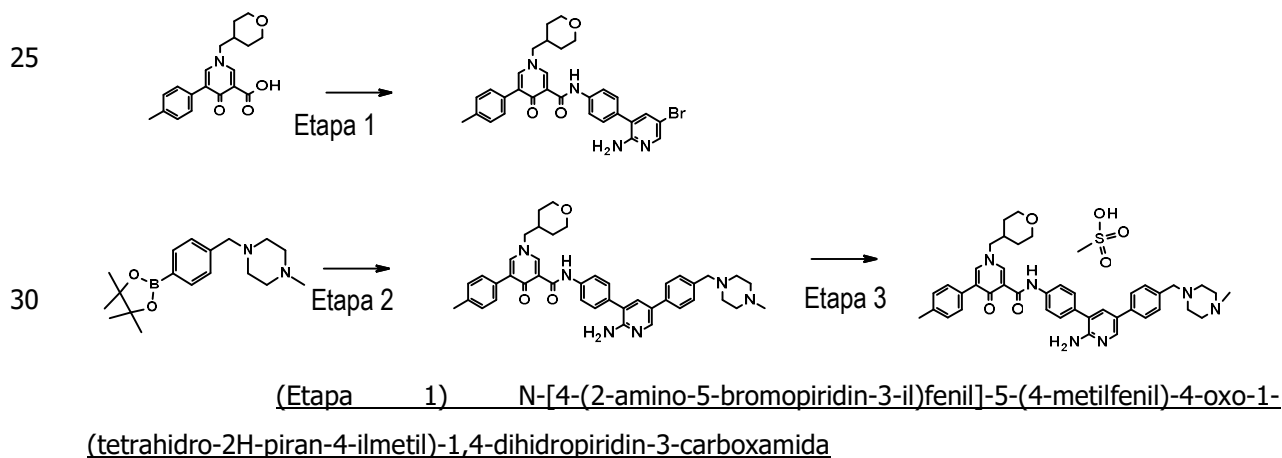
No. de ejemplo	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida
Ejemplo 69	 ^1H-RMN ($\text{DMSO}-D_6$) δ: 13.15 (1H, s), 8.77 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (2H, t, $J = 2.4$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.48-7.40 (4H, m), 7.17-7.12 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.68 (2H, s), 4.12 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.89-3.82 (5H, m), 3.76 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 11.3$ Hz), 2.17-2.07 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 11.6$ Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z : 719 $[(M+H)^+]$.	

Ejemplo 70	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 12.99 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.91-7.87 (1H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.48-7.39 (3H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.67 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.89-3.82 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 12.2$ Hz), 2.13-2.04 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 11.0$ Hz), 1.35-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z :732 $[(M+H)^+]$.	
---------------	---	---

EJEMPLO 71

Metanosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 69



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 mediante el uso de 3-(4-aminofenil)-5-bromopiridin-2-amina como un material de partida.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 12.88-12.85 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87-7.84 (2H, m), 7.49-7.45 (4H, m), 7.43-7.39 (2H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 4.63-4.58 (2H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.89-3.86 (2H, m), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.65-1.38 (4H, m).

5 EM (ES+APCI) m/z : 573 $[(M+H)^+]$.

(Etap 2) N-[4-(2-Amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el intermediario 8
10 mediante el uso de N-[4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida y 1-metil-4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piperazina como materiales de partida, 1,4-dioxano y agua como un disolvente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) como un catalizador, y carbonato de potasio como una base y la realización de calentamiento con agitación a una temperatura de reacción de 100°C
15 durante 2 horas.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 12.87-12.85 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.52-7.45 (7H, m), 7.37 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.69-4.64 (2H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.87 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.43-3.35 (2H, m), 2.63-2.34 (8H, m), 2.41 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.15-2.07 (1H, m), 1.64-
20 1.57 (2H, m), 1.50-1.38 (2H, m).

EM (ES+APCI) m/z : 683 $[(M+H)^+]$.

(Etap 3) Metanosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-
25 dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(2-amino-5-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (34.0 mg, 49.8 μmoles) se disolvió en cloroformo (3.00 ml). A la solución, se le agregó una solución 1 mol/l de ácido metanosulfónico en etanol (49.8 μl , 49.8 μmoles) a temperatura ambiente, y a continuación, el
30 disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo obtenido, se le agregó éter diisopropílico, y el sólido depositado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (25.7 mg, rendimiento: 66.3%).

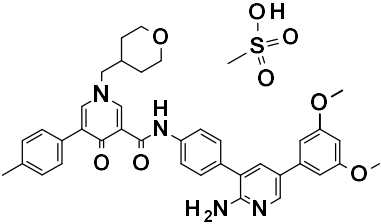
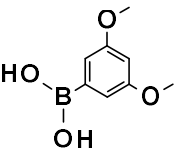
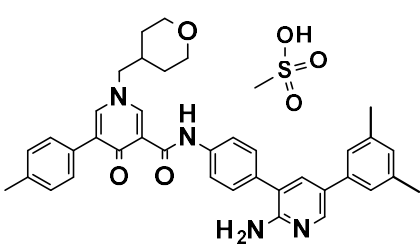
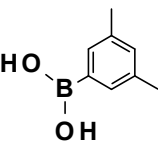
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 12.92-12.90 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.91-7.87 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.52-7.44 (7H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 7.31-
35 7.27 (2H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.88 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.69-3.63 (2H, m), 3.44-3.35 (2H, m),

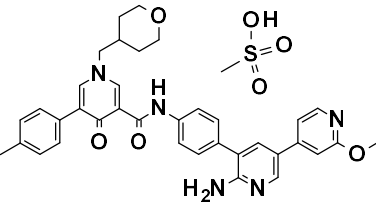
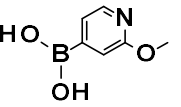
3.08-2.61 (8H, m), 2.86 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m).

EM (ES+APCI) m/z : 683 [(M+H)⁺].

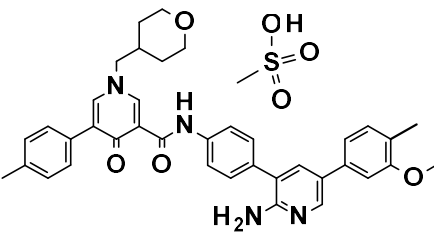
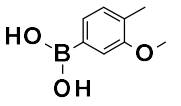
De forma similar, los compuestos finales del Cuadro 15 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida.

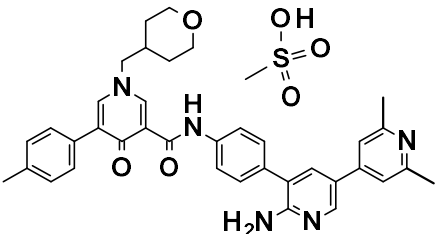
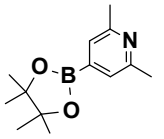
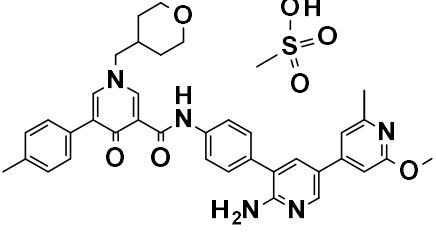
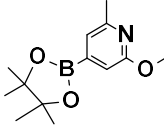
CUADRO 15-1

10	No. de ejemplo	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida
15	Ejemplo 72	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 13.04-13.01 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97-7.93 (3H, m), 7.90-7.89 (1H, m), 7.50-7.40 (5H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 6.58 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.51-6.49 (1H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.83 (6H, s), 3.43-3.35 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.65-1.58 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z: 631 [(M+H)⁺].	
20	Ejemplo 73	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 13.02-13.00 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.90 (4H, m), 7.50-7.40 (5H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 7.10-7.08 (2H, m), 7.06-7.04 (1H, m), 4.07-4.00 (2H, m), 3.89 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z: 599 [(M+H)⁺].	
30			
35			

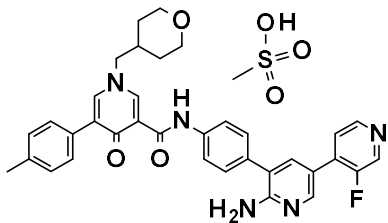
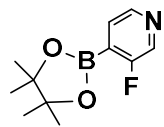
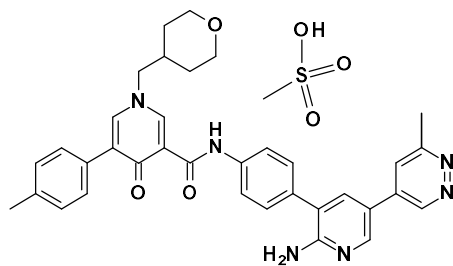
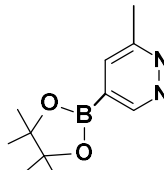
Ejemplo 74	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.07-13.04 (1H, m), 8.58-8.54 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.01-7.90 (4H, m), 7.52-7.34 (5H, m), 7.31-7.27 (2H, m), 7.01-6.96 (1H, m), 6.87-6.82 (1H, m), 4.06-4.00 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.93-3.88 (2H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.68-1.56 (2H, m), 1.51-1.41 (2H, m) EM (ES+APCI) m/z: 602 $[(M+H)^+]$.	
-----------------------	---	---

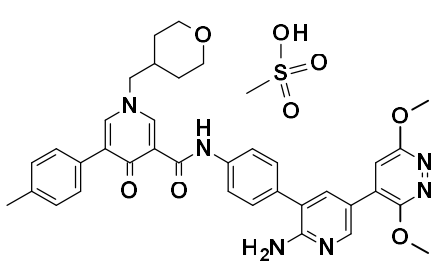
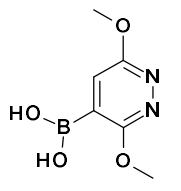
CUADRO 15-2

Ejemplo 75	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.01-12.94 (1H, m), 8.69-8.61 (1H, m), 7.99-7.89 (4H, m), 7.54-7.51 (1H, m), 7.49-7.40 (4H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.07-4.00 (2H, m), 3.94 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.44-3.35 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.20-2.07 (1H, m), 1.73-1.56 (2H, m), 1.52-1.39 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z: 615 $[(M+H)^+]$.	
-----------------------	---	---

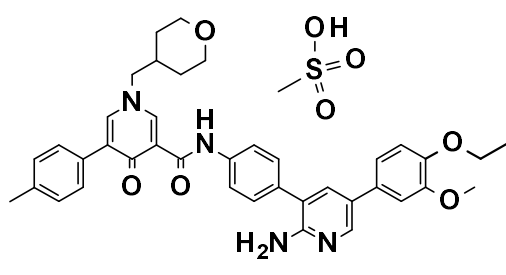
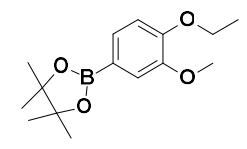
Ejemplo 76 5 10	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.17-13.15 (1H, m), 8.74-8.71 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.16-8.14 (2H, m), 8.08-8.05 (1H, m), 7.86 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.01-6.79 (2H, m), 4.11 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.65 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z: 600 $[(M+H)^+]$.	
Ejemplo 77 15 20 25	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.07-13.03 (1H, m), 8.58-8.54 (1H, m), 8.00-7.89 (4H, m), 7.52-7.37 (5H, m), 7.32-7.26 (2H, m), 6.85-6.82 (1H, m), 6.65-6.62 (1H, m), 4.07-3.99 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.92-3.88 (2H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.69-1.56 (2H, m), 1.52-1.38 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z: 616 $[(M+H)^+]$.	

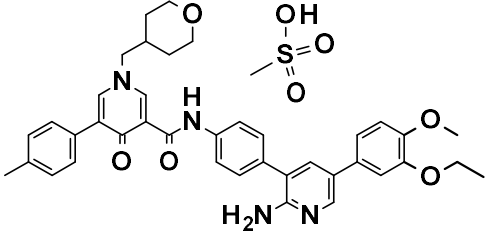
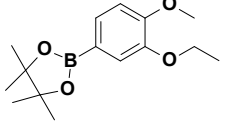
CUADRO 15-3

5	Ejemplo 78	 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.23-13.21 (1H, m), 8.73-8.70 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.39-8.37 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.12-8.10 (1H, m), 7.90 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.83-7.71 (2H, m), 7.60-7.54 (4H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z: 590 [(M+H)⁺].	
10			
15			
20	Ejemplo 79	 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.21-13.18 (1H, m), 9.70-9.67 (1H, m), 8.74-8.71 (2H, m), 8.34-8.30 (1H, m), 8.27-8.22 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.54 (4H, m), 7.47-7.32 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z: 587 [(M+H)⁺].	
25			
30			

Ejemplo 80 5 10 15	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.22-13.19 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.11-8.10 (1H, m), 7.90-7.86 (2H, m), 7.76-7.61 (2H, m), 7.60-7.51 (5H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.02 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.15-2.06 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z: 633 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.	
--	---	---

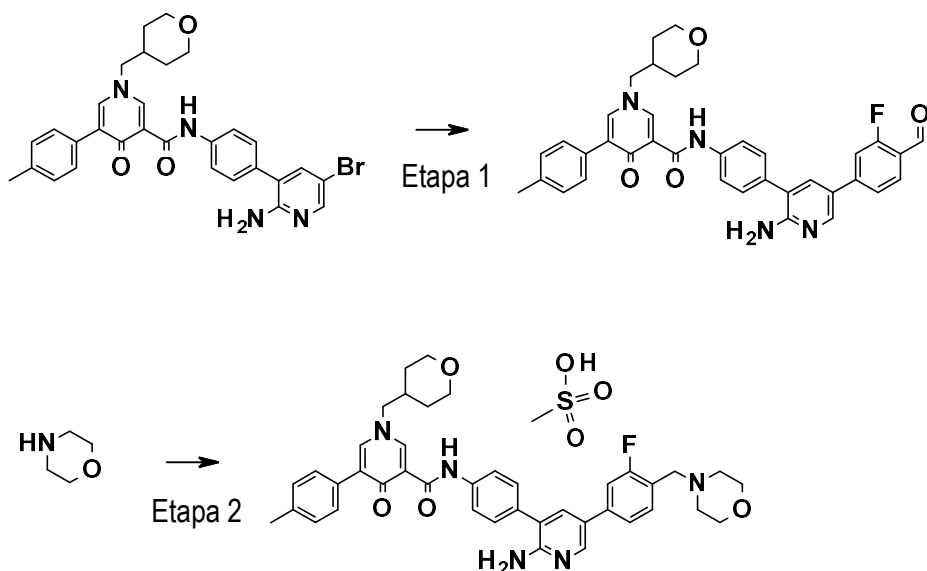
CUADRO 15-4

Ejemplo 81 20 25	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.23-13.21 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.21-8.18 (2H, m), 7.90 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.55 (4H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.90-3.83 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.31-3.22 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.26 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.3 Hz). EM (ES+APCI) m/z: 645 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.	
---	--	---

Ejemplo 82	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.23-13.21 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20-8.16 (2H, m), 7.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60-7.55 (4H, m), 7.49-7.37 (2H, m), 7.30-7.25 (4H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.14-4.07 (4H, m), 3.90-3.83 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.32-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m), 1.34 (3H, t, J = 7.3 Hz). EM (ES+APCI) m/z: 645 [(M+H)$^+$].	
------------	--	---

EJEMPLO 83

Metanosulfonato de N-(4-{2-amino-5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piridin-3-il}fenil)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 70

(Etapla 1) N-{4-[2-amino-5-(3-fluoro-4-formilfenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el intermediario 8 mediante el uso de N-[4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida y ácido 3-fluoro-4-formilfenilborónico, 1,4-dioxano y agua (relación: 10:1) como un disolvente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) como un catalizador, y carbonato de potasio como una base y la realización de calentamiento con agitación a una temperatura de reacción de 100°C durante 7 horas.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.89 (1H, s), 10.37-10.35 (1H, m), 8.58-8.57 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94-7.87 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49-7.45 (6H, m), 7.36 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.31-7.28 (2H, m), 4.86-4.81 (2H, m), 4.07-4.01 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.17-2.07 (1H, m), 1.64-1.53 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z : 617 [(M+H)⁺].

(Etapla 2) Metanosulfonato de N-(4-{2-amino-5-[3-fluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]piridin-3-il}fenil)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

N-{4-[2-amino-5-(3-fluoro-4-formilfenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (70.0 mg, 0.114 mmol) se suspendió en dicloroetano (2.27 ml). A la suspensión, se le agregó morfolina (19.8 µl, 0.227 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (48.1 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le agregaron agua y bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage Japan Ltd., diclorometano/etanol = 100/1 -> 50/1) para obtener un sólido. Este sólido se disolvió en cloroformo (8.00 ml). A la solución, se le agregó una solución 1 M de ácido metanosulfónico en etanol (91.2 µl, 91.2 µmoles), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo, se le agregó éter dietílico, y el sólido depositado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (34.7%) como un sólido.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.21-13.18 (1H, m), 10.01-9.83 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10-8.03 (1H, m), 7.91-7.81 (3H, m), 7.78-7.73 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.61-7.55 (4H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.49-4.36 (2H, m), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.03-3.92 (2H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.72-3.59 (2H, m), 3.47-3.10 (8H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m).

EM (ES+APCI) m/z : 688 [(M+H)⁺].

De forma similar, el compuesto final del Cuadro 16 se sintetizó a partir del correspondiente material de partida.

5

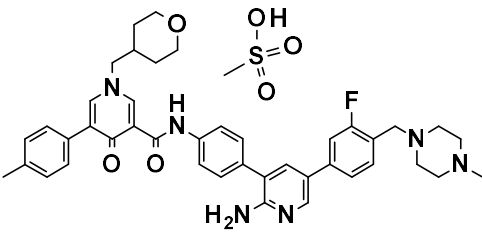
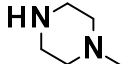
CUADRO 16

10

15

20

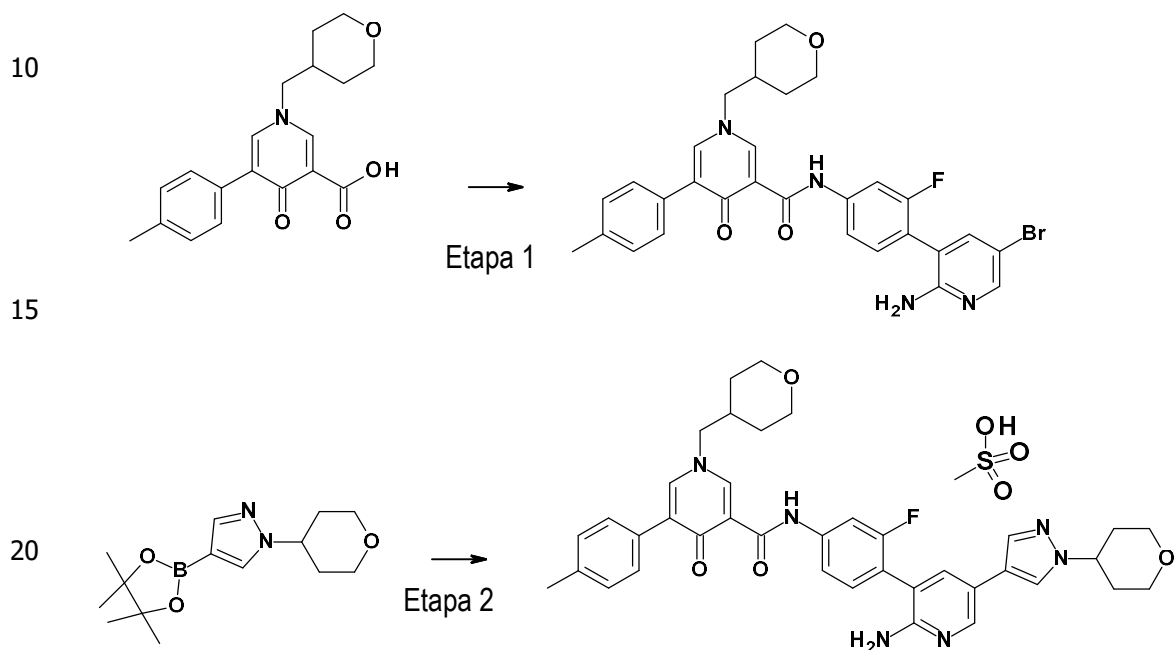
25

No. de ejemplo	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida
Ejemplo 84	 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.16-13.13 (1H, m), 9.32-9.23 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88-7.79 (3H, m), 7.63-7.52 (6H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.50-6.12 (2H, m), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.90-3.83 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.44-3.22 (6H, m), 3.08-2.91 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z : 701 [(M+H)⁺].	

EJEMPLO 85

Metanosulfonato de N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 71



(Etapa 1) N-[4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 mediante el uso de 3-(4-amino-2-fluorofenil)-5-bromo-piridin-2-amina sintetizada mediante el método descrito en la patente (WO2013/115280 A1) como un material de partida.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 13.01-12.98 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 12.1, 2.4 Hz), 7.51-7.41 (5H, m), 7.32-7.25 (3H, m), 4.54-4.50 (2H, m), 4.07-4.01 (2H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.64-1.54 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m).
EM (ES+APCI) m/z : 591 [(M+H)+].

(Etapa 2) Metanosulfonato de N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

pirazol-4-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-{2-amino-5-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il}-3-fluorofenil)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamidase
 5 obtuvo de la misma manera que en el intermediario 8 mediante el uso de N-[4-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida obtenida en la Etapa 1 y 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como materiales de partida, 1,4-dioxano y agua (relación: 10:1) como un disolvente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) como un catalizador, y
 10 carbonato de potasio como una base y la realización de calentamiento con agitación a una temperatura de reacción de 100°C durante 7 horas. El compuesto del título se obtuvo mediante la misma operación que en la etapa 3 del Ejemplo 71 mediante el uso de este compuesto.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.38-13.36 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42-8.40 (1H, m), 8.26-8.19 (3H, m), 8.03-7.98 (2H, m), 7.61-7.44 (6H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.44-4.35
 15 (1H, m), 4.12 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.99-3.93 (2H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.52-3.43 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.97-1.84 (2H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.37-1.25 (2H, m).

EM (ES+APCI) m/z : 663 [(M+H)⁺].

De forma similar, los compuestos finales del Cuadro 17 se sintetizaron a partir de los
 20 correspondientes materiales de partida.

10
15
20
25
30
35

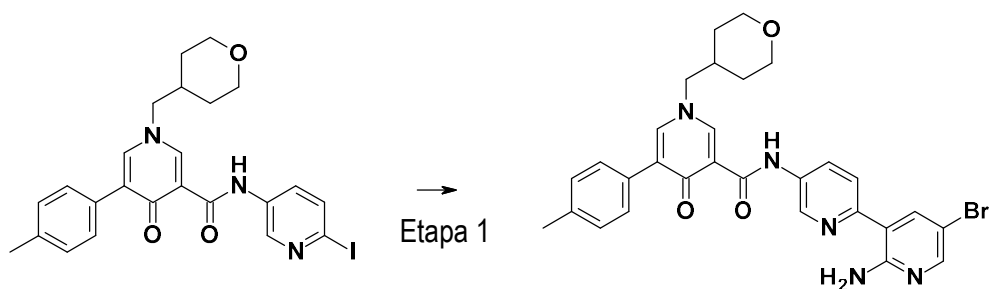
5
10
15
20
25
30
35

EJEMPLO 88**Metanosulfonato de N-[2'-amino-5'-(3,4-dimetoxifenil)-2,3'-bipiridin-5-il]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**

5

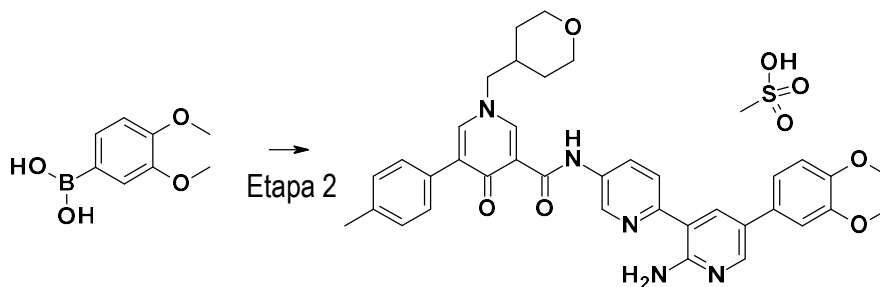
Fórmula 72

10



15

20



(Etapa 1) N-(2'-amino-5'-bromo-2,3'-bipiridin-5-il)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

25

30

35

A una solución de 5-bromo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (200 mg, 0.669 mmol) en dioxano (10.0 ml) y agua (1.00 ml), se le gregaron N-(6-yodopiridin-3-il)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (354 mg, 0.669 mmol), carbonato de potasio (277 mg, 2.01 mmoles), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (38.0 mg, 0.0344 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Adicionalmente se agregó 5-bromo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (200 mg, 0.669 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y a continuación se separó en capas orgánica y acuosa mediante la adición de agua, cloruro de metileno, y metanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se convirtió en suspensión con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (352 mg, 91.6%)

como un sólido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 13.05 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.50-7.44 (3H, m), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.76 (2H, br s), 4.04 (2H, dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz), 3.89 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.39 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.51-1.38 (2H, m).

EM (APCI) m/z : 574 $[(M+H)^+]$.

10 (Etapla 2) Metanosulfonato de N-[2'-amino-5'-(3,4-dimetoxifenil)-2,3'-bipiridin-5-il]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

A una suspensión de N-(2'-amino-5'-bromo-2,3'-bipiridin-5-il)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (130 mg, 0.226 mmol) y ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (50 mg, 0.272 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (1 ml), se le agregaron carbonato de potasio (94 mg, 0.679 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (13 mg, 0.0113 mmol), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y a continuación se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y a continuación, el disolvente se separó por destilación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol = 19/1; una columna de gel de sílice amino se utilizó como una precolumna) para obtener N-[2'-amino-5'-(3,4-dimetoxifenil)-2,3'-bipiridin-5-il]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (69.0 mg, 48.3%) como un sólido. A una solución de este compuesto en cloruro de metileno (1.00 ml) y etanol (1.00 ml), se le agregó ácido metanosulfónico (10.5 mg, 0.192 mmol) y el disolvente se separó por destilación. El residuo se suspendió en cloruro de metileno/acetato de etilo/éter isopropílico, y la materia insoluble se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (65.0 mg, 81.8%) como un sólido.

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 14.93 (1H, s), 13.27 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.57 (1H, s), 8.41-8.36 (2H, m), 7.91-7.85 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 7.00-6.94 (2H, m), 4.04 (2H, dd, $J = 11.6, 3.7$ Hz), 3.96 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.91 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.40 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.95 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.18-2.07 (1H, m), 1.65-1.55 (2H, m), 1.52-1.39 (2H, m).

EM (ESI) m/z : 632 $[(M+H)^+]$.

De forma similar, los compuestos finales del Cuadro 18 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida A y B.

5

10

15

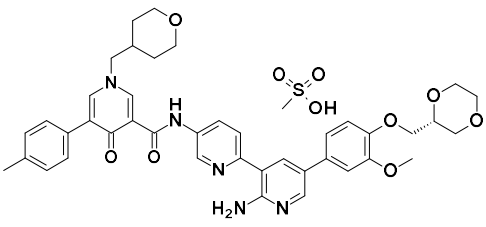
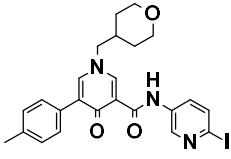
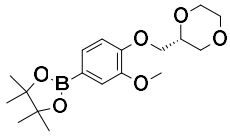
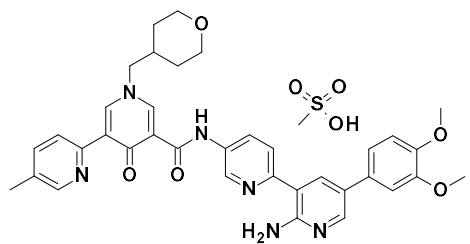
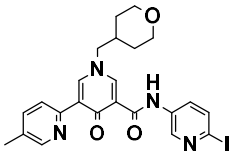
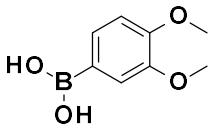
20

25

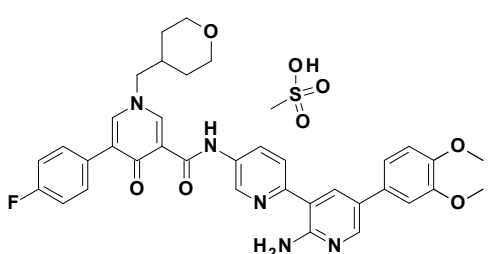
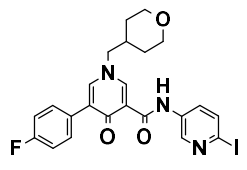
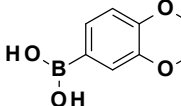
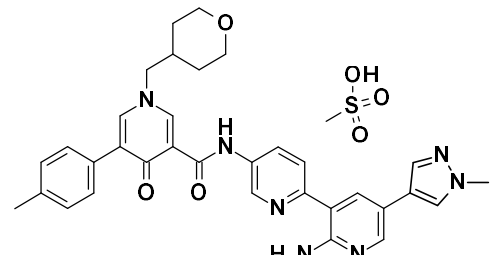
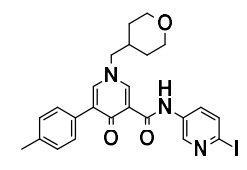
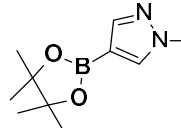
30

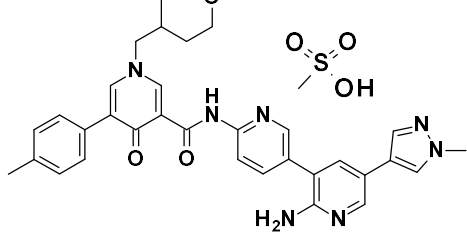
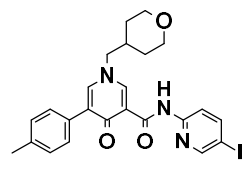
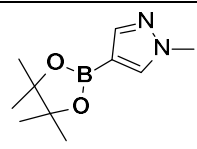
35

CUADRO 18-2

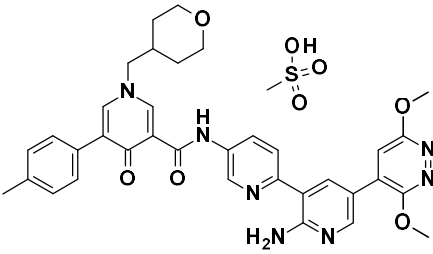
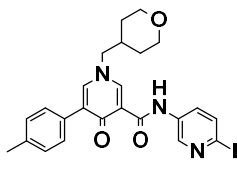
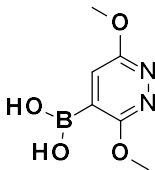
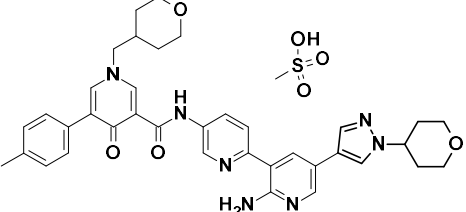
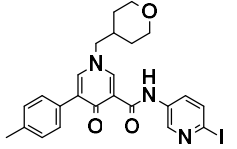
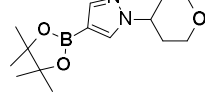
5 10 15	Ej. 91  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.26 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.40-8.32 (2H, m), 7.91-7.85 (2H, m), 7.53-7.43 (3H, m), 7.33-7.23 (2H, m), 7.05-6.92 (3H, m), 4.12-3.51 (16H, m), 3.39 (2H, t, $J = 11.9$ Hz), 2.95 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.20-2.06 (1H, m), 1.68-1.38 (4H, m). EM (ESI/APCI) m/z : 718 $[(M+H)^+]$.		
20 25 30	Ej. 92  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.26 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.07-8.70 (4H, m), 8.54 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.43-8.37 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38-7.34 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.91-3.83 (5H, m), 3.82 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.15-1.99 (1H, m), 1.51-1.43 (2H, m), 1.39-1.26 (2H, m). EM (ESI/APCI) m/z : 633 $[(M+H)^+]$.		

CUADRO 18-3

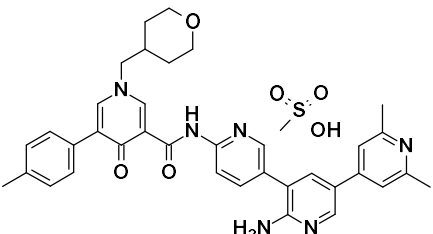
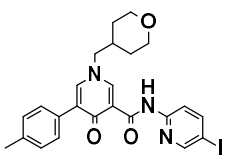
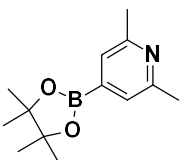
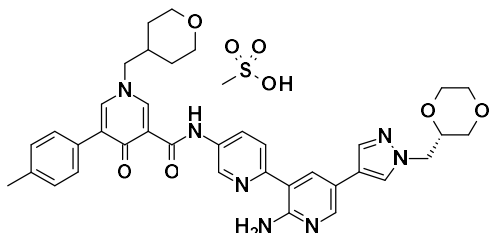
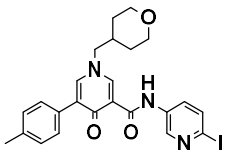
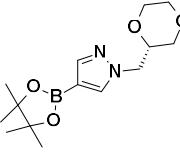
5 10 15	Ej. 93  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.33-13.31 (1H, m), 9.11-9.09 (1H, m), 8.84-8.71 (4H, m), 8.41-8.37 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.77-7.71 (2H, m), 7.37-7.28 (4H, m), 7.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.87-3.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.31-3.23 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.49-1.43 (2H, m), 1.38-1.26 (2H, m). EM (ES+APCI) m/z : 636 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.		
20 25 30 35	Ej. 94  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.40-13.38 (1H, m), 9.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.91-8.70 (4H, m), 8.42-8.32 (3H, m), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.05-8.04 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.91-3.83 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z : 576 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.		

5 10 15	Ej. 95  ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 13.38 (1H, s), 8.54-8.35 (3H, m), 7.86-7.75 (3H, m), 7.68-7.41 (5H, m), 7.34-7.19 (3H, m), 4.07-3.85 (7H, m), 3.38 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 2.93 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.66-1.35 (4H, m). EM (ESI/APCI) m/z : 576 $[(M+H)^+]$.		
------------------------------	--	--	---

CUADRO 18-4

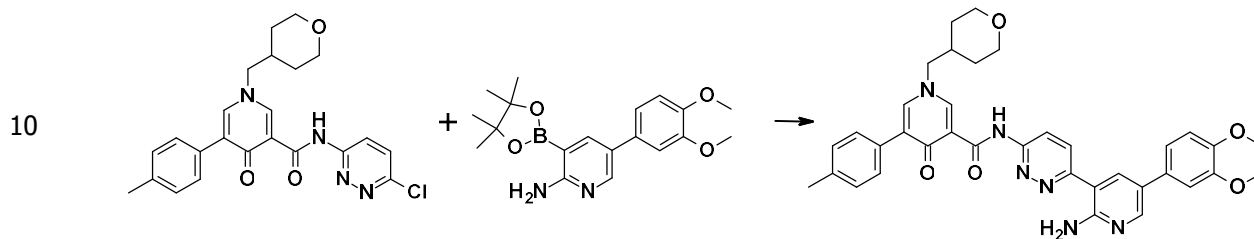
5 10 15 20	Ej. 96  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.37-13.35 (1H, m), 9.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.70-8.67 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.28-8.24 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.61-7.56 (3H, m), 7.27 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.04 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.90-3.84 (2H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.49-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). MS (APCI) m/z :634 $[(M+H)^+]$.		
25 30 35	Ej. 97  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.41-13.39 (1H, m), 9.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.95-8.72 (4H, m), 8.51-8.50 (1H, m), 8.44-8.35 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.09-8.07 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.49-4.39 (1H, m), 4.13 (2H,		

CUADRO 18-5

5 Ej. 98 10 15	 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 14.65 (1H, br s), 13.42 (1H, s), 8.76 (2H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.13 (2H, br s), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.86 (2H, br s), 4.12 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.90-3.83 (2H, m), 3.33-3.20 (2H, m), 2.64 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.51-1.42 (2H, m), 1.38-1.25 (2H, m). EM (ESI/APCI) m/z : 601 $[(M+H)^+]$.		
20 Ej. 99 25 30 35	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.41 (1H, s), 9.13-9.12 (1H, m), 8.98 (2H, br s), 8.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.41-8.39 (3H, m), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.10 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.25-4.12 (4H, m), 3.93-3.85 (3H, m), 3.79-3.74 (2H, m), 3.65 (1H, br d, $J = 11.2$ Hz), 3.56 (1H, td, $J = 11.2, 2.6$ Hz), 3.45 (1H, td, $J = 11.2, 2.6$ Hz), 3.30-3.24 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 1.46 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z : 662 $[(M+H)^+]$.		

EJEMPLO 100**N-{6-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il] piridazin-3-il}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**

5

Fórmula 73

15 A 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0.0800 g, 0.182 mmol), N-(6-cloropiridazin-3-il)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (0.0974 g, 0.273 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) (0.0167 g, 0.0182 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2,4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) (0.0348 g, 0.0729 mmol), y carbonato de sodio (0.0229 g, 0.547 mmol), se les agregaron 1,4-dioxano (2.00 ml) y agua (0.200 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4

20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se le agregó agua, seguido de extracción con cloruro de metileno tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 100/0 -> 80/20). Después de la concentración bajo presión reducida, el sólido

25 obtenido se suspendió en etanol, se recogió mediante filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (0.067 g, rendimiento: 58.1%) como un sólido.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.94 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25-8.21 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (2H, s), 7.28-7.23 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.91-3.83 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.37 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.26 (2H, m).

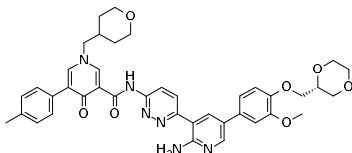
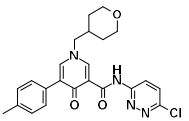
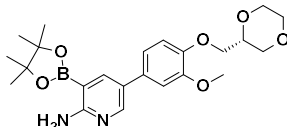
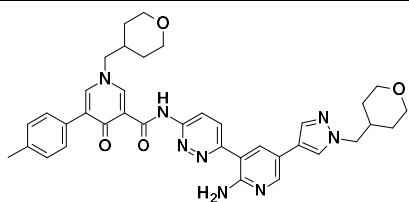
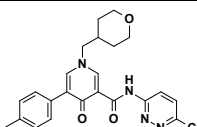
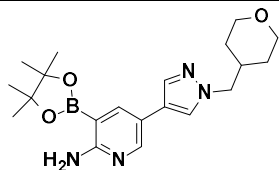
30

EM (APCI) m/z : 633 [(M+H)⁺].

De forma similar, los compuestos finales del Cuadro 19 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida A y B.

35

CUADRO 19-1

5	Ej. No.	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida A	Fórmula estructural de material de partida B
10	Ej. 101	 ^1H-RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ: 13.94 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.25-8.21 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.49 (2H, s), 7.29-7.21 (4H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.01-3.76 (10H, m), 3.70-3.61 (2H, m), 3.54-3.38 (2H, m), 3.27 (2H, t, $J = 11.2$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.18-2.05 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :719 [(M+H)$^+$].		
25	Ej. 102	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 13.78 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.84-6.77 (2H, m), 4.07-3.96 (6H, m), 3.88 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.39 (4H, t, $J = 12.0$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.27-2.05 (2H, m), 1.65-1.35 (8H, m). EM (APCI) m/z :661 [(M+H)$^+$].		

10

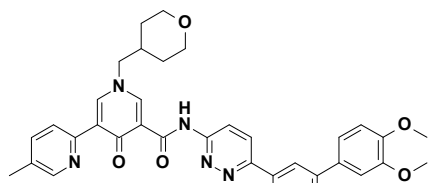
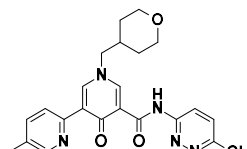
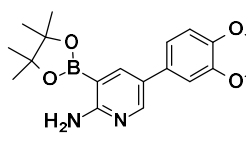
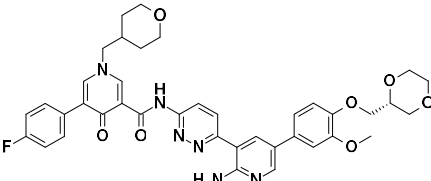
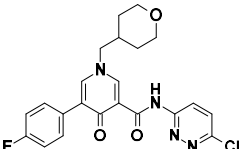
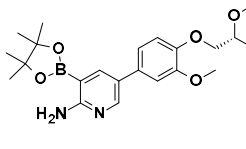
15

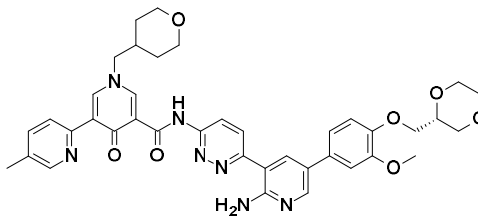
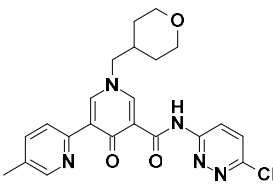
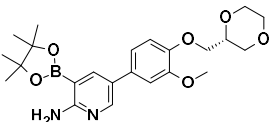
20

25

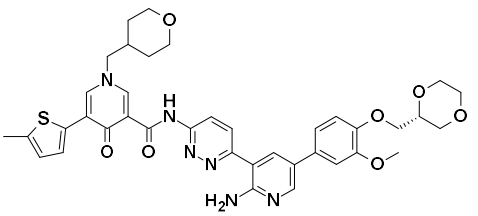
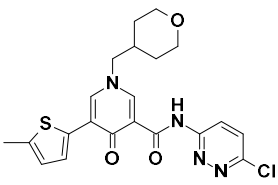
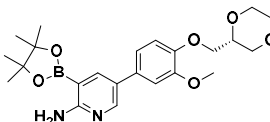
30

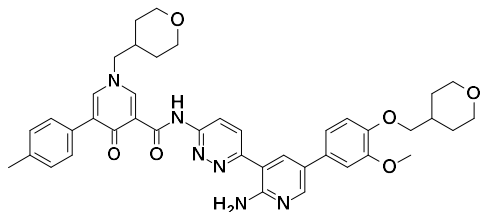
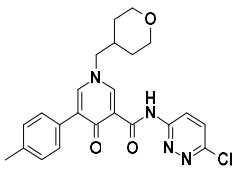
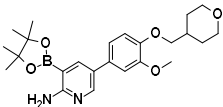
35

Ej. 103	 ^1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 13.91 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.54-8.48 (3H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.50 (2H, s), 7.29-7.23 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.87-3.84 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.48 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.38-1.27 (2H, m). EM (APCI) m/z :634 [(M+H)$^+$].		
Ej. 104	 ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 13.68 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97-7.94 (2H, m), 7.63-7.60 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.18-7.12 (2H, m), 7.07-7.04 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.89-6.86 (2H, m), 4.11-3.65 (15H, m), 3.60-3.53 (1H, m), 3.40 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.16-2.07 (1H, m), 1.62 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.50-1.40 (2H, m). EM (APCI) m/z :723 [(M+H)$^+$].		

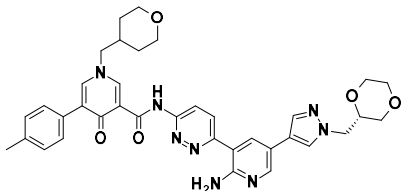
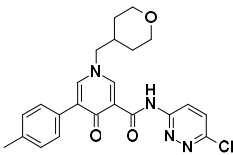
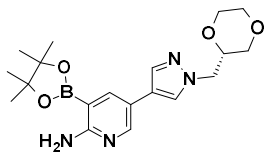
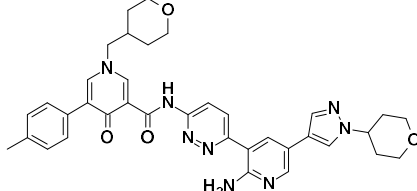
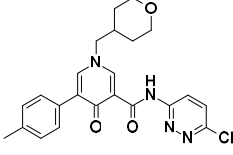
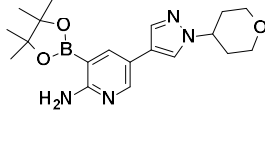
5 10 15	Ej. 105  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.92 (1H, s), 8.71-8.65 (2H, m), 8.51 (2H, dd, $J = 9.7, 2.4$ Hz), 8.45 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99-7.96 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.08-7.04 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 4.13-3.65 (15H, m), 3.60-3.53 (1H, m), 3.39 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.21-2.11 (1H, m), 1.61 (2H, br d, $J = 12.8$ Hz), 1.51-1.41 (2H, m). EM (APCI) m/z :720 $[(M+H)^+]$.		
------------------------------	--	--	---

CUADRO 19-3

20 25 30 35	Ej. 106  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.97-7.94 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.07-7.04 (2H, m), 7.00-6.89 (3H, m), 6.78 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.12-3.65 (15H, m), 3.60-3.53 (1H, m), 3.42-3.36 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.60 (2H, br d, $J = 12.8$ Hz), 1.50-1.40 (2H, m). EM (APCI) m/z :725 $[(M+H)^+]$.		
---	---	--	---

5 10 15	Ej. 107  ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 13.77 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.96-7.93 (2H, m), 7.53-7.48 (3H, m), 7.27-7.25 (2H, m), 7.08-7.05 (2H, m), 6.96-6.85 (3H, m), 4.05-4.01 (4H, m), 3.94 (3H, s), 3.91-3.86 (4H, m), 3.49-3.36 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.24-2.08 (2H, m), 1.83 (2H, br d, $J = 13.1$ Hz), 1.61 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.52-1.39 (4H, m). EM (APCI) m/z :717 $[(M+H)^+]$.		
------------------------------	---	--	---

CUADRO 19-4

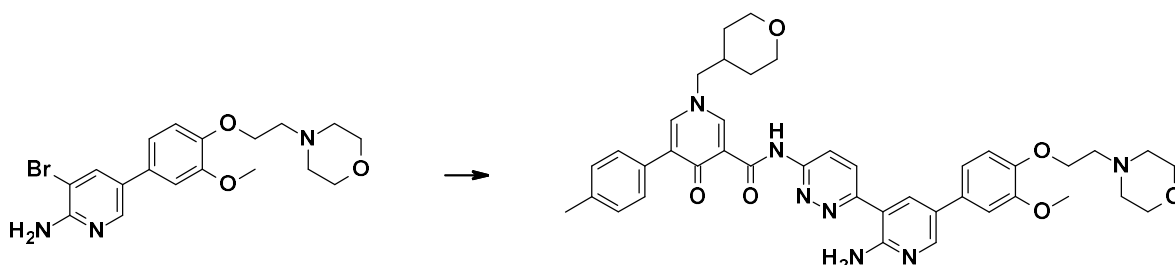
5 10 15	Ej. 108  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 13.77 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.84-6.77 (2H, br m), 4.19 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.07-3.97 (3H, m), 3.89-3.69 (6H, m), 3.64-3.56 (1H, m), 3.43-3.30 (3H, m), 2.41 (3H, s), 2.17-2.05 (1H, m), 1.65-1.56 (2H, m), 1.51-1.39 (2H, m). EM (APCI) m/z :663 [(M+H)$^+$].		
20 25 30 35	Ej. 109  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.93 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.22 (2H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (2H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.45-4.36 (1H, m), 4.12 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.02-3.95 (2H, m), 3.87 (2H, dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz), 3.50 (2H, td, $J = 12.0, 3.0$ Hz), 3.32-3.23 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.18-1.89 (5H, m), 1.47 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.38-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :647 [(M+H)$^+$].		

EJEMPLO 110**N-[6-(2-amino-5-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}piridin-3-il)piridazin-3-il]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**

5

Fórmula 74

10



15

20

25

30

35

A 3-bromo-5-{3-metoxi-4-[2-(morfolin-4-il)etoxi]fenil}piridin-2-amina (0.245 g, 0.600 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.229 g, 0.900 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.0330 g, 0.0360 mmol), triciclohexilfosfina (0.0236 g, 0.0840 mmol), y acetato de potasio (0.0883 g, 0.900 mmol), se les agregó 1,4-dioxano (3.00 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido, se le agregaron N-(6-cloropiridazin-3-il)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (0.175 g, 0.399 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-cloruro de metileno (1:1) (0.0326 g, 0.0399 mmol), carbonato de cesio (0.390 g, 1.20 mmoles), 1,4-dioxano (4.00 ml), y agua (0.400 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio a la misma, seguido de extracción con cloruro de metileno tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 100/0 -> 80/20). Después de la concentración bajo presión reducida, el sólido obtenido se suspendió en acetato de etilo, se recogió mediante filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (0.153 g, rendimiento: 52.4%) como un sólido.

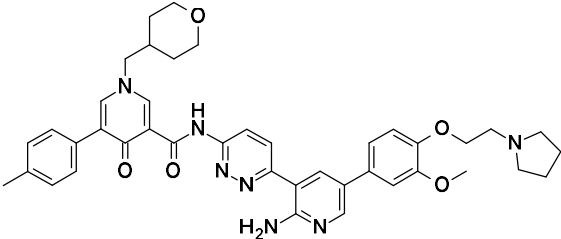
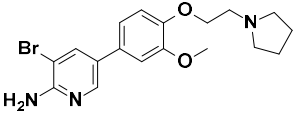
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 13.77 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 9.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.94 (2H, m), 7.53-7.48 (3H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.08-7.05 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.89 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.03 (2H, dd, J = 11.2, 3.3 Hz), 3.94 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.76 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.88

(2H, t, J = 6.1 Hz), 2.63-2.61 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.15-2.07 (1H, m), 1.62-1.60 (2H, br d, J = 11.2 Hz), 1.49-1.39 (2H, m).

EM (APCI) m/z : 732 [(M+H)⁺].

De forma similar, el compuesto final del Cuadro 20 se sintetizó a partir del correspondiente material de partida.

CUADRO 20

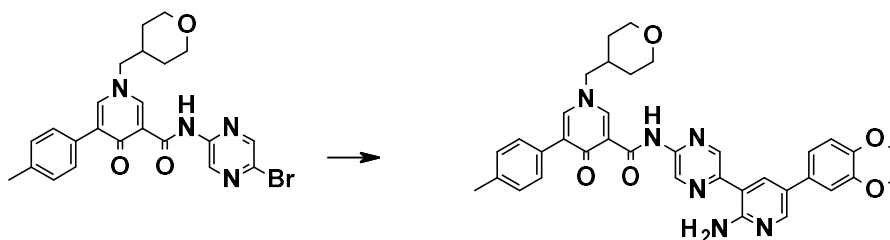
No. de ejemplo	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida
Ejemplo 111	 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 13.77 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.94 (2H, m), 7.53-7.48 (3H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.08-7.04 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.88 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.03 (2H, dd, J = 11.5, 3.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.39 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.67-2.63 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.84-1.80 (4H, m), 1.62-1.59 (2H, br d, J = 12.1 Hz), 1.49-1.39 (2H, m). EM (APCI) m/z : 716 [(M+H)⁺].	

EJEMPLO 112**N-{5-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]pirazin-2-il}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**

5

Fórmula 75

10



15

A 5-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0.111 g, 0.310 mmol), N-(5-bromopirazin-2-il)-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (0.100 g, 0.207 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-cloruro de metileno (1:1) (0.0169 g, 0.0207 mmol), y carbonato de cesio (0.202 g, 0.621 mmol), se les agregaron 1,4-dioxano (2.00 ml) y agua (0.400 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación se le agregó agua, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 100/0 - > 90/10). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se solidificó utilizando acetato de etilo y éter dietílico, y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título (0.111 g, rendimiento: 84.8%) como un sólido.

25

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.61 (1H, s), 9.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29-7.23 (6H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.13 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.89-3.85 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.36 (3H, s), 2.16-2.07 (1H, m), 1.49-1.44 (2H, m), 1.37-1.27 (2H, m).

30

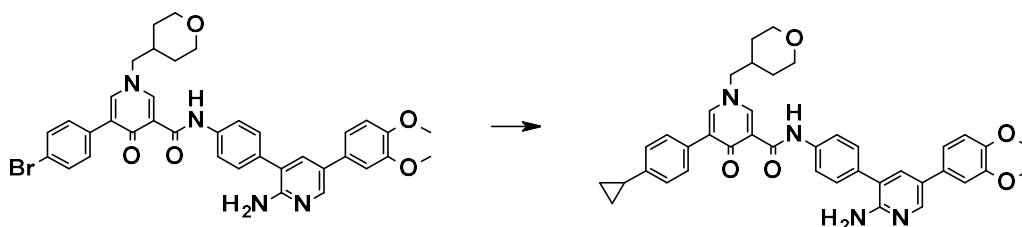
EM (APCI) m/z : 633 [(M+H)⁺].

EJEMPLO 113**N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-ciclopropilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**

5

Fórmula 76

10



15

20

25

A una suspensión de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-bromofenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (0.350 g, 0.503 mmol) en tolueno (5.00 ml), se le agregaron ácido ciclopropilborónico (0.0648 g, 0.755 mmol), triciclohexilfosfina (0.0282 g, 0.101 mmol), fosfato de tripotasio (0.374 g, 1.76 mmol), y agua (1.00 ml), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. A continuación, se agregó acetato de paladio(II) (0.0113 g, 0.0503 mmol) a la misma, y la mezcla se calentó a 100°C. A continuación, se agregó 1,4-dioxano (2.0 ml) a la misma, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que la anterior durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se le agregó agua, seguido de extracción con cloruro de metileno tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 100/0-> 85/15) y se purificó adicionalmente por cromatografía líquida de alto rendimiento (NOMURA Develosil Combi, acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%). El disolvente orgánico se separó por destilación bajo presión reducida, y a continuación, una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio se agregó al residuo. El sólido depositado se recogió mediante filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (0.200 g, rendimiento: 60.5%) como un sólido.

30

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 13.11 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.58-7.52 (4H, m), 7.20-7.14 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.76 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.16-2.04 (1H, m), 2.00-1.93 (1H, m), 1.46 (2H, br d, $J = 10.9$ Hz), 1.35-1.26 (2H, m), 1.02-0.97 (2H, m), 0.73-0.69 (2H, m).

EM (APCI) m/z : 657[(M+H) $^+$].

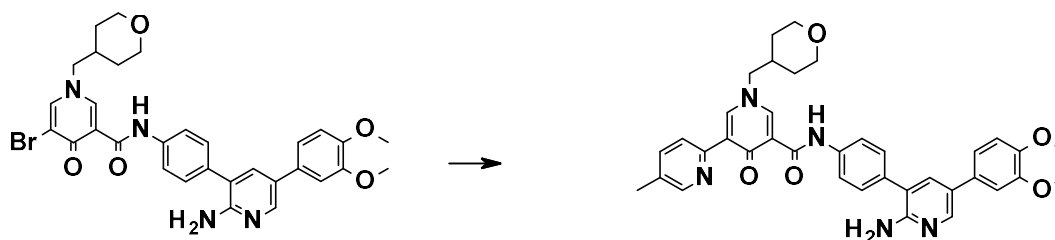
35

EJEMPLO 114**N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida**

5

Fórmula 77

10



15

20

25

30

35

A N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (0.620 g, 1.00 mmol), éster de N-fenildietanolamina del ácido 5-metilpiridin-2-borónico (0.480 g, 1.70 mmol), y yoduro de cobre(I) (0.0762 g, 0.400 mmol), se les agregaron tolueno (6.00 ml), metanol (1.85 ml), y una solución de carbonato de potasio (1.84 g, 13.3 mmoles) en agua (1.20 ml), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. A continuación, se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.116 g, 0.100 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se agregaron acetato de etilo y agua a la misma. La materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 85/15). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se solidificó mediante la adición de acetato de etilo, y el sólido se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título (0.229 g, rendimiento: 36.2%) como un sólido.

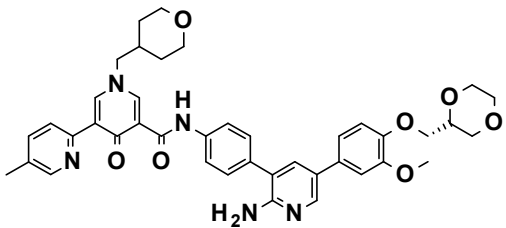
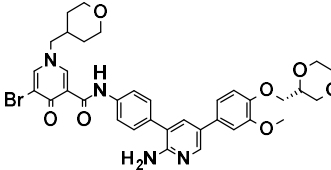
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.98 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19-7.13 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.69 (2H, s), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.52 (3H, s), 2.17-2.07 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 1.37-1.26 (2H, m).

EM (APCI) m/z: 632 [(M+H)⁺].

De forma similar, el compuesto final del Cuadro 21 se sintetizó a partir del

correspondiente material de partida.

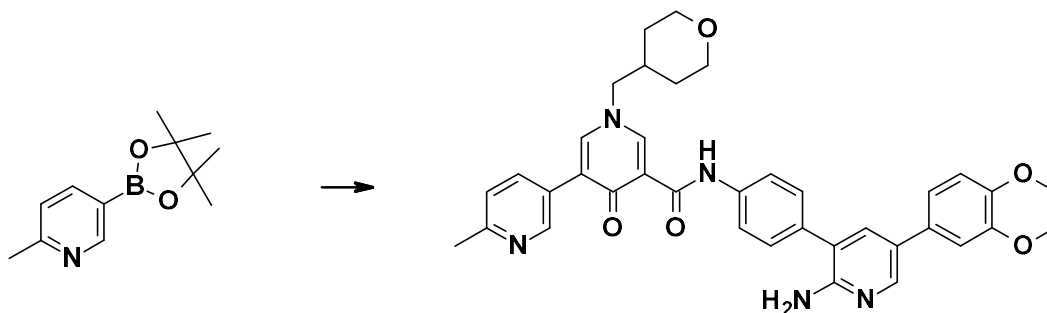
CUADRO 21

No. de ejemplo	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida
Ejemplo 115	 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.07 (1H, s), 8.76-8.68 (2H, m), 8.51-8.47 (2H, m), 8.26 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.72-7.70 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.70 (2H, s), 4.20 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.98-3.75 (10H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.53-3.46 (1H, m), 3.42-3.37 (1H, m), 3.27 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.12-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, $J = 11.0$ Hz), 1.37-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z :718 $[(M+H)^+]$.	

EJEMPLO 116

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-6'-metil-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3,3'-bipiridin-5-carboxamida

Fórmula 78



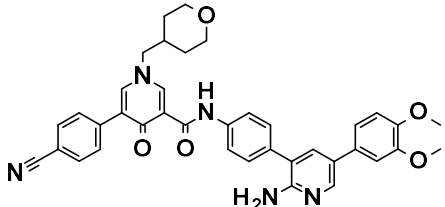
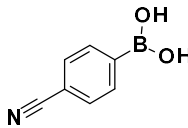
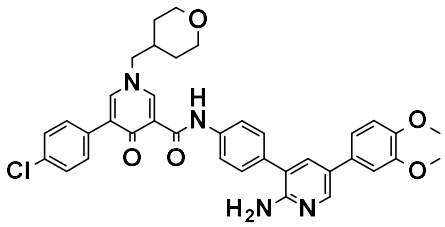
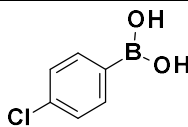
A N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (0.400 g, 0.646 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0.212 g, 0.969 mmol), carbonato de cesio (0.631 g, 1.94 mmoles), y complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-cloruro de metileno (1:1) (0.0527 g, 0.0646 mmol), se les agregaron 1,4-dioxano (5.00 ml) y agua (1.00 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se agregaron agua y acetato de etilo a la misma. La materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 90/10) y se purificó aún más por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 5/95). Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (NOMURA Develosil Combi, acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%). El disolvente orgánico se separó por destilación bajo presión reducida, y a continuación, se agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se llevaron a cabo filtración y concentración bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0.129 g, rendimiento: 31.6%) como un sólido amorfo.

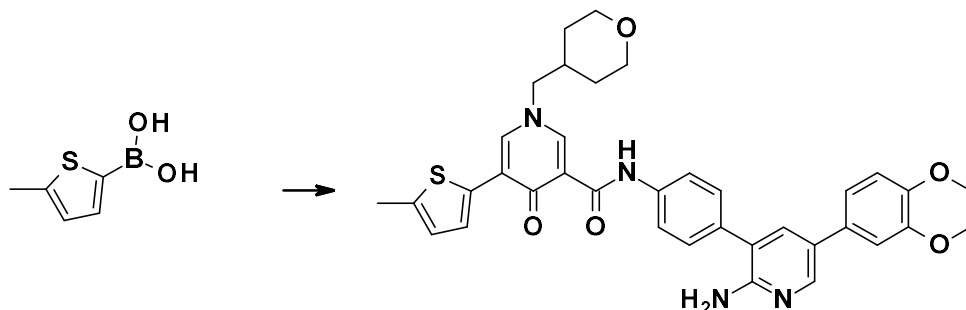
¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.08 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.51-8.47 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.69 (2H, s), 4.20 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.3 Hz), 2.36 (3H, s), 2.11-2.03 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 11.0 Hz), 1.37-1.26 (2H, m).

EM (APCI) m/z: 632 [(M+H)⁺].

De forma similar, los compuestos finales del Cuadro 22 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida.

CUADRO 22

No. de ejemplo	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida
Ejemplo 117	 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.92 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96-7.91 (4H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61-7.52 (3H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.68 (2H, s), 4.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.89-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.17-2.06 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.27 (2H, m). EM (APCI) m/z : 642 [(M+H)⁺].	
Ejemplo 118	 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.01 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27-8.25 (2H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54-7.52 (4H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.69 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.17-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, br d, J = 11.5 Hz), 1.36-1.26 (2H, m). EM (APCI) m/z : 651 [(M+H)⁺].	

EJEMPLO 119**N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(5-metiltiofen-2-il)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**Fórmula 79

A N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-bromo-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (0.200 g, 0.323 mmol), ácido (5-metil-2-tienil)borónico (0.055 g, 0.387 mmol), carbonato de potasio (0.134 g, 0.969 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.0373 g, 0.0323 mmol), se les agregaron 1,2-dimetoxietano (5.00 ml) y agua (0.500 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 12 horas y a continuación se dejó enfriar. A la mezcla de reacción, se le agregó agua, seguido de extracción con cloruro de metileno tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 80/20) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 93/7). El compuesto resultante se purificó aún más por cromatografía líquida de alto rendimiento (NOMURA Develosil Combi, acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0.1%) para obtener el compuesto del título (0.0860 g, rendimiento: 41.8%) como un sólido.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 12.90 (1H, s), 8.69-8.66 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57-7.54 (3H, m), 7.20-7.14 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87-6.85 (1H, m), 5.70 (2H, s), 4.14 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.88-3.83 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.49 (3H, s), 2.16-2.10 (1H, m), 1.45 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.38-1.27 (2H, m).

EM (APCI) m/z : 637 [(M+H)⁺].

De forma similar, el compuesto final del Cuadro 23 se sintetizó a partir del correspondiente material de partida.

10

15

25

30

35



A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-bromo-1'-[4-(cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-4'-oxo-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-

- carboxamida (0.230 g, 0.279 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-cloruro de metileno (1:1) (0.0228 g, 0.0279 mmol), y carbonato de cesio (0.272 g, 0.836 mmol), se les agregaron 1,4-dioxano (5.00 ml), agua (0.500 ml), y una solución al 50% de trimetilboroxina en tetrahidrofurano (3.5 moles/l, 0.0960 ml, 0.334 mmol)
- 5 bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y a continuación, se agregó una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo a la misma. La materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y
- 10 la concentración bajo presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 80/20) y a continuación se purificó aún más por cromatografía en columna de gel de sílice amino (Yamazen Corp., acetato de etilo/metanol = 99/1 -> 93/7) para obtener el compuesto del título (0.145 g, rendimiento: 68.4%) como un sólido amorfo.
- 15 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.07 (1H, s), 8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52-8.48 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 12.1, 2.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.70 (2H, s), 3.97-3.74 (10H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.52-3.32 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.88-1.77 (4H, m).
- 20 EM (APCI) m/z : 761 [(M+H)⁺].

De forma similar, los compuestos finales del Cuadro 24 se sintetizaron a partir de los correspondientes materiales de partida.

10

15

20

25

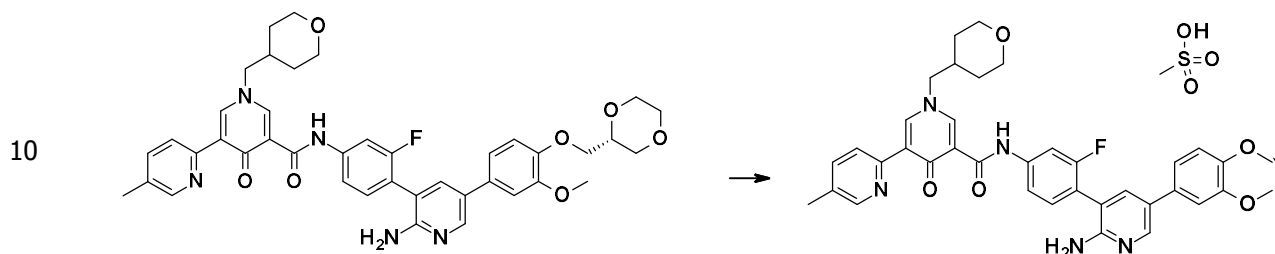
30

EJEMPLO 124

Metanosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida (sólido amorfo)

5

[Fórmula 81]



15 A una solución de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida (23.9 g, 32.5 mmol) en cloruro de metileno (110 ml), se le agregó una solución de ácido metanosulfónico (2.11 ml, 3.12 g, 32.5 mmoles) en etanol (36.0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A continuación, el sólido amorfo obtenido se suspendió en acetato de etilo, se

20 recogió mediante filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (25.7 g, rendimiento: 95.1%) como un sólido amorfo.

25 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.27 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03-7.99 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59-7.51 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.21 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.90-3.74 (8H, m), 3.69-3.24 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.28 (2H, m).

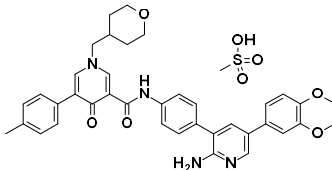
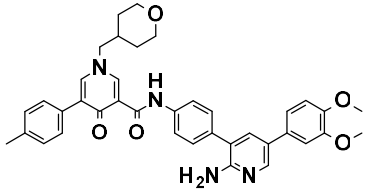
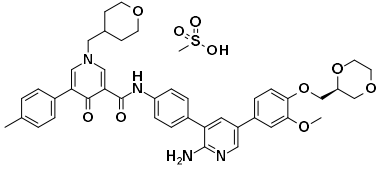
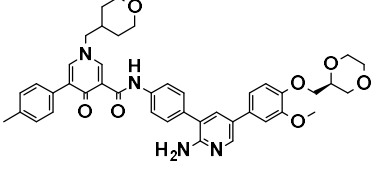
EM (APCI) m/z : 736[(M+H)⁺].Valores de análisis elemental para C₄₁H₄₂FN₅O₇·1.0CH₃SO₃H·1.0H₂O

30 Calculado: C, 59.35; H, 5.69; N, 8.24; F, 2.24; S, 3.77.

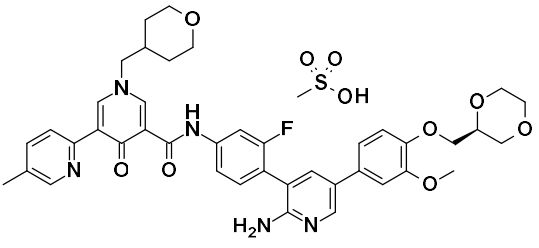
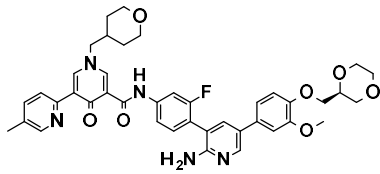
Encontrado: C, 59.38; H, 5.80; N, 8.10; F, 2.23; S, 3.71.

De forma similar, cada mesilato del Cuadro 25 se obtuvo como un sólido amorfo a partir de los correspondientes materiales de partida.

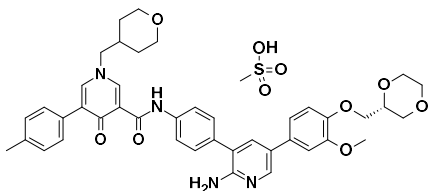
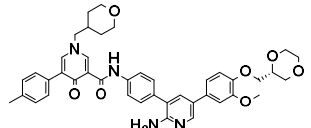
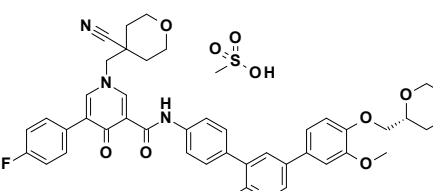
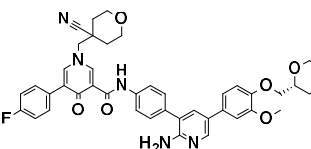
CUADRO 25-1

No. de ejemplo	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida
Ejemplo 125	(sólido amorfo)  $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D_6) δ: 13.70 (1H, br s), 13.23 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65-7.56 (6H, m), 7.32-7.26 (4H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.90-3.84 (5H, m), 3.80 (3H, s), 3.27 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.38-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z :631 $[(M+H)^+]$. Valores de análisis elemental para $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1.0\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$ Calculado: C, 61.26; H, 6.09; N,7.33; S,4.19. Encontrado: C, 60.99; H,5.96; N,7.13; S; 4.48.	
Ejemplo 126	(sólido amorfo)  $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 12.97 (1H, s), 8.65 (1H, br s), 7.95 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.91-7.85 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.44 (4H, dd, $J = 18.5, 8.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.02-6.95 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.11-3.92 (9H, m), 3.90 (3H, s), 3.88-3.63 (5H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.44-3.34 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.20-2.06 (1H, m), 1.65-1.57 (2H, m), 1.52-1.38 (2H, m) EM (ESI) m/z : 717 $[(M+H)^+]$	

CUADRO 25-2

No. de ejemplo	Fórmula estructural para Ejemplo Datos instrumentales sobre Ejemplo	Fórmula estructural de material de partida
Ejemplo 127	(sólido amorfo)  ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.22 (1H, s), 8.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35-8.32 (2H, m), 8.03-8.00 (1H, m), 7.84-7.83 (1H, m), 7.69 (2H, s), 7.56-7.52 (2H, m), 7.32-7.24 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.05-3.60 (12H, m), 3.52-3.37 (2H, m), 3.27 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.39 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.14-2.03 (1H, m), 1.47 (2H, br d, J = 10.9 Hz), 1.37-1.27 (2H, m). EM (APCI) m/z : 736[(M+H)⁺].	

CUADRO 25-3

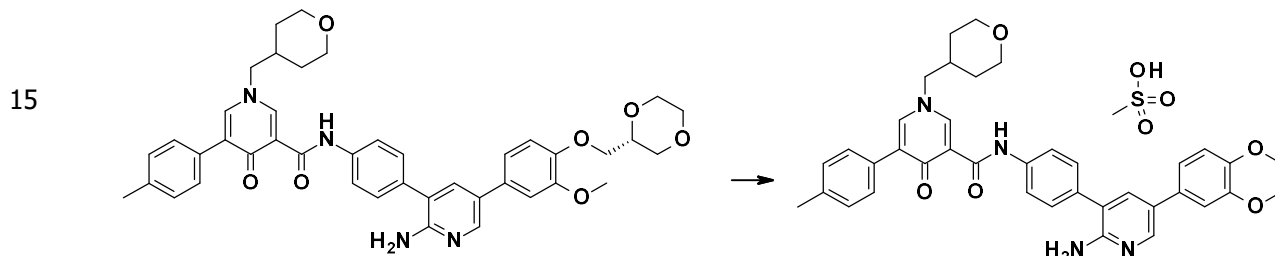
Ejemplo 128	(sólido amorfo)  ^1H-RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ: 13.74 (1H, br s), 13.23 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71-7.55 (6H, m), 7.35-7.25 (4H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.04-3.24 (16H, m), 2.38 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.38-1.25 (2H, m). EM (APCI) m/z :717 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. Valores de análisis elemental para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1.0\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ Calculado: C, 62.15; H, 6.06; N, 6.74; S, 3.86. Encontrado: C, 62.13; H, 6.21; N, 6.64; S; 3.86.	
Ejemplo 129	(sólido amorfo)  ^1H-RMN (CDCl_3) δ: 12.79 (1H, br s), 8.64 (1H, br s), 7.88-7.80 (2H, m), 7.80-7.73 (2H, m), 7.62 (2H, dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.02-6.94 (2H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 4.41 (2H, s), 4.09-3.91 (8H, m), 3.91-3.62 (10H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.08-1.94 (2H, m), 1.92-1.82 (2H, m). EM(APCI)m/z:746$[(\text{M}+\text{H})^+]$. Valores de análisis elemental para $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_7 \cdot 2.0\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ Calculado: C,58.83; H,5.51; N,7.98;F,2.16; S, 3.65. Encontrado: C,59.02; H,5.65; N,7.69;F,2.13; S, 3.88.	

En lo sucesivo, N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida es el compuesto del Ejemplo 1, y N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida es el compuesto del Ejemplo 34.

EJEMPLO 130

Hidrato de metanosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 82



N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (46.3 g, 62.6 mmoles) se suspendió en acetona (244 ml). A la suspensión, se le agregó agua (27.0 ml). Ácido metanosulfónico (4.27 ml, 65.8 mmoles) se agregó en pequeñas porciones a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas y a continuación se filtró por succión con un embudo Buchner. El sólido recogido mediante filtración se lavó con una mezcla de agua/acetona (agua/acetona = 1/9) para obtener el compuesto del título (47.5 g, rendimiento: 87.5%) como un sólido cristalino.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60-7.52 (6H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (3H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.89-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 11.0 Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

EM (APCI) m/z : 717 [(M+H) $^+$].

Valores de análisis elemental para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1.0\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 3.0\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 59.57; H, 6.28; N, 6.46; S, 3.70.

Encontrado: C, 59.75; H, 6.29; N, 6.48; S, 3.76.

El patrón de difracción de rayos X de polvo ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = $20^\circ/\text{min}$) se muestra en la Figura 1, y los picos que tienen una intensidad relativa de 22 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 26.

5

CUADRO 26

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.74	23.61	42	6	14.78	5.99	24
2	7.56	11.68	49	7	15.60	5.68	22
3	8.96	9.86	30	8	16.16	5.48	23
4	11.38	7.77	100	9	18.70	4.74	45
5	12.36	7.16	24	10	24.10	3.69	35

10

15

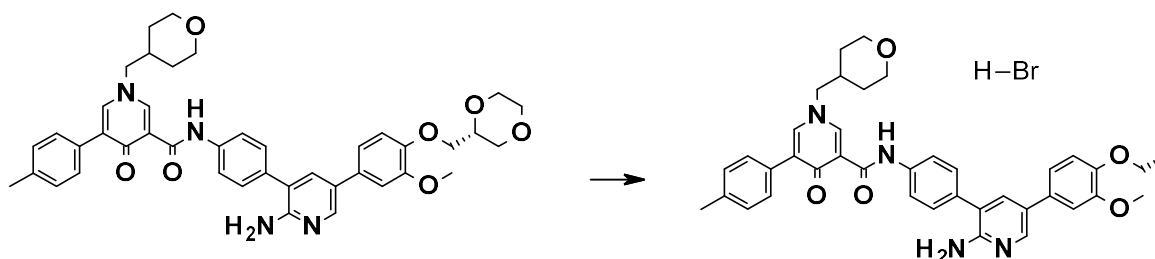
EJEMPLO 131

Hidrato de bromhidrato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

20

Fórmula 83

25



30

A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (250 mg, 349 μmoles), se le agregaron metanol (3.99 ml) y agua (633 μl). A continuación, se agregó una solución de ácido bromhídrico acuosa 1.00 mol/l (365 μl , 365 μmoles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 21 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriyaama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (243 mg, rendimiento: 81.4%) como un sólido cristalino.

35

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.60-7.55 (4H, m), 7.50 (2H, br s), 7.31 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.29-7.23 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.12 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.89-3.24 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, d, $J = 12.5$ Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

Valores de análisis elemental para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1\text{HBr} \cdot 3.3\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 58.85; H, 6.07; N, 6.53; Br, 9.32.

Encontrado: C, 58.91; H, 5.98; N, 6.58; Br, 9.42.

El patrón de difracción de rayos X de polvo ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = $20^\circ/\text{min}$) se muestra en la Figura 2, y los picos que tienen una intensidad relativa de 19 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 27.

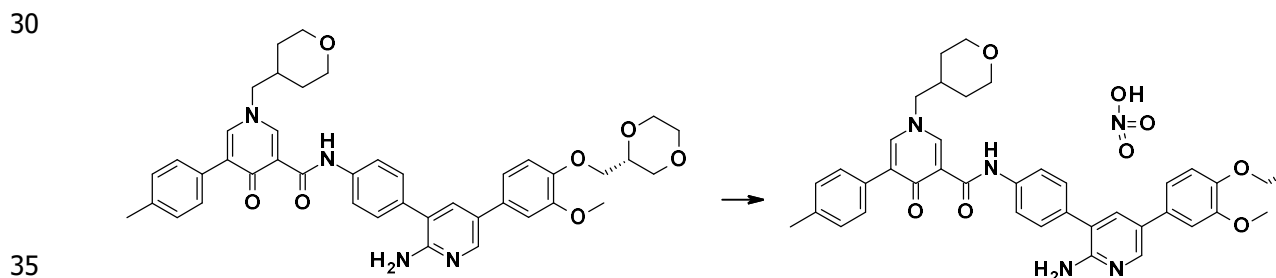
CUADRO 27

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.84	22.99	61	6	15.48	5.72	49
2	7.72	11.44	99	7	16.70	5.30	50
3	9.40	9.40	60	8	18.88	4.70	34
4	11.62	7.61	100	9	19.32	4.59	22
5	14.92	5.93	19	10	24.40	3.65	32

EJEMPLO 132

Hidrato de nitrato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 84



- A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (249 mg, 347 μ moles), se le agregaron metanol (1.49 ml) y agua (9.10 μ l). A continuación, se agregó una solución de ácido nítrico acuosa 1.00 mol/l (364 μ l, 364 μ moles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 21 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriyaama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (252 mg, rendimiento: 87.0%) como un sólido cristalino.
- $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60-7.55 (4H, m), 7.49 (2H, br s), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.90-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.38-1.26 (2H, m).
- Valores de análisis elemental para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot \text{HNO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
 Calculado: C, 60.49; H, 6.16; N, 8.40.
 Encontrado: C, 60.58; H, 6.15; N, 8.43.
- El patrón de difracción de rayos X de polvo ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 3, y los picos que tienen una intensidad relativa de 34 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 28.

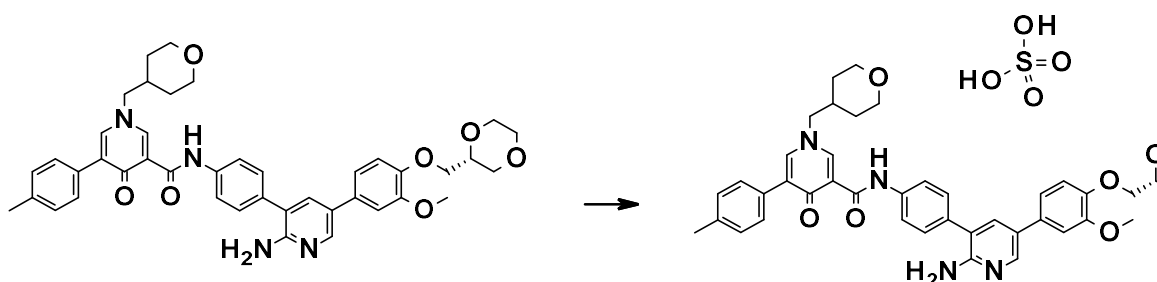
CUADRO 28

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.82	23.11	52	6	15.26	5.80	38
2	7.66	11.53	82	7	15.54	5.70	44
3	9.28	9.52	77	8	16.62	5.33	37
4	9.52	9.28	44	9	19.24	4.61	34
5	11.54	7.66	100	10	24.56	3.62	72

EJEMPLO 133

Hidrato de sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 85



A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (249 mg, 347 μ moles), se le agregaron metanol (3.98 ml) y agua (632 μ l). A continuación, se agregó una solución de ácido sulfúrico acuosa 1.00 mol/l (363 μ l, 363 μ moles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 21 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriyaama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (271 mg, rendimiento: 90.4%) como un sólido cristalino.

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 13.20 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (4H, t, J = 8.5 Hz), 7.30-7.03 (7H, m), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.92 (2H, m), 3.91-3.21 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 12.5 Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

Valores de análisis elemental para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0.75\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 58.49; H, 6.25; N, 6.50; S, 2.79.

Encontrado: C, 58.53; H, 6.13; N, 6.52; S, 2.80.

El patrón de difracción de rayos X de polvo ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 4, y los picos que tienen una intensidad relativa de 13 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 29.

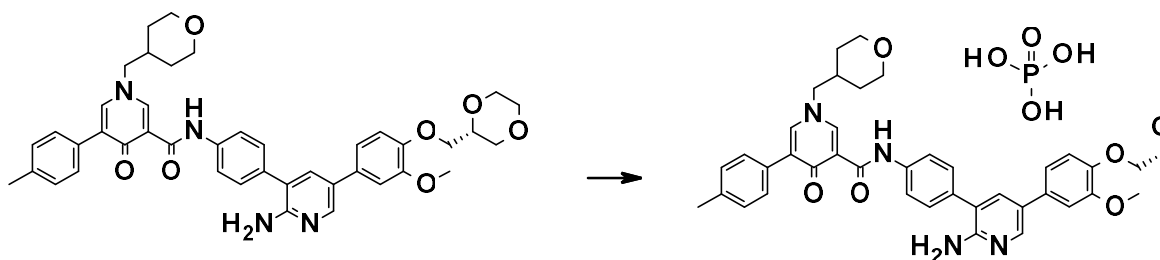
CUADRO 29

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.74	23.61	72	6	12.38	7.14	13
2	7.56	11.68	100	7	14.68	6.03	25
3	8.92	9.91	38	8	15.64	5.66	41
4	9.58	9.22	50	9	16.06	5.51	21
5	11.36	7.78	54	10	24.38	3.65	16

EJEMPLO 134

Hidrato de fosfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 86



A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (251 mg, 350 μmoles), se le agregaron metanol (501 μl) y agua (1.28 ml). A continuación, se agregó una solución de ácido fosfórico acuosa 0.504 mol (729 μl, 367 μmoles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 24 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriya, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (254 mg, rendimiento: 82.8%) como un sólido cristalino.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.11 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.73 (2H, br s), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.98-3.90 (2H, m),

3.89-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 11.5 Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

Valores de análisis elemental para $C_{42}H_{44}N_4O_7 \cdot 1.0H_3PO_4 \cdot 3.5H_2O$

Calculado: C, 57.46; H, 6.20; N, 6.38; P, 3.53.

Encontrado: C, 57.41; H, 6.20; N, 6.41; P, 3.41.

- 5 El patrón de difracción de rayos X de polvo ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = $20^\circ/\text{min}$) se muestra en la Figura 5, y los picos que tienen una intensidad relativa de 20 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 30.

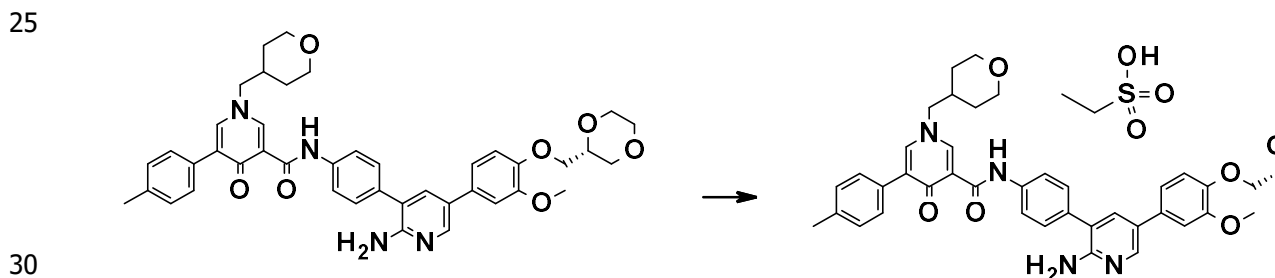
CUADRO 30

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.74	23.61	76	6	14.56	6.08	59
2	7.56	11.68	90	7	15.74	5.63	59
3	8.80	10.04	57	8	23.68	3.75	20
4	9.56	9.24	100	9	24.34	3.65	21
5	11.34	7.80	22	10	24.68	3.60	23

EJEMPLO 135

- 20 **Hidrato de etanosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida**

Fórmula 87



- 35 A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (251 mg, 350 μmoles), se le agregaron metanol (1.00 ml) y agua (3.65 ml). A continuación, se agregó una solución de ácido etanosulfónico acuosa 1.00 mol/l (368 μl , 368 μmoles) a esto. Una cantidad pequeña de cristal semilla obtenido mediante el método dado a continuación se agregó a la mezcla.

La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 21 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriya, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (265 mg, rendimiento: 81.8%) como un sólido cristalino.

5

Método para la obtención de cristal semilla

A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (10.4 mg, 14.5 μ moles), se le agregaron metanol (41.6 μ L) y agua (151 μ l). A continuación, se agregó una solución de ácido etanosulfónico acuosa 1.00 mol/l (15.2 μ l, 15.2 μ moles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 24 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriya, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener un cristal semilla (10.9 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.20 (2H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61-7.49 (6H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.87-3.24 (14H, m), 2.41-2.31 (5H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 11.5 Hz), 1.37-1.25 (2H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.5 Hz).

20

Valores de análisis elemental para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1.0\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_3\text{H} \cdot 5.5\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 57.07; H, 6.64; N, 6.05; S, 3.46.

Encontrado: C, 57.13; H, 6.78; N, 6.08; S, 3.60.

El patrón de difracción de rayos X de polvo ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 6, y los picos que tienen una intensidad relativa de 5 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 31.

25

CUADRO 31

30

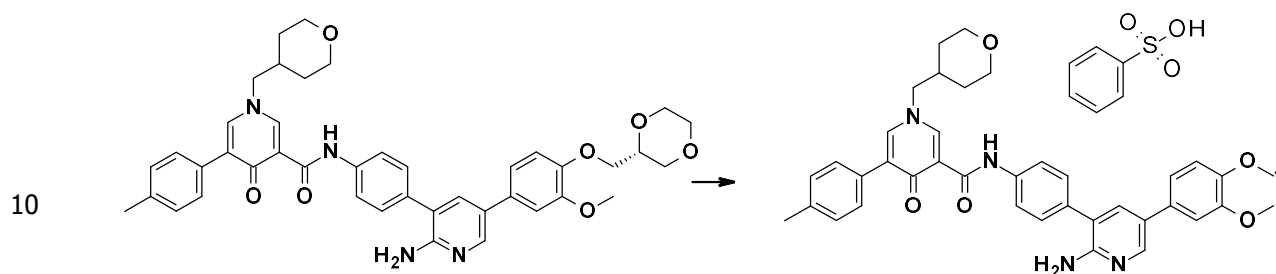
No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	6.72	13.14	6	6	17.88	4.96	5
2	7.90	11.18	100	7	19.00	4.67	5
3	12.02	7.36	42	8	19.80	4.48	9
4	13.40	6.60	10	9	21.26	4.18	9
5	16.90	5.24	13	10	24.18	3.68	6

35

EJEMPLO 136

Hidrato de bencenosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 88



A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (250 mg, 349 μ moles), se le agregaron metanol (1.00 ml) y agua (3.64 ml). A continuación, se agregó una solución de ácido bencenosulfónico acuosa 1.00 mol/l (366 μ l, 366 μ moles) a esto. Una suspensión se preparó a partir de esto utilizando una máquina de lavado ultrasónica, a continuación se agitó a 40°C durante aproximadamente 21 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, y se filtró por succión con un embudo Kiriyaama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (287 mg, rendimiento: 88.3%) como un sólido cristalino.

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 13.22 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61-7.55 (6H, m), 7.44 (2H, br s), 7.35-7.24 (7H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.90-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.17-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 11.6 Hz), 1.31 (2H, td, J = 12.2, 8.5 Hz).

Valores de análisis elemental para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1.0\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 62.05; H, 6.08; N, 6.03; S, 3.45.

Encontrado: C, 62.18; H, 6.07; N, 6.08; S, 3.46.

El patrón de difracción de rayos X de polvo ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 7, y los picos que tienen una intensidad relativa de 29 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 32.

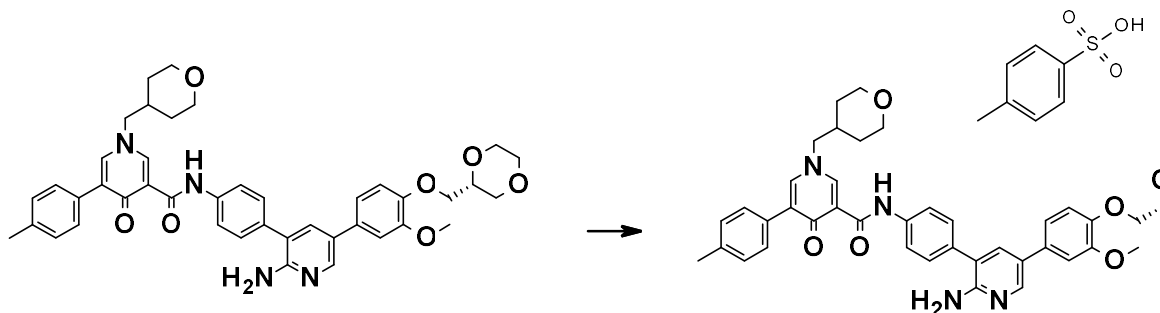
CUADRO 32

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	9.22	9.58	82	6	15.78	5.61	30
2	10.60	8.34	29	7	17.50	5.06	46
3	10.82	8.17	35	8	18.66	4.75	48
4	11.10	7.96	42	9	21.02	4.22	100
5	13.40	6.60	52	10	26.10	3.41	37

EJEMPLO 137

P-toluenosulfonato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Fórmula 89



A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (268 mg, 373 μmoles), se le agregaron metanol (2.14 ml) y agua (145 μl). A continuación, se agregó una solución de ácido p-toluenosulfónico acuosa 1.00 mol/l (390 μl, 390 μmoles) a esto. Una cantidad pequeña de cristal semilla obtenido mediante el método dado a continuación se agregó a la mezcla. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 21 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriyaama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (255 mg, rendimiento: 77.0%) como un sólido cristalino.

Método para la obtención de cristal semilla

A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-

(4-metilfenil)-4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (10.3 mg, 14.4 μ moles), se le agregaron metanol (165 μ L) y agua (26.2 μ l). A continuación, se agregó una solución de ácido p-toluenosulfónico acuosa 1.00 mol/l (15.0 μ l, 15.0 μ moles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 24 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriyaama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener un cristal semilla (10.7 mg).

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 13.22 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.45 (8H, m), 7.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29-7.24 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.02-3.93 (2H, m), 3.90-3.22 (14H, m), 2.36 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 11.5 Hz), 1.37-1.25 (2H, m).

Valores de análisis elemental para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 1.0\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_3\text{H}$

Calculado: C, 66.19; H, 5.89; N, 6.30; S, 3.61.

Encontrado: C, 65.91; H, 5.97; N, 6.26; S, 3.59.

El patrón de difracción de rayos X de polvo ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 8, y los picos que tienen una intensidad relativa de 23 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 33.

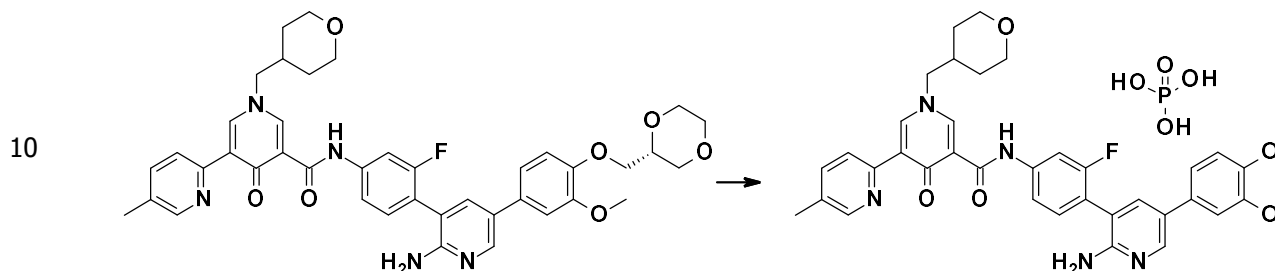
CUADRO 33

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	4.18	21.12	61	6	17.44	5.08	40
2	5.12	17.25	100	7	18.92	4.67	36
3	13.44	6.58	26	8	19.72	4.50	23
4	14.98	5.91	28	9	20.16	4.40	24
5	16.96	5.22	31	10	23.04	3.86	30

EJEMPLO 138

Hidrato de fosfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida

Fórmula 90



N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida (50.0 mg, 67.9 μ moles) se suspendió en acetona (400 μ l). A la suspensión, se agregó (64.4 μ l) agua. A continuación, una solución de ácido fosfórico acuosa 4.00 mol/l (35.7 μ l, 143 μ moles) se agregó a esto, y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 horas. A continuación, acetona acuosa al 20% (500 μ l) se agregó a esto, y la mezcla se agitó aún más durante aproximadamente 21 horas. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y a continuación se filtró por succión con un embudo Kiriya para obtener el compuesto del título (42.5 mg, rendimiento: 69.7%) como un sólido cristalino.

^1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 13.22 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 12.5, 2.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.49-7.41 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.77 (2H, br s), 4.21 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.98-3.24 (16H, m), 2.36 (3H, s), 2.13-2.01 (1H, m), 1.46 (2H, d, J = 12.0 Hz), 1.38-1.26 (2H, m).

EM (APCI) m/z: 736[(M+H) $^+$].

Valores de análisis elemental para $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{FN}_5\text{O}_7 \cdot 1.0\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 54.91; H, 5.84; N, 7.81; F, 2.12; P, 3.45.

Encontrado: C, 54.95; H, 5.54; N, 7.86; F, 2.20; P, 3.19.

El patrón de difracción de rayos X de polvo ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 9, y los picos que tienen una intensidad relativa de 18 o

más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 34.

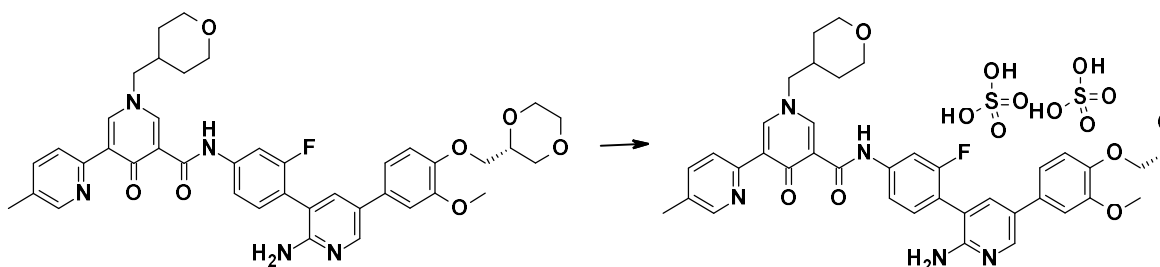
CUADRO 34

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	4.28	20.63	100	6	13.48	6.56	24
2	8.42	10.49	40	7	15.90	5.57	23
3	8.64	10.23	35	8	17.00	5.21	19
4	10.54	8.39	19	9	17.46	5.08	18
5	12.72	6.95	28	10	21.26	4.18	31

EJEMPLO 139

Hidrato de sulfato de N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida

Fórmula 91



N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida (80.0 g, 109 mmoles) se suspendió en acetona (1.28 l). A la suspensión, se le agregó agua (247 ml). Ácido sulfúrico 6.00 mol/l (71.7 ml, 430 mmoles) se agregó gota a gota a la misma a 40°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 3 días y a continuación se filtró por succión con un embudo Buchner, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con una mezcla de agua/acetona (agua/acetona = 1/9) para obtener el compuesto del título (92.3 g, rendimiento: 88.3%) como un sólido cristalino.

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 13.04 (1H, br s), 8.83 (2H, d, J = 9.5 Hz), 8.63 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.34 (2H, s), 8.05-7.98 (2H, m), 7.72 (2H, br s), 7.59-7.52 (2H, m), 7.32 (1H, d,

$J = 2.0$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.01-3.93 (2H, m), 3.90-3.74 (8H, m), 3.70-3.59 (2H, m), 3.53-3.45 (1H, m), 3.40 (1H, dd, $J = 11.0, 10.0$ Hz), 3.27 (2H, t, $J = 11.0$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.51-1.43 (2H, m), 1.39-1.26 (2H, m).

5 EM (APCI) m/z : 736 $[(M+H)^+]$.

Valores de análisis elemental para $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1.8H_2SO_4 \cdot 3.0H_2O$

Calculado: C, 50.96; H, 5.38; N, 7.25; F, 1.97; S, 5.97.

Encontrado: C, 50.98; H, 5.36; N, 7.23; F, 1.97; S, 6.19.

10 El patrón de difracción de rayos X de polvo ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = $20^\circ/\text{min}$) se muestra en la Figura 10, y los picos que tienen una intensidad relativa de 6 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 35.

CUADRO 35

15	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
	1	3.66	24.12	100	6	12.88	6.87	6
	2	6.42	13.76	12	7	18.42	4.81	23
	3	7.32	12.07	68	8	19.62	4.52	17
	4	9.76	9.05	15	9	20.54	4.32	18
20	5	11.00	8.04	6	10	24.22	3.67	8

EJEMPLO 140

25 **Hidrato de sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida**

A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida (39.8 mg, 54.1 μmoles), se le agregaron acetona (637 μl) y agua (78.3 μl). A continuación, se agregó una solución de ácido sulfúrico acuosa 1.00 mol/l (80.9 μl , 80.9 μmoles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 24 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriyaama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (36.7 mg, rendimiento: 71.6%) como un sólido cristalino.

Valores de análisis elemental para $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1.60H_2SO_4 \cdot 3.0H_2O$

Calculado: C, 52.01; H, 5.45; N, 7.40; F, 2.01; S, 5.42.

Encontrado: C, 52.07; H, 5.24; N, 7.25; F, 2.09; S, 5.50.

- El patrón de difracción de rayos X de polvo ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = $20^\circ/\text{min}$) se muestra en la Figura 11, y los picos que tienen una intensidad relativa de 12 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 36.

CUADRO 36

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.64	24.25	100	6	18.42	4.81	31
2	6.40	13.80	19	7	19.64	4.52	22
3	7.32	12.07	84	8	20.56	4.32	25
4	9.76	9.05	19	9	22.90	3.88	14
5	17.38	5.10	12	10	24.20	3.67	12

EJEMPLO 141

- Hidrato de sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida**

- A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida (40.5 mg, 55.0 μmoles), se le agregaron acetona (648 μl) y agua (24.8 μl). A continuación, se agregó una solución de ácido sulfúrico acuosa 1.00 mol/l (137 μl , 137 μmoles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 24 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriyaama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (47.2 mg, rendimiento: 88.8%) como un sólido cristalino.

Valores de análisis elemental para $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1.80H_2SO_4 \cdot 3.0H_2O$

Calculado: C, 50.96; H, 5.38; N, 7.25; F, 1.97; S, 5.97.

Encontrado: C, 50.85; H, 5.20; N, 7.06; F, 2.09; S, 5.99.

- El patrón de difracción de rayos X de polvo ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de

barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 12, y los picos que tienen una intensidad relativa de 7 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 37.

CUADRO 37

5

10

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.64	24.25	100	6	18.38	4.82	18
2	6.40	13.80	13	7	19.34	4.59	12
3	7.30	12.10	50	8	20.56	4.32	15
4	9.76	9.05	11	9	21.52	4.13	7
5	17.34	5.11	9	10	22.94	3.87	9

EJEMPLO 142

15

Hidrato de sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida

20 A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida (39.8 mg, 54.0 μmoles), se le agregaron acetona (636 μl) y agua (112 μl). A continuación, se agregó una solución de ácido sulfúrico acuosa 5.79 mol (46.7 μl, 270 μmoles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 24 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriyaama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (47.5 mg, rendimiento: 89.2%) como un sólido cristalino.

Valores de análisis elemental para C₄₁H₄₂FN₅O₇·2.00H₂SO₄·3.0H₂O

Calculado: C, 49.94; H, 5.32; N, 7.10; F, 1.93; S, 6.50.

Encontrado: C, 49.75; H, 5.08; N, 6.91; F, 2.20; S, 6.69.

30

El patrón de difracción de rayos X de polvo (CuKα, λ = 1.54 angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 13, y los picos que tienen una intensidad relativa de 11 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 38.

Cuadro 38

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.62	24.39	100	6	18.36	4.83	28
2	6.38	13.84	11	7	19.54	4.54	20
3	7.28	12.13	56	8	20.52	4.32	25
4	9.74	9.07	15	9	22.86	3.89	13
5	17.30	5.12	11	10	24.14	3.68	11

EJEMPLO 143

Hidrato de sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida

A N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida (40.2 mg, 54.6 μ moles), se le agregaron acetona (643 μ l) y agua (51.8 μ l). A continuación, se agregó una solución de ácido sulfúrico acuosa 1.00 mol/l (109 μ l, 109 μ moles) a esto. La mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 24 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se filtró por succión con un embudo Kiriama, y el sólido depositado se recogió mediante filtración. A continuación, el sólido se secó al aire para obtener el compuesto del título (44.4 mg, rendimiento: 84.6%) como un sólido cristalino.

Valores de análisis elemental para $C_{41}H_{42}FN_5O_7 \cdot 1.75H_2SO_4 \cdot 3.0H_2O$

Calculado: C, 51.22; H, 5.40; N, 7.28; F, 1.98; S, 5.84.

Encontrado: C, 50.92; H, 5.19; N, 7.11; F, 2.25; S, 5.81.

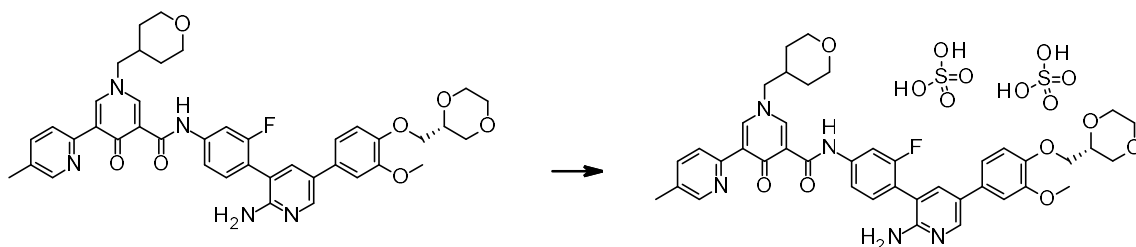
El patrón de difracción de rayos X de polvo ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 14, y los picos que tienen una intensidad relativa de 11 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 39.

CUADRO 39

No. de pico	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.64	24.25	100	6	18.40	4.82	34
2	6.40	13.80	19	7	19.62	4.52	21
3	7.30	12.10	71	8	20.54	4.32	25
4	9.76	9.05	16	9	22.92	3.88	13
5	12.86	6.88	11	10	24.20	3.67	11

EJEMPLO 144

Hidrato de sulfato de N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}-3-metoxifenil)-3-piridil]-3-fluorofenil}-5-(5-metil-2-piridil)-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida

Fórmula 92

A N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}-3-metoxifenil)-3-piridil]-3-fluorofenil}-5-(5-metil-2-piridil)-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida (2.11 g, 2.88 mmoles), se le agregaron metanol (12.7 ml) y agua (2.72 ml), y ácido sulfúrico 1.00 mol/l (5.72 ml, 5.72 mmoles) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante aproximadamente 21 horas, y a continuación, el sólido depositado se recogió mediante filtración. El sólido se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas para obtener el compuesto del título (2.39 g, rendimiento: 85.8%).

Valores de análisis elemental para $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1.75H_2SO_4 \cdot 3.5H_2O$

Calculado: C, 50.74; H, 5.45; N, 7.22; F, 1.96; S, 5.78.

Encontrado: C, 50.70; H, 5.33; N, 7.13; F, 2.01; S, 5.82.

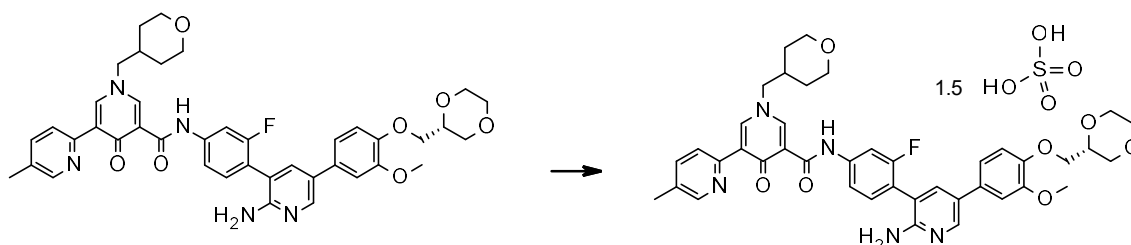
El patrón de difracción de rayos X de polvo ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 15, y los picos que tienen una intensidad relativa de 18 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 40.

CUADRO 40

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3.64	24.25	100	6	19.42	4.57	22
2	6.36	13.89	18	7	19.70	4.50	23
3	7.30	12.10	50	8	20.12	4.41	22
4	18.36	4.83	18	9	20.42	4.35	21
5	19.04	4.66	24	10	21.32	4.16	21

EJEMPLO 145

Hidrato de sulfato de N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}-3-metoxifenil)-3-piridil]-3-fluorofenil}-5-(5-metil-2-piridil)-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida

Fórmula 93

Al hidrato de sulfato (2.44 g) descrito en el Ejemplo 139, se le agregó metanol acuoso al 20% (24.4 ml), y la mezcla se agitó a 5°C durante aproximadamente 27 horas. El sólido se recogió mediante filtración y a continuación se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente durante 4.5 horas para obtener el compuesto del título (2.30 g, rendimiento: 93.5%).

Valores de análisis elemental para $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1.5H_2SO_4 \cdot 5.0H_2O$

Calculado: C, 50.61; H, 5.70; N, 7.20; F, 1.95; S, 4.94.

Encontrado: C, 50.59; H, 5.55; N, 7.24; F, 2.04; S, 5.09.

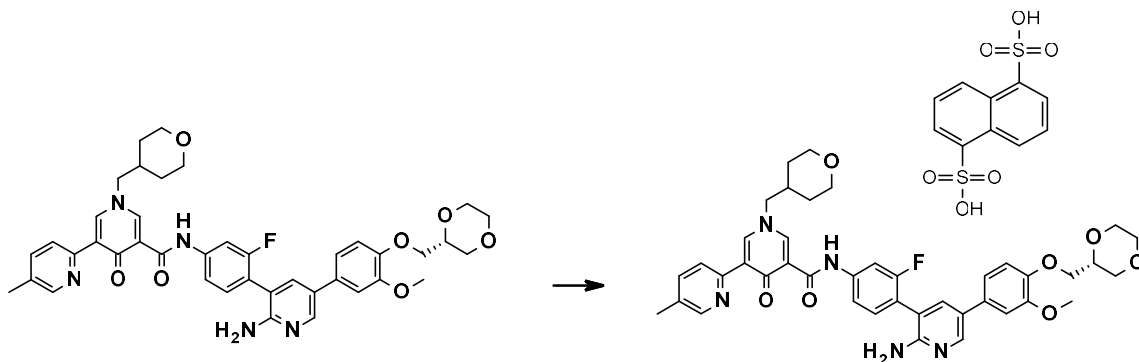
El patrón de difracción de rayos X de polvo ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 16, y los picos que tienen una intensidad relativa de 13 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 41.

CUADRO 41

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5.62	15.71	55	5	15.56	5.69	22
2	7.18	12.30	100	6	16.40	5.40	26
3	9.22	9.58	13	7	20.86	4.25	23
4	10.36	8.53	15				

EJEMPLO 146

Hidrato de naftalen-1,5-disulfonato de N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}-3-metoxifenil)-3-piridil]-3-fluorofenil}-5-(5-metil-2-piridil)-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida

Fórmula 94

A N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}-3-metoxifenil)-3-piridil]-3-fluorofenil}-5-(5-metil-2-piridil)-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida (199.34 mg, 271 μ moles), se le agregaron metanol (3.19 ml), una solución de ácido naftalen-1,5-disulfónico acuosa 1 mol/l (285 μ l, 284 μ moles), y agua (513 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante aproximadamente 26 horas y a continuación a temperatura ambiente durante aproximadamente 0.5 horas. El sólido se recogió mediante filtración y a continuación se secó al aire durante la noche para obtener el compuesto del título (285.7 mg, rendimiento: 94.6%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 12.97 (1H, br s), 8.90-8.80 (4H, m), 8.64 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (2H, s), 8.11-7.97 (2H, m), 7.92 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.71 (2H, br s), 7.59-7.52 (2H, m), 7.40 (2H, dd, J = 8.5, 7.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.99-3.24 (16H, m), 2.43 (3H, s), 2.18-2.05 (1H,

m), 1.47 (2H, d, J = 10.5 Hz), 1.39-1.26 (2H, m).

EM (APCI) m/z : 736 [(M+H)⁺].

Valores de análisis elemental para C₄₁H₄₂N₅O₇F·1.0C₁₀H₈O₆S₂·5.0H₂O

Calculado: C, 54.98; H, 5.43; N, 6.29; F, 1.71; S, 5.76.

5

Encontrado: C, 54.74; H, 5.37; N, 6.24; F, 1.92; S, 5.82.

El patrón de difracción de rayos X de polvo (CuK α , λ = 1.54 angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 17, y los picos que tienen una intensidad relativa de 45 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 42.

10

CUADRO 42

No. de pico	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	6.14	14.38	100	6	19.54	4.54	72
2	6.98	12.65	48	7	20.94	4.24	53
3	11.24	7.87	62	8	22.38	3.97	45
4	14.84	5.96	62	9	23.20	3.83	48
5	17.48	5.07	63	10	24.70	3.60	90

15

20

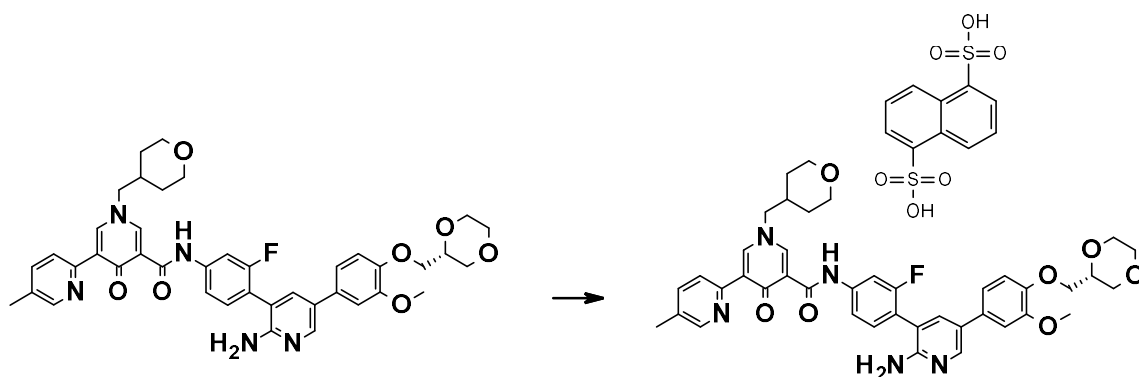
EJEMPLO 147

Hidrato de naftalen-1,5-disulfonato de N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}-3-metoxifenil)-3-piridil]-3-fluorofenil}-5-(5-metil-2-piridil)-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida

25

Fórmula 95

30



35

A N-{4-[2-amino-5-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}-3-metoxifenil)-3-piridil]-3-

fluorofenil}-5-(5-metil-2-piridil)-4-oxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-3-carboxamida (199.50 mg, 271 μ moles), se le agregaron acetona (3.19 ml), una solución de ácido naftalen-1,5-disulfónico acuosa 1 mol/l (285 μ l, 284 μ moles), y agua (513 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante aproximadamente 26 horas y a continuación a temperatura ambiente durante aproximadamente 0.5 horas. El sólido se recogió mediante filtración y a continuación se secó al aire para obtener el compuesto del título (290.9 mg, rendimiento: 97.9%).

Valores de análisis elemental para $C_{41}H_{42}N_5O_7F \cdot 1.0C_{10}H_8O_6S_2 \cdot 4.0H_2O$

Calculado: C, 55.88; H, 5.33; N, 6.39; F, 1.73; S, 5.85.

Encontrado: C, 55.71; H, 5.45; N, 6.18; F, 1.82; S, 5.62.

El patrón de difracción de rayos X de polvo ($CuK\alpha$, $\lambda = 1.54$ angstroms, velocidad de barrido = 20°/min) se muestra en la Figura 18, y los picos que tienen una intensidad relativa de 42 o más con la intensidad de pico máxima definida como 100 se muestran en el Cuadro 43.

CUADRO 43

No. de pico	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	9.24	9.56	42	6	17.02	5.21	70
2	9.58	9.22	100	7	18.22	4.87	68
3	14.00	6.32	45	8	20.24	4.38	62
4	14.46	6.12	45	9	21.64	4.10	75
5	16.70	5.30	59	10	25.52	3.49	74

EJEMPLO DE ENSAYO 1

Actividad inhibidora de la quinasa Axl libre de células

Una solución de dilución de quinasa que contiene 170 ng/ml de AXL (los aminoácidos 464 a 885 del dominio intracelular de AXL humana expresada como una proteína de fusión con glutatión transferasa en un sistema de expresión de baculovirus y purificada por cromatografía en Glutathione Sepharose; Carna Biosciences, Inc., No. de catálogo 08-107) se preparó utilizando una solución tampón de reacción de quinasa (HEPES 100 mM (pH 7.4), Brij-35 al 0.003%, Tween-20 al 0.004%, DTT 1 mM, y $MgCl_2$ 10 mM) y se agregó a 19 μ l/pocillo a una placa de 384 pocillos.

A continuación, cada compuesto de ensayo se diluyó con DMSO, y esta solución de dilución se agregó a 1 μ l/pocillo a una placa.

Después de la preincubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, una

solución que contiene un péptido sustrato (FL-Peptide 30 (5FAM-KKKKEEIYFFF-CONH₂), Caliper Life Sciences, No. de catálogo 760430) y ATP a 1.5 μ M y 10 μ M, respectivamente, se preparó y se agregó a 5 μ l/pocillo a la placa para iniciar la reacción de quinasa. La placa se incubó a 28°C durante 1.5 horas, y la reacción se terminó mediante la adición de una solución de tampón de terminación (HEPES 100 mM (pH 7.4), Brij-35 al 0.015%, EDTA 40 mM, y Reactivo de Recubrimiento 3 al 0.1%) a 40 μ l/pocillo.

El péptido sustrato y el péptido fosforilado en la mezcla de reacción se separaron y se cuantificaron utilizando EZ Reader II (Caliper Life Sciences).

La reacción de quinasa se evaluó sobre la base de una relación de producto (P / (P + S)) calculada a partir de la altura del pico (S) del péptido sustrato y la altura del pico (P) del péptido fosforilado.

La tasa de inhibición (Inhibición) se determinó de conformidad con la siguiente expresión (calculada automáticamente utilizando el software del sistema EZ Reader II).

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 \times (1 - C_i / C_0)$$

en donde C_i representa la relación de producto cuando se agregó el compuesto de ensayo, y C_0 representa la relación de producto cuando se agregó DMSO en lugar del compuesto de ensayo.

CI_{50} se determinó a partir de los datos sobre las tasas de inhibición a las concentraciones del compuesto de ensayo 12 mediante la regresión no lineal (regresión logística de 4 parámetros) de conformidad con la siguiente expresión:

$$\text{Inhibición (\%)} = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + ([\text{Compuesto}] / CI_{50})^{\text{pendiente}})$$

EJEMPLO DE ENSAYO 2

Actividad inhibidora de la quinasa Mer libre de células

Una solución de dilución de quinasa que contiene 20 ng/ml de Mer (los aminoácidos 528 a 999 del dominio intracelular de MER humana expresada como una proteína de fusión con glutatión transferasa en un sistema de expresión de baculovirus y purificada por cromatografía en Glutathione Sepharose y cromatografía de intercambio iónico; Carna Biosciences, Inc., No. de catálogo 08-108) se preparó utilizando una solución tampón de reacción de quinasa (HEPES 100 mM (pH 7.4), Brij-35 al 0.003%, Tween-20 al 0.004%, DTT 1 mM, y MgCl₂ 10 mM) y se agregó a 19 μ l/pocillo a una placa de 384 pocillos.

A continuación, cada compuesto de ensayo se diluyó con DMSO, y esta solución de dilución se agregó a 1 μ l/pocillo a una placa.

Después de la preincubación a temperatura ambiente durante 20 minutos, una

solución que contiene un péptido sustrato (FL-Peptide 27 (5FAM-EFPIYDFLPAKKK-CONH₂), Caliper Life Sciences, No. de catálogo 760424) y ATP a 5 mM se preparó y se agregó a 5 µl/pocillo a la placa para iniciar la reacción de quinasa. La placa se incubó a 28°C durante 45 minutos, y la reacción se terminó mediante la adición de una solución de tampón de terminación (HEPES 100 mM (pH 7.4),
 5 Brij-35 al 0.015%, EDTA 40 mM, y Reactivo de Recubrimiento 3 al 0.1%) a 40 µl/pocillo.

El péptido sustrato y el péptido fosforilado en la mezcla de reacción se separaron y se cuantificaron utilizando EZ Reader II (Caliper Life Sciences).

La reacción de quinasa se evaluó sobre la base de una relación de producto (P / (P + S)) calculada a partir de la altura del pico (S) del péptido sustrato y la altura del pico (P) del péptido
 10 fosforilado.

La tasa de inhibición (Inhibición) se determinó de conformidad con la siguiente expresión (calculada automáticamente utilizando el software del sistema EZ Reader II).

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 \times (1 - C_i / C_0)$$

en donde C_i representa la relación de producto cuando se agregó el compuesto de
 15 ensayo, y C₀ representa la relación de producto cuando se agregó DMSO en lugar del compuesto de ensayo.

CI₅₀ se determinó a partir de los datos sobre las tasas de inhibición a las concentraciones del compuesto de ensayo 12 mediante la regresión no lineal (regresión logística de 4 parámetros) de conformidad con la siguiente expresión:

$$\text{20 Inhibición (\%)} = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + ([\text{Compuesto}] / \text{CI}_{50})^{\text{pendiente}})$$

El Cuadro 44 muestra la actividad inhibidora de la quinasa Axl como CI₅₀ (nM) y la CI₅₀ de inhibición de la quinasa Mer (nM) bajo condiciones que implican una concentración de ATP de 1 mM, y además, la selectividad de la quinasa Axl (veces) con respecto a la quinasa Mer.

CUADRO 44-1

	No. de ejemplo	CI ₅₀ de	CI ₅₀ de	Selectividad de
		Quinasa Axl (nM)	Quinasa Mer (nM)	quinasa Axl (veces)
5	WO2013/115280 Ejemplo No.9 (Compuesto A)	2.3	5.1	2.2
	Ejemplo 1	1.0	101	101
	Ejemplo 2	0.9	102	113
10	Ejemplo 3	0.9	551	612
	Ejemplo 4	3.3	649	197
	Ejemplo 5	0.7	21	30
	Ejemplo 6	3.6	271	75
	Ejemplo 7	11	>4000	>364
15	Ejemplo 8	1.8	219	122
	Ejemplo 9	1.5	186	124
	Ejemplo 10	3.0	406	135
	Ejemplo 11	1.1	199	181
	Ejemplo 12	4.3	331	77
20	Ejemplo 13	3.0	1176	392
	Ejemplo 14	0.8	104	130

CUADRO 44-2

5	Ejemplo 15	2.8	189	68
	Ejemplo 16	1.5	712	475
	Ejemplo 17	1.2	526	438
	Ejemplo 18	1.2	130	108
	Ejemplo 19	1.5	59	39
10	Ejemplo 20	3.5	594	170
	Ejemplo 21	1.9	128	67
	Ejemplo 22	1.2	41	34
	Ejemplo 23	2.3	133	58
	Ejemplo 24	3.1	190	61
15	Ejemplo 25	1.3	39	30
	Ejemplo 26	2.7	361	134
	Ejemplo 27	2.0	140	70
	Ejemplo 28	1.9	202	106
	Ejemplo 29	0.7	78	111
20	Ejemplo 30	0.8	180	225
	Ejemplo 31	0.9	36	40
	Ejemplo 32	0.6	39	65
	Ejemplo 33	0.7	144	206
	Ejemplo 34	0.4	53	133
25	Ejemplo 35	0.5	196	392
	Ejemplo 36	1.0	127	127

CUADRO 44-3

5	Ejemplo 37	2.3	126	55
	Ejemplo 38	4.9	230	47
	Ejemplo 39	2.4	136	57
	Ejemplo 40	7.3	1066	146
	Ejemplo 41	0.7	101	144
10	Ejemplo 42	1.3	188	145
	Ejemplo 43	3.0	112	37
	Ejemplo 44	5.1	208	41
	Ejemplo 45	1.2	89	74
	Ejemplo 46	1.4	304	217
15	Ejemplo 47	1.0	232	232
	Ejemplo 48	2.2	90	41
	Ejemplo 49	2.9	99	34
	Ejemplo 50	8.3	582	70
	Ejemplo 51	22	3066	139
20	Ejemplo 52	27	1770	66
	Ejemplo 53	0.5	74	148
	Ejemplo 54	13	1392	107
	Ejemplo 55	7.2	728	101
	Ejemplo 56	7.0	649	93
25	Ejemplo 57	1.4	163	116
	Ejemplo 58	0.6	46	77

CUADRO 44-4

5	Ejemplo 59	7.3	446	61
	Ejemplo 60	1.7	171	101
	Ejemplo 61	4.7	113	24
	Ejemplo 62	4.3	130	30
	Ejemplo 63	0.7	48	69
10	Ejemplo 64	4.8	216	45
	Ejemplo 65	2.2	97	44
	Ejemplo 66	2.0	458	230
	Ejemplo 67	2.4	313	131
	Ejemplo 68	0.6	38	63
15	Ejemplo 69	7.7	2801	364
	Ejemplo 70	1.6	132	83
	Ejemplo 71	0.6	64	107
	Ejemplo 72	6.3	249	40
	Ejemplo 73	21	580	28
20	Ejemplo 74	3.1	242	78
	Ejemplo 75	15	522	35
	Ejemplo 76	0.6	44	73
	Ejemplo 77	3.0	160	53
	Ejemplo 78	1.0	125	125
	Ejemplo 79	1.8	220	122
25				

CUADRO 44-5

5	Ejemplo 80	1.0	108	108
	Ejemplo 81	2.4	171	71
	Ejemplo 82	2.8	192	69
	Ejemplo 83	2.9	225	78
	Ejemplo 84	0.3	39	130
10	Ejemplo 85	0.4	51	128
	Ejemplo 86	0.4	68	170
	Ejemplo 87	0.7	29	41
	Ejemplo 88	1.8	889	494
	Ejemplo 89	0.8	>4000	>5000
15	Ejemplo 90	0.6	107	178
	Ejemplo 91	1.8	829	461
	Ejemplo 92	4.4	1278	290
	Ejemplo 93	2.4	164	68
	Ejemplo 94	6.2	>4000	>645
20	Ejemplo 95	1.2	429	358
	Ejemplo 96	2.7	>4000	>1481
	Ejemplo 97	2.7	1644	609
	Ejemplo 98	0.5	101	202

CUADRO 44-6

5	Ejemplo 99	14	3249	232
	Ejemplo 100	0.3	1569	5230
	Ejemplo 101	0.7	1065	1521
	Ejemplo 102	2.7	>4000	>1481
	Ejemplo 103	1.0	>4000	>4000
10	Ejemplo 104	0.5	129	257
	Ejemplo 105	1.2	>4000	>3333
	Ejemplo 106	0.5	>4000	>8000
	Ejemplo 107	1.2	1659	1383
	Ejemplo 108	4.2	>4000	>952
15	Ejemplo 109	1.3	>4000	>3077
	Ejemplo 110	0.2	>4000	>20000
	Ejemplo 111	0.1	198	1980
	Ejemplo 112	7.1	>4000	>563
	Ejemplo 113	1.3	1083	833
20	Ejemplo 114	1.7	121	71
	Ejemplo 115	0.9	133	148
	Ejemplo 116	2.5	726	290

CUADRO 44-7

Ejemplo 117	16	3277	205
<u>EJEMPLO 118</u>	3.2	91	28
<u>EJEMPLO 119</u>	1.9	289	152
<u>EJEMPLO 120</u>	37	1384	37
<u>EJEMPLO 121</u>	0.8	93	116
<u>EJEMPLO 122</u>	16	1755	110
Ejemplo 123	5.7	489	86

EJEMPLO DE ENSAYO 3**Actividad inhibidora de la fosforilación de Axl intracelular**

Un ensayo de inhibición de la Axl fosforilada (en lo sucesivo, denominada como pAxl) se llevó a cabo usando una línea celular derivada de cáncer de pulmón de células no pequeñas de humano NCI-H1299.

Las células NCI-H1299 se suspendieron en un medio (medio RPMI1640 que contiene suero bovino fetal al 10%), a continuación se inocularon a 15000 células/100 μ l/pocillo para cada placa de paredes múltiples de 96 pocillos, y se cultivaron a 37°C durante 1 día en presencia de CO₂ al 5%. Al día siguiente, el medio se desechó, y un medio se agregó a 100 μ l/pocillo a la placa, seguido de cultivo a 37°C durante 1 día en presencia de CO₂ al 5%. Cada compuesto de ensayo se disolvió en DMSO y se diluyó con un medio libre de FBS para preparar una solución de muestra (concentración de DMSO: 2%). Un medio o un medio suplementado con la muestra se agregó a 25 μ l/pocillo (concentración de DMSO: 0.4%) a la placa y se incubó a 37°C durante 1 hora en presencia de CO₂ al 5%.

GAS6 (R&D Systems Inc., modelo: 885-GS) se diluyó en 6 μ g/ml con un medio libre de FBS, a continuación se agregó a 25 μ l/pocillo a la placa, y se incubó a 37°C durante 10 minutos en presencia de CO₂ al 5% después de agitar.

El sobrenadante se desechó, y una solución de una solución de formalina al 37% diluida a 4% con solución salina tamponada con fosfato (PBS) (en lo sucesivo, una solución de formalina al 4%) se agregó a 0.1 ml/pocillo a la placa, que a continuación se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, la solución de formalina al 4% se desechó, y una solución de Triton X-100 diluida al 0.1% con PBS (en lo sucesivo, denominada como un tampón de lavado) se agregó a 0.2 ml/pocillo a la placa y se desechó por decantación. Un exceso de agua se eliminó con una toalla de papel.

Posteriormente, NaN_3 al 10% y 110 μl de H_2O_2 se agregaron a 10.7 ml de un tampón de lavado (en lo sucesivo, denominado como un tampón de apagamiento), y este tampón de apagamiento se agregó a 0.1 ml/pocillo a la placa, que a continuación se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 15 minutos.

5 El tampón de apagamiento se desechó, y un tampón de lavado se agregó a 0.2 ml/pocillo a la placa y se desechó por decantación. Un exceso de agua se eliminó con una toalla de papel. Se agregó leche desnatada (WAKO #198-10605) (concentración final 5%) a un tampón de lavado (en lo sucesivo, denominado como tampón de bloqueo), y este tampón de bloqueo se agregó a 0.25 ml/pocillo a la placa, que a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1
10 hora.

El tampón de bloqueo se desechó, y se hizo reaccionar anticuerpo monoclonal de conejo Anti-phospho-Axl (Y702) (D12B2) (Cell Signaling Technology, Inc., No. de catálogo 5724) a una concentración de 1/1000 con la placa, que a continuación se dejó reposar durante la noche a 4°C. Cada pocillo se lavó repetidamente con un tampón de lavado cinco veces, y Peroxidase
15 AffiniPure Donkey Anti-Rabbit IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch Inc., No. de catálogo 711-035-152) se hizo reaccionar a una concentración de 1/2000 con la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. Se llevó a cabo una operación de lavado similar, y se agregó sustrato quimioluminiscente Super Signal ELISA Pico (Thermo Fisher Scientific, Inc., No. de catálogo 37069) a 0.05 ml/pocillo a la placa y se agitó suavemente, seguido de incubación durante 20 minutos. A continuación, la luz
20 desarrollada se midió utilizando ARVO SX (PerkinElmer Inc.) para medir el nivel de pAxl (Y702).

La actividad inhibidora de pAxl se determinó de conformidad con la siguiente expresión:

$$\text{Inhibición \%} = 100 - (A - B) \times 100 / (T - B)$$

A: Valor de medición del compuesto de ensayo

25 B: Intensidad de luz de la mezcla de reacción suplementada con un compuesto de control positivo que tiene una concentración que inhibió casi 100% de fosforilación (por ejemplo, intensidad de luz de la mezcla de reacción suplementada con 1 μM BMS-777607)

T: Intensidad de luz de la mezcla de reacción no suplementada con el compuesto

La concentración de inhibición al 50% (CI_{50}) se determinó a partir de los datos sobre
30 la actividad inhibidora de pAxl a una pluralidad de concentraciones utilizando GraphPad Prism 4.

El Cuadro 45 muestra la actividad inhibidora de la fosforilación de Axl intracelular como CI_{50} (nM).

CUADRO 45-1

No. de ejemplo	CI50
	pAxl (nM)
5	Compuesto A
	13
	Ejemplo 1
	10
	Ejemplo 2
	15
	Ejemplo 34
	8
	Ejemplo 36
	14
10	Ejemplo 41
	9
	Ejemplo 53
	13
	Ejemplo 58
	13
	Ejemplo 63
	7
	Ejemplo 76
	14
15	Ejemplo 85
	7
	Ejemplo 86
	10
	Ejemplo 90
	11
	Ejemplo 98
	9
	Ejemplo 100
	6
20	Ejemplo 101
	7

CUADRO 45-2

	Ejemplo 103	13
	Ejemplo 104	10
25	Ejemplo 106	4
	Ejemplo 107	15
	Ejemplo 110	7
	Ejemplo 111	7
30	Ejemplo 121	16

10

- ## 2. Fármaco:

Compuesto del ejemplo 124

Compuesto del ejemplo 128

Compuesto del ejemplo 129

- ### 3. Preparación de solución de dosificación:

El compuesto A, el compuesto del Ejemplo 124, el compuesto del Ejemplo 128, y el compuesto del Ejemplo 129 se suspendieron cada uno en una solución de metilcelulosa al 0.5% (MC al 0.5%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

- #### 4. Método de administración:

15

Cuatro dosis continuas, 1 día sin fármaco, 5 dosis continuas, 2 días sin fármaco, 5 dosis continuas, 2 días sin fármaco, 5 dosis continuas, 2 días sin fármaco, y 4 dosis continuas.

- ## 5. Examen patológico

20

Al día siguiente de la fecha de finalización del período de administración, los ratones fueron sacrificados por la extracción de sangre bajo anestesia con isoflurano. A continuación, se recogieron sus ojos, se fijaron en soluciones de Davidson, a continuación se incluyeron en parafina, y se tiñeron con hematoxilina-eosina para preparar preparaciones, que a continuación se examinaron histopatológicamente.

25

Una degeneración leve a moderada y un adelgazamiento de la capa nuclear externa y de la capa de células de bastones y conos en la retina se encontraron en todos los ratones (n = 8) en el grupo al que se le administraron 100 mg/kg de dihidrato de monoclórhidrato del Compuesto A.

No se encontró ningún cambio histológico en la retina de ninguno de los ratones (n = 8) en los grupos de 100 o 200 mg/kg de compuesto del Ejemplo 124, Ejemplo 128 o Ejemplo 129.

30

Ensayo antitumoral

35

NIH-3T3-Axl #7 (células preparadas mediante la transfección de células NIH3T3 con retrovirus pLXSN que tiene un inserto de cADN de Axl de longitud completa) se trasplantó en bloque en ratones NOG hembra. Cuando sus volúmenes de tumor estimados alcanzaron aproximadamente 500 mm³, el dihidrato de monoclóhidrato del Compuesto A (25, 4.2, o 0.7 mg/kg), el compuesto del Ejemplo 124 (50, 12.5, 3.1, o 0.8 mg/kg), y el compuesto del Ejemplo 128 (50, 12.5, 3.1, o 0.8

mg/kg) se administraron cada uno a través de una vía oral dos veces al día (bid) en 5 dosis continuas. El Compuesto A administrado a 25 y 4.2 mg/kg mostró un efecto de regresión tumoral distinto. Los compuestos del Ejemplo 124 y el Ejemplo 128 administrados a 3.1 mg/kg casi inhibieron completamente el crecimiento del tumor durante el período de administración, y estos compuestos administrados a 50 y 12.5 mg/kg mostraron un efecto de regresión tumoral distinto.

EJEMPLO DE ENSAYO 6

Estudio sobre el efecto *in vivo* provocado por el uso combinado con erlotinib

Células de cáncer de pulmón HCC827 que tienen una mutación por delección en el exón 19 del gen EGFR y que exhiben una elevada sensibilidad a los inhibidores de EGFR se suspendieron a 5×10^7 células/ml en solución salina tamponada con fosfato. 0.1 ml de la suspensión celular preparada se trasplantó por vía subcutánea a cada ratón nude (hembra, 5 semanas de edad). Cuando los volúmenes de tumor estimados de la mayoría de los ratones alcanzaron aproximadamente 450 mm³ (52 días después del trasplante del tumor), los ratones se agruparon de conformidad con sus volúmenes de tumor y se obligaron a recibir por vía oral 25 mg/kg de erlotinib (LC Laboratories) una vez al día (qd) o 50 mg/kg de hidrato de sulfato de N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-metil-4'oxo-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1',4'-dihidro-2,3'-bipiridin-5'-carboxamida (Compuesto B) dos veces al día (bid) (estos agentes se administraron solos o en combinación). La administración se inició el día (Día 1) después de la fecha de agrupación y se llevó a cabo cinco veces a la semana (sábado y domingo se establecieron como días sin fármaco). La administración se continuó hasta el Día 46 para los grupos a los que se les administró un vehículo o hidrato de sulfato del Compuesto B solo, el Día 86 para el grupo al que se le administró erlotinib solo, y el Día 106 para el grupo al que se le administró estos agentes en combinación. El eje mayor (mm) y el eje menor (mm) de cada tumor se midieron a través del tiempo utilizando un calibrador digital electrónico. El volumen de tumor estimado se calculó de conformidad con la expresión (1) dada a continuación, y se representó gráficamente. Además, el peso corporal se midió a través del tiempo utilizando una balanza automática para animales pequeños. La tasa de cambio en el peso corporal (% de Cambio de peso corporal) se calculó de conformidad con la expresión (2) dada a continuación. De esta manera, se estudió la influencia de la administración del fármaco sobre el peso corporal, mientras que los resultados de la última medición del peso corporal se utilizaron en el cálculo de la dosis.

Volumen de tumor estimado (mm³) = Media del volumen de tumor estimado de individuos ... (1)

Volumen de tumor estimado de cada individuo = $A_n \times B_n^2 / 2$

An: Eje mayor del tumor en el Día n

Bn: Eje menor del tumor en el Día n

Cambio de peso corporal (%) = Tasa media de cambio en los pesos corporales de individuos ... (2)

5 Tasa de cambio en el peso corporal de cada individuo = $(1 - BW_n / BW_s) \times 100$

BW_n: Peso corporal en el Día n

BW_s: Peso corporal en el día inicial de la administración

Se confirmó que erlotinib administrado solo tiene un efecto de regresión tumoral inmediatamente después de la administración. Sin embargo, el tumor posteriormente adquirió resistencia y se hizo más grande que su tamaño en el inicio de la administración en el Día 77. Por el contrario, el tamaño del tumor en el grupo al que se le administró erlotinib y el hidrato de sulfato del Compuesto B en combinación no llegó a eso en el inicio de la administración, incluso en el Día 107 (Figura 19-1). No se encontró ninguna pérdida de peso significativa en el grupo al que se le administró erlotinib y el hidrato de sulfato del Compuesto B en combinación (Figura 19-2).

EJEMPLO DE ENSAYO 7

Estudio sobre la elevación de la expresión de AXL por la administración de erlotinib

20 Células de cáncer de pulmón HCC827 se suspendieron 5×10^7 células/ml en solución salina tamponada con fosfato. 0.1 ml de la suspensión celular preparada se trasplantó por vía subcutánea a cada ratón nude (hembra, 5 semanas de edad). Cuando los volúmenes de tumor estimados de la mayoría de los ratones alcanzaron aproximadamente 450 mm³ (52 días después del trasplante del tumor), los ratones se agruparon de conformidad con sus volúmenes de tumor (Día 0) y se obligaron a recibir por vía oral 25 mg/kg, 12.5 mg/kg, o 6.25 mg/kg de erlotinib (LC Laboratories) cinco días a la semana (sábado y domingo se establecieron como días sin fármaco). La administración se continuó hasta el Día 46 para un grupo de administración de vehículo y el Día 86 para los grupos de administración de erlotinib. El eje mayor (mm) y el eje menor (mm) de cada tumor se midieron a través del tiempo utilizando un calibrador digital electrónico. El volumen de tumor estimado se calculó de conformidad con la expresión (1) dada a continuación, y se representó gráficamente (Figura 20-1). Un lisado celular se preparó a partir de las masas tumorales de 2 a 6 ratones en cada grupo y se examinaron para la expresión de AXL mediante el ensayo de transferencia Western, y cada banda individual se cuantificó utilizando ImageQuant LAS4000 (GE Healthcare Japan Corp.) (Figura 20-2). La preparación del lisado celular y el ensayo de transferencia Western se llevaron a cabo de la siguiente manera: aproximadamente 100 mg de las masas

tumorales se homogeneizaron en tampón de lisis (Cell Signaling Technology, Inc., 9803) que contenía un inhibidor de la fosfatasa (Roche Diagnostics., 04 906 837 001) y un inhibidor de la proteasa (Roche Diagnostics, 11 836 153 001), y el sobrenadante se utilizó como una muestra de lisado. Las proteínas en esta muestra se fijaron utilizando tampones (Life Technologies Corp, NP0008 y NP0009) y desnaturalización térmica y se sometieron a un ensayo de transferencia Western. 15 μ g de la muestra se sometieron a electroforesis y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa. La membrana se bloqueó durante 1 hora y a continuación se hizo reaccionar durante la noche con un anticuerpo anti-AXL de conejo (Cell Signaling Technology, Inc., 9803, 1/1000) o un anticuerpo anti-Actina de conejo (Santa Cruz Biotechnology, Inc., SC-1616 , 1/2000) bajo condiciones de refrigeración. La membrana se lavó con solución salina tamponada con Tris y a continuación se hizo reaccionar con un anticuerpo IgG marcado con HRP anti-conejo (Cell Signaling Technology, Inc., 7074, 1/2000) a temperatura ambiente durante 1 hora. La membrana se lavó con solución salina tamponada con tris y a continuación se permitió desarrollar luz con un sustrato de HRP (Merck Millipore Corp., WBLUF0500).

La expresión de AXL se confirmó mediante el ensayo de transferencia Western, y cada banda individual se cuantificó utilizando ImageQuant LAS4000. Como resultado, la elevación significativa de la expresión de AXL en los grupos de administración de erlotinib se confirmó mediante el ensayo de Welch.

20

EJEMPLO DE ENSAYO 8

Estudio sobre el efecto *in vivo* provocado por el uso combinado con erlotinib - 2

Células de cáncer de pulmón HCC827 se suspendieron 4×10^7 células/ml en solución salina tamponada con fosfato. 0.1 ml de la suspensión celular preparada se trasplantó por vía subcutánea a cada ratón nude (hembra, 5 semanas de edad). 52 días después del trasplante de las células tumorales, los ratones que tuvieron un volumen de tumor estimado de 200 mm^3 o mayor y menor de 700 mm^3 (86 ratones/129 ratones) se obligaron a recibir por vía oral 25 mg/kg de erlotinib (LC Laboratories) una vez al día (qd). La administración se inició el día (53 días después del trasplante) después de la fecha de agrupación y se llevó a cabo cinco veces a la semana (sábado y domingo se establecieron como días sin fármaco). Los ratones portadores de cáncer que confirmaron tener regresión temporal y un nuevo crecimiento distinto de un tumor se agruparon (6 ratones/grupo, 115 días después del trasplante) en 3 grupos: grupo 1: grupo de administración de erlotinib + vehículo (media de volumen de tumor estimado: 275 mm^3), grupo 2: erlotinib + 50 mg/kg de hidrato de sulfato del Compuesto B (media de volumen de tumor estimado: 284 mm^3), y grupo 3: erlotinib + 25 mg/kg de hidrato de sulfato del Compuesto B (media de volumen de tumor

estimado: 268 mm³). Se realizó un estudio sobre si el uso combinado con el hidrato de sulfato del Compuesto B restauraría el efecto del erlotinib sobre tumores resistentes a erlotinib. El sulfato de hidrato del Compuesto B se administró dos veces al día (bid) a partir de 116 días después del trasplante, y esta administración se continuó cinco veces a la semana (sábado y domingo se establecieron como días sin fármaco). El tumor creció hasta el volumen de tumor estimado al mismo nivel que el volumen original en el momento del trasplante en el grupo 1, mientras que el efecto inhibidor del crecimiento distinto de erlotinib se confirmó en el grupo 2 y el grupo 3. En el grupo 2, el volumen de tumor estimado en 116 días después del trasplante cuando se inició la administración combinada se mantuvo incluso en 140 días después del trasplante.